

Jan Pavlíček a kolektiv

Vrozené srdeční vady v klinické praxi

Etiopatogeneze, rizikové faktory,
diagnostika a sledování





KLINIKA JL
Kardio

PARTNER PRO AMBULANTNÍ

KARDIOLOGICKOU A INTERNÍ PÉČI

Spolehlivá návazná péče pro vaše pacienty.

Zajišťujeme kvalitní diagnostiku, koordinovanou léčbu a mezioborovou spolupráci v rámci skupiny **Innova Healthcare**.

MUDr. Jana Bucková

Vedoucí lékařského týmu
kardiologie a interny Kliniky JL

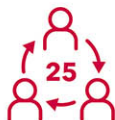


PROČ SPOLUPRACOVAT S NÁMI?



ZKUŠENÝ TÝM SPECIALISTŮ

Odborná péče
s důrazem na
individuální přístup.



NÁVAZNOST NA 25 ODBORNOSTÍ

Komplexní péče
o polymorbidní
pacienty na jednom
místě.



KOORDINOVANÁ PÉČE

Mezioborová
spolupráce,
kontinuita léčby
a včasná zpětná
vazba.



MODERNÍ DIAGNOSTICKÉ ZÁZEMÍ

Využití nejnovějších
diagnostických
postupů
a technologií.



Jsme součástí
zdravotnické skupiny
Innova Healthcare.

- 26 odborností pod jednou střechou
- Rychlé objednání a efektivní komunikace
- Komplexní péče pro dospělé pacienty



KARDIOLOGIE A INTERNA KLINIKY JL
Poliklinika Hůrka – Budova A
Sluneční náměstí 2588/14
158 00 Praha 13 – Stodůlky



Více informací pro lékaře
a objednání pacientů
www.poliklinikahurka.cz
Tel.: 704 006 112



Děkujeme subjektům a společnostem, které v této publikaci inzerují
nebo její vydání jiným způsobem podpořily (v abecedním pořadí):

MUDr. Hynek Kudělka, MBA, a MUDr. Alena Kudělková

A.M.I. – Analytical Medical Instruments, s.r.o.

Electric Medical Service s. r. o.

Innova Healthcare, a.s.

NIMOTECH, s.r.o.

SANOPHARM CZ s. r. o.

SNT Plus s.r.o.

Jan Pavlíček a kolektiv

Vrozené srdeční vady v klinické praxi

Etiopatogeneze, rizikové faktory,
diagnostika a sledování

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**. Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou **bez souhlasu nositele práv zakázány**.

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D., MHA, a kolektiv

Vrozené srdeční vady v klinické praxi

Etiopatogeneze, rizikové faktory, diagnostika a sledování

Editor: doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D., MHA

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

Kolektiv autorů:

MUDr. Miroslava Burešová, Ph.D.
Ing. Petra Cibulková, MBA
doc. Mgr. Kateřina Čížková, Ph.D.
MUDr. Patricie Delongová
MUDr. Dagmar Grečmalová
MUDr. Tomáš Gruszka
MUDr. Andrea Gřegořová
MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D.
MUDr. Sabina Kaprálová, Ph.D.
prof. MUDr. Eva Klásková, Ph.D., MHA
doc. MUDr. Karel Koubský, Ph.D.
doc. MUDr. Peter Kubuš, Ph.D.
Mgr. Pavlína Kuchařová
Mgr. Iva Kuzníková, Ph.D.
MUDr. David Matura
MUDr. Mária Najdeková
MUDr. Markéta Nowaková, MBA
doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D., MHA
MUDr. Hana Pudichová
doc. MUDr. Kristina Rücklová, Ph.D.
MUDr. Jan Strakoš
MUDr. Richard Špaček, Ph.D.
MUDr. Ján Štofira
doc. MUDr. Zdeněk Tauber, CSc.
doc. Ing. Hana Tomášková, Ph.D.
doc. MUDr. Viktor Tomek, Ph.D.
ThLic. Václav Tomiczek, Ph.D.
MUDr. Bořek Trávníček, MBA
Mgr. Petra Tvrdá

Recenzent:**doc. MUDr. Peter Olejník, PhD.**

Klinika detskej kardiológie Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave
a Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb / Detské kardiocentrum, Bratislava,
Slovensko

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

Tato monografie vznikla za podpory Ministerstva zdravotnictví ČR ve spolupráci s Agenturou pro zdravotnický výzkum ČR v rámci projektu AZV ČR č. NW25-09-00351 „Identifikace rizikových faktorů vrozených srdečních vad a jejich využití pro časný prenatální screening“.

Obrázky dodali autoři. Fotografie pacientů jsou zveřejněny se souhlasem zákonných zástupců či samotných pacientů. Obrázky 9.36, 9.41, 9.50, 9.55 překreslil a upravil Jiří Hlaváček. Část obrázků z kapitoly 9 byla převzata z publikace Rubáčková Popelová J (ed.), a kol. Vrozené srdeční vady v dospělosti, Praha: Grada, 2018, s laskavým svolením doc. MUDr. Jany Rubáčkové Popelové, CSc., a prof. MUDr. Pavla Žáčka, Ph.D.

Cover Photo © pomocí Gemini vytvořila Lucie Koubová, 2026

Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2026

© Grada Publishing, a.s., 2026

Vydala Grada Publishing, a.s.

U Průhonu 22, Praha 7

jako svou 10 666. publikaci

Šéfredaktorka lékařské literatury MUDr. Michaela Lízlerová

Odpovědná redaktorka Mgr. Klára Procházková

Jazyková korektura a redakce Jitka Štěrbová

Sazba a zlom Lucie Koubová

Počet stran 774

1. vydání, Praha 2026

Vytisklo TISK CENTRUM s.r.o, Moravany u Brna.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-7854-4 (pdf)

ISBN 978-80-271-6325-0 (print)

Kolektiv autorů

doc. MUDr. Jan Pavlíček, Ph.D., MHA

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Miroslava Burešová, Ph.D.

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

Ing. Petra Cibulková, MBA

Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky Fakultní nemocnice
Ostrava

doc. Mgr. Kateřina Čížková, Ph.D.

Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

MUDr. Patricie Delongová

Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky Lékařské fakulty
Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Dagmar Grečmalová

Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky Lékařské fakulty
Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava; GENEMED s.r.o., Ostrava

MUDr. Tomáš Gruszka

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Andrea Gřegořová

Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky Lékařské fakulty
Ostravské univerzity a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Andrea Hladíková, Ph.D.

Centrum lékařské genetiky Spadia, Frýdek-Místek; Ústav klinické a molekulární
patologie a lékařské genetiky Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Sabina Kaprálová, Ph.D.

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

prof. MUDr. Eva Klásková, Ph.D., MHA

Dětská klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci
a Fakultní nemocnice Olomouc

doc. MUDr. Karel Koubský, Ph.D.

Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha

doc. MUDr. Peter Kubuš, Ph.D.

Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha

Mgr. Pavlína Kuchařová

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity;
Oddělení pracovního a preventivního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava

Mgr. Iva Kuzníková, Ph.D.

Katedra zdravotně-sociálních studií Fakulty sociálních studií Ostravské univerzity;
Hospic sv. Lukáše, Charita Ostrava

MUDr. David Matura

Gynekologicko-porodnická klinika Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Mária Najdeková

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Markéta Nowaková, MBA

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Hana Pudichová

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

doc. MUDr. Kristina Rücklová, Ph.D.

Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice
Královské Vinohrady; Klinikum Stuttgart – Olgahospital und Frauenklinik,
Stuttgart, Německo

MUDr. Jan Strakoš

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Richard Špaček, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

MUDr. Ján Štofira

Oddělení neonatologie a Klinika dětského lékařství Fakultní nemocnice Ostrava

doc. MUDr. Zdeněk Tauber, CSc.

Ústav histologie a embryologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

doc. Ing. Hana Tomášková, Ph.D.

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské
univerzity; Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

doc. MUDr. Viktor Tomek, Ph.D.

Dětské kardiocentrum 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy
a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha

ThLic. Václav Tomiczek, Ph.D.

Katedra zdravotně-sociálních studií Fakulty sociálních studií Ostravské univerzity

MUDr. Bořek Trávníček, MBA

Klinika dětského lékařství Lékařské fakulty Ostravské univerzity
a Fakultní nemocnice Ostrava

Mgr. Petra Tvrdá

Ústav klinické a molekulární patologie a lékařské genetiky Fakultní nemocnice Ostrava

Obsah

Předmluva	3
Poděkování	5
Úvod	6
OBECNÁ ČÁST	9
1 Epidemiologie vrožených srdečních vad	11
1.1 Incidence a prevalence	12
1.2 Úvod do epidemiologie vrožených srdečních vad	12
1.3 Výskyt vrožených srdečních vad ve světě	13
1.4 Výskyt vrožených srdečních vad v České republice	14
1.5 Výskyt VSV a vztah k prenatální diagnostice	17
1.6 Trendy a perspektiva	18
2 Etiologie – genetika vrožených srdečních vad	21
2.1 Základní aspekty molekulární genetiky	22
2.2 Typy dědičnosti a specifické mechanismy relevantní pro srdeční vady	23
2.2.1 Autozomálně dominantní dědičnost	24
2.2.2 Autozomálně recesivní dědičnost	25
2.2.3 X-vázaná recesivní dědičnost	25
2.2.4 X-vázaná dominantní dědičnost	26
2.2.5 Mitochondriální dědičnost	27
2.2.6 Digenní a multifaktoriální dědičnost	28
2.2.7 Vzácné mechanismy a atypické přenosy genetického materiálu	29
2.3 Genetické příčiny vrožených srdečních vad	32
2.3.1 Chromozomální abnormality	35
2.3.2 Mikrodeleční syndromy	42
2.3.3 Monogenní poruchy	48
2.3.4 Metabolické a peroxizomální poruchy se srdečním postižením	59
2.3.5 Genetika kardiomyopatií – přehledový komentář	60
2.4 Genetická diagnostika u vrožených srdečních vad	61
2.4.1 Indikace ke genetickému vyšetření u VSV	62
2.4.2 Základní typy genetických vyšetření u VSV	62
2.4.3 Diagnostické algoritmy u VSV	73
2.4.4 Limitace a interpretace genetických nálezů u VSV	74
2.5 Prenatální genetická diagnostika a poradenství u VSV	76
2.5.1 Indikace k prenatálnímu genetickému vyšetření u VSV	77
2.5.2 Genetické metody používané v prenatální diagnostice VSV	77
2.5.3 Genetické poradenství v rámci mezioborové spolupráce	78
2.6 Genetické poradenství v postnatální praxi	80
3 Negenetické rizikové faktory vzniku vrožených srdečních vad	85
3.1 Věk matky	85

3.2	Infekce matky	91
3.3	Maternální onemocnění	93
3.4	Léky jako teratogenní faktory	101
3.5	Toxiny jako teratogenní faktory.	113
3.6	Nutriční faktory.	115
3.7	Environmentální expozice.	117
3.8	Sociální a geografické determinanty expozice.	120
3.9	Rizikové faktory ze strany otce	121
3.10	Rizikové faktory gravidity a plodu	122
3.11	Pozitivní rodinná anamnéza.	123
4	Vývoj kardiovaskulárního systému	125
4.1	Časný vývoj srdce.	125
4.2	Vývoj srdečních přepážek a chlopní	129
4.3	Vývoj arterií a vén	134
5	Základy anatomie srdce	139

PROPEDEUTIKA A VYŠETŘOVACÍ METODY 149

6	Propedeutika vrozených srdečních vad	151
6.1	Anamnestické údaje a jejich význam	152
6.1.1	Rodinná anamnéza.	153
6.1.2	Prenatální a perinatální anamnéza	153
6.1.3	Osobní anamnéza.	154
6.1.4	Nynější onemocnění	154
6.2	Fyzikální vyšetření – tradiční propedeutika	154
6.2.1	Pohled (inspekce).	155
6.2.2	Pohmat (palpace).	155
6.2.3	Poklep (perkuse)	156
6.2.4	Poslech (auskultace)	156
6.3	Vedoucí příznaky kardiálních onemocnění u dětí	164
6.3.1	Cyanóza	164
6.3.2	Dušnost	169
6.3.3	Palpitace	173
6.3.4	Bolesti na hrudi.	177
6.3.5	Synkopa u dětí	181
6.4	Další příznaky kardiálních onemocnění	186
6.4.1	Hepatomegalie	187
6.4.2	Otoky	187
6.4.3	Pocení	187
6.4.4	Další méně časté projevy.	187
6.5	Klinická propedeutika VSV v kontextu věkových období	188
6.6	Souhrn pro primární péči	189
6.7	Indikace k urgentnímu odeslání ke kardiologovi	190
7	Paraklinická a zobrazovací diagnostika u VSV	193
7.1	Obecná laboratorní diagnostika u dětí s podezřením na VSV.	194
7.2	Laboratorní metody u VSV – biomarkery	198

7.2.1	Natriuretické peptidy: BNP a NT-proBNP.	198
7.2.2	Natriuretické peptidy u specifických klinických stavů	200
7.2.3	Troponiny v diagnostice a sledování VSV	206
7.2.4	Využití troponinu u VSV	208
7.3	EKG a vrozené srdeční vady.	214
7.4	Zobrazovací vyšetřovací metody v kardiologii	221
7.4.1	Rentgenové vyšetření hrudníku.	222
7.4.2	Echokardiografie	228
7.4.3	Magnetická rezonance srdce	236
7.4.4	Výpočetní tomografie srdce	238
7.4.5	Radionuklidová vyšetření srdce u dětí	243
7.4.6	Endomyokardiální biopsie	244
7.4.7	Diagnostická srdeční katetrizace	245

PRENATÁLNÍ DIAGNOSTIKA. 249

8	Prenatální detekce VSV	251
8.1	Prenatální detekce VSV – pohled dětského kardiologa	252
8.1.1	Historie prenatální kardiologie	252
8.1.2	Současnost.	253
8.1.3	Organizace prenatální diagnostiky v ČR.	253
8.1.4	Diagnostické postupy a metodiky.	255
8.1.5	Indikace k vyšetření a rizikové faktory.	258
8.1.6	Limitace systému a etické otázky	259
8.1.7	Česká republika a svět, mezinárodní srovnání.	260
8.2	Prenatální detekce VSV – pohled gynekologa	263
8.2.1	Ultrazvukové vyšetření do 14. týdne	264
8.2.2	Ultrazvukové vyšetření ve 20.–22. týdnu.	266
8.2.3	Ultrazvukové vyšetření ve 30.–32. týdnu.	268
8.3	Došetření gravidity a plánování porodu	268
8.4	Ukončení gravidity a role patologa	269
8.4.1	Cíle autopsie a její příprava	269
8.4.2	Fixace a vedení autopsie	271
8.4.3	Korelace nálezů a interpretace.	272

SPECIÁLNÍ ČÁST 1 277

9	Vrozené srdeční vady – jednotlivé typy	279
9.1	Defekt komorového septa	283
9.2	Defekt síňového septa	290
9.3	Perzistující ductus arteriosus (otevřená tepenná dučej)	296
9.4	Defekt atrioventrikulárního septa.	301
9.5	Aortální stenóza a další aortální postižení.	307
9.5.1	Aortální stenóza	307
9.5.2	Méně časté formy aortální stenózy	313
9.5.3	Aortální regurgitace	314
9.5.4	Anomálie kořene aorty.	315

9.5.5	Anomálie aorty u syndromologických postižení	316
9.6	Pulmonální stenóza a izolovaná postižení chlopně plicnice	317
9.6.1	Pulmonální stenóza	317
9.6.2	Pulmonální insuficience	322
9.6.3	Syndrom aplazie chlopně plicnice	324
9.7	Fallotova tetralogie	325
9.8	Koarktace aorty	332
9.9	Transpozice velkých tepen	338
9.10	Syndrom hypoplastického levého srdce	343
9.11	Dvojvýtoková pravá komora	349
9.12	Arteriální trunkus	354
9.13	Trikuspidální atrezie	359
9.14	Pulmonální atrezie bez defektu komorového septa	364
9.15	Pulmonální atrezie s defektem komorového septa	369
9.16	Dvojvýtoková levá komora	376
9.17	Funkčně jediná komora, fontanovská cirkulace	381
9.18	Totální anomální návrat plicních žil	390
9.19	Parciální anomální návrat plicních žil	396
9.19.1	Scimitar syndrom	400
9.20	Ebsteinova anomálie	401
9.21	Interrupce aortálního oblouku	406
9.22	Korigovaná transpozice velkých tepen	412
9.23	Izolované vady atrioventrikulárních chlopní	417
9.23.1	Trikuspidální stenóza	417
9.23.2	Trikuspidální insuficience	420
9.23.3	Mitrální stenóza	423
9.23.4	Mitrální insuficience	426
9.23.5	Prolaps mitrální chlopně	429
9.23.6	Double-orifice mitral valve	433
9.24	Anomálie koronárních arterií	436
9.24.1	Anomální odstup levé koronární arterie z plicnice	437
9.24.2	Anomální odstup pravé koronární arterie z plicnice	440
9.24.3	Anomální odstup koronární arterie z nesprávného koronárního sinu	441
9.24.4	Jediná koronární arterie	441
9.24.5	Koronární píštěle	442
9.24.6	Anomální koronární arterie u VSV	442
9.25	Cévní prstence	444
9.25.1	Zdvojený aortální oblouk	446
9.25.2	Pravostranný aortální oblouk s levostranným ductus arteriosus nebo ligamentum arteriosum	446
9.25.3	Levostranný aortální oblouk s pravostranně sestupnou aortou a pravostranným ductus arteriosus (nebo ligamentum arteriosum)	446
9.25.4	Pravostranný aortální oblouk s aberantní levou subklaviální tepnou a ligamentum arteriosum	447

9.25.5	Aberantní pravá arteria subclavia („arteria lusoria“)	447
9.25.6	Abnormální průběh ductus arteriosus / ligamentum arteriosum nebo zbytkové embryonální struktury (např. Kommerellův divertikl)	447
9.25.7	Pulmonální sling (aberantní levá plicní tepna)	448
9.25.8	Další varianty cévních prstenců	448
9.26	Anomálie systémových žil	453
9.26.1	Perzistující levostranná horní dutá žíla	453
9.26.2	Další varianty anomálií horní duté žíly	456
9.26.3	Anomálie žil dolního povodí	456
9.27	VSV vzácné nebo neuvedené v předchozích kapitolách	459
9.27.1	Cor triatriatum	460
9.27.2	Dvojvýtoková levá komora	461
9.27.3	Aortopulmonální okno	462
9.27.4	Uhlova anomálie	463
9.27.5	Aortoventrikulární tunel	464
9.28	Polohové anomálie a uspořádání orgánů	465
9.28.1	Situs viscerum	465
9.28.2	Termíny uložení srdce a ostatních orgánů (tab. 9.1)	465
9.28.3	Vertikální (superoinferiorní) postavení komor	466
9.28.4	Ektopie srdce (ectopia cordis)	466
9.28.5	Dextrokardie, dextroverze a dextropozice	467
9.29	Heterotaxe a izomerismus	468
9.29.1	Kardiální anomálie	469
9.29.2	Extrakardiální postižení	471
10	Vrozené srdeční vady v kontextu věkových období dítěte	479
10.1	Vrozené srdeční vady u novorozence	479
10.1.1	Klinické příznaky	479
10.1.2	Diagnostický postup	483
10.1.3	Stabilizace novorozence a léčba	488
10.1.4	Vrozené srdeční vady a nezralý novorozenec	497
10.2	Vrozené srdeční vady v jednotlivých věkových obdobích	499
10.2.1	Prenatální období	500
10.2.2	Kojenecké období	500
10.2.3	Batoletí období	505
10.2.4	Předškolní věk	508
10.2.5	Školní věk	510
10.2.6	VSV v adolescenci	512

SPECIÁLNÍ ČÁST 2 515

11	Vrozené srdeční vady a genetické postižení	517
11.1	Downův syndrom	518
11.2	Edwardsův syndrom	525
11.3	Patauův syndrom	531
11.4	DiGeorgeův syndrom, 22q11.2 mikroleční syndrom	536

11.5	Turnerův syndrom	551
11.6	RASopatie a srdeční vady	569
11.7	Marfanův syndrom v dětské kardiologii	603
11.8	Přístup k dalším genetickým syndromům spojeným s VSV	633

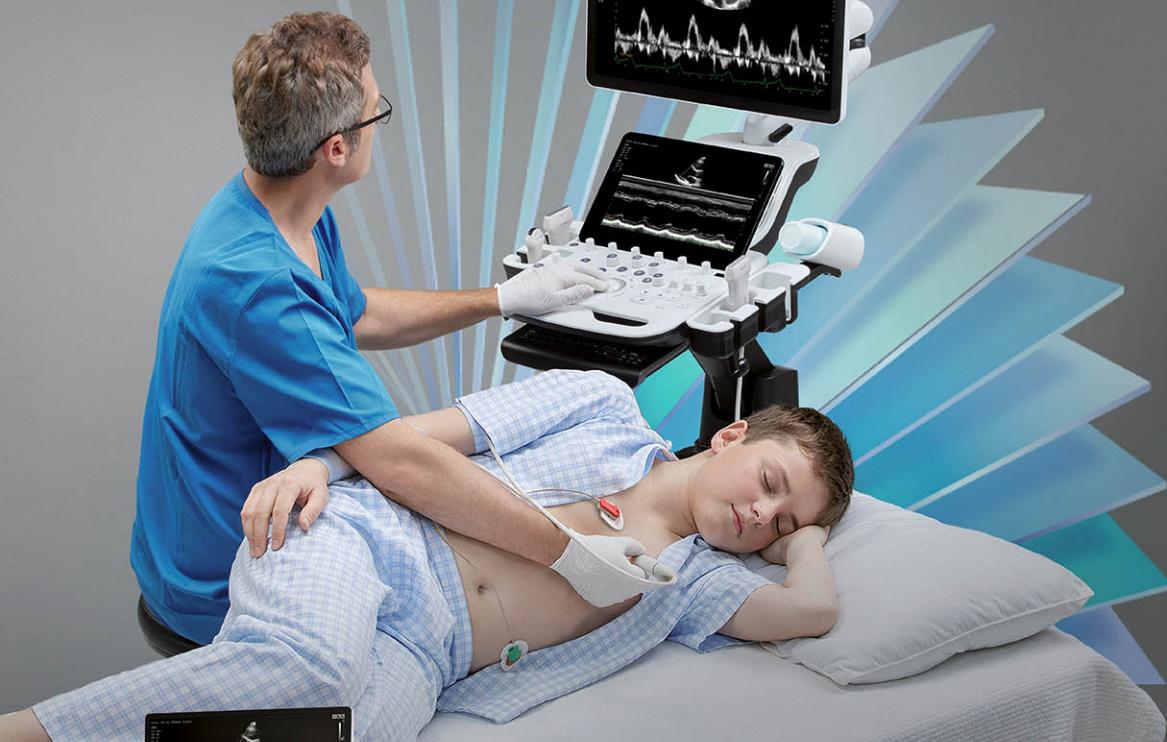
SPECIÁLNÍ ČÁST 3 639

12	Infekční endokarditida v dětském věku	641
12.1	Epidemiologie.	642
12.2	Etiologie a predispoziční faktory	642
12.3	Patofyziologie	643
12.4	Klinický obraz.	643
12.5	Diagnostika	644
12.6	Terapie	646
12.7	Prevence infekční endokarditidy	647
12.7.1	Historický pohled a změny v doporučeních	647
12.7.2	Současná doporučení ESC z roku 2023 a doporučení České kardiologické společnosti z roku 2024	647
12.7.3	Režimová opatření v prevenci IE u dětí	648
12.7.4	Indikace antibiotické profylaxe IE u dětí.	648
13	Srdeční selhání u dětí s VSV.	653
13.1	Epidemiologie a incidence	654
13.2	Klasifikace a patofyziologie srdečního selhání u dětí	654
13.3	Etiologie srdečního selhání u dětí.	655
13.4	Klasifikace závažnosti srdečního selhání u dětí	658
13.5	Diagnostika srdečního selhání u dětí.	659
13.6	Léčba srdečního selhání u dětí	662
13.6.1	Akutní léčba.	662
13.6.2	Chronická léčba.	665
13.6.3	Specifické situace v léčbě chronického srdečního selhání u dětí	675
14	Komplexní péče o dítě s VSV	681
14.1	Očkování	681
14.1.1	Druhy očkování podle právního a odborného rámce v ČR	682
14.1.2	Kontraindikace a možné komplikace očkování	685
14.1.3	Obecné zásady očkování u dětí s VSV	686
14.2	Antitrombotická a antikoagulační léčba u dětí s VSV	688
14.2.1	Antiagregační léčba u dětí s VSV	689
14.2.2	Antikoagulační léčba u dětí s VSV	692
14.3	Sport, aktivity, vzdělávání, rehabilitace.	696
14.3.1	Sport a pohybové aktivity	696
14.3.2	Předškolní a školní docházka a volba povolání u dětí s VSV.	701
14.3.3	Význam a cíle rehabilitace u dětí s VSV	702
14.4	Organizace péče, přechod do dospělosti, gravidita	709
14.4.1	Organizace péče o děti a dospívající s VSV	709
14.4.2	Přechod do dospělosti a péče o dospělé pacienty s VSV	711

14.4.3	Gravidita a VSV.	712
15	Paliativní péče a srdeční vady	717
15.1	Indikace paliativní péče u dětí se srdeční vadou	720
15.2	Prenatální fáze paliativní péče.	722
15.3	Postnatální fáze paliativní péče	723
15.4	Organizace a struktura paliativní péče	726
15.5	Plánování propuštění a komunitní paliativní péče	727
15.6	Etická rozhodnutí a sdílené rozhodování	729
15.7	Situace v České republice.	730
15.8	Mezinárodní pohled na perinatální a postnatální paliativní péči	731
15.9	Limity a výzvy paliativní péče o plody a děti se srdeční vadou	731
	Závěr	735
	Souhrn	736
	Summary	737
	Seznam zkratk	739
	Rejstřík	749

SAMSUNG

cV7



Jistota, kterou dětská srdce potřebují

Ultrazvuk cV7 přináší špičkovou kvalitu zobrazení, vysokou citlivost a intuitivní ovládání pro každodenní klinickou praxi. Díky pokročilým technologiím umožňuje přesné a rychlé posouzení srdečních struktur i funkcí, čímž podporuje jistotu při diagnostice i těch nejmenších pacientů.

Nimotech, s.r.o.

📍 Šumavská 416/15, 602 00 Brno

✉ nimotech@nimotech.cz | info@nimotech.sk

🌐 www.nimotech.cz | www.nimotech.sk

Pobočky - Praha, Brno, Žilina, Ružomberok, Nové Zámky



nimotech
lékařská technika

Věnování

**Tuto knihu věnujeme všem, kteří nám umožnili spojit
odborné poznání s každodenní klinickou realitou –
dětem, rodičům i spolupracovníkům.**

Předmluva

Vážení čtenáři, vážení kolegové,

s pokorou vám předkládáme knihu o vrozených srdečních vadách, které představují nejčastější skupinu vrozených vývojových vad v lidské populaci. Přestože se jedná o různorodou skupinu onemocnění s různým stupněm závažnosti, jejich společným jmenovatelem je strukturální abnormalita srdce nebo velkých cév, která vzniká již během embryonálního vývoje.

Díky pokroku v medicíně, zejména v oblasti prenatální diagnostiky, dětské kardiologie a kardiochirurgie, se v posledních desetiletích výrazně zlepšila prognóza dětí narozených se srdeční vadou. Současné zkušenosti a moderní zobrazovací metody umožňují diagnostikovat mnoho vad již v prenatálním období, stejně dobře zpracovaná je i postnatální diagnostika a péče o děti s vrozenou srdeční vadou. To vše umožňuje lékařům i rodičům připravit se na následnou péči a léčbu dítěte.

Cílem této knihy je poskytnout ucelený přehled o vrozených srdečních vadách – jejich etiopatogenezi, rizikových faktorech, diagnostice a možnostech sledování a přístupu k dětským pacientům. V oblasti dětské kardiologie v České republice stále existují stěžejní publikace Dětského kardiocentra Fakultní nemocnice Motol v Praze profesora Šamánka a profesora Chaloupeckého a z pohledu morfologie a echokardiografie vad profesora Marka. Existuje řada dalších publikací o srdečních vadách, ať již z pražského pracoviště, nebo z jiných dětských kardiologií v naší zemi. Kniha si neklade za cíl tyto texty nahradit či překonat, jejím cílem je rozšířit poznatky zejména o etiologii a souvisejících onemocněních. Snahou je uplatnit praktické zkušenosti jednotlivých autorů s jednotlivými oblastmi péče o plody i děti se srdečními vadami a přinést určité návody na péči o děti se srdečními vadami a případně vhodně doplnit již publikované poznatky.

Kniha je tak určena nejen odborníkům v oblasti pediatrické kardiologie, ale také neonatologům, pediatrům, široké veřejnosti, rodičům dětí s vrozenými srdečními vadami a studentům medicíny. Naším cílem je přiblížit tuto složitou problematiku a nabídnout čtenářům užitečné informace, které jim pomohou lépe porozumět diagnóze a léčebným postupům. Věříme, že tato publikace přispěje k dalšímu a lepšímu pochopení vrozených srdečních vad a podpoří informovanost nejen mezi zdravotníky, ale i v širší společnosti.

*Za kolektiv autorů
Jan Pavlíček*

Jak knihu číst?

Publikace obsahuje řadu informací, které se někdy mohou jevit jako příliš rozsáhlé nebo pro určitý typ čtenáře zbytné. Snahou knihy je uchopit dostupné poznatky o vrozených srdečních vadách, včetně komplexně prostudované epidemiologie a etiologie, popsat nejen izolované vady, ale i související onemocnění, která často komplikují přístup a péči o takto postižené dítě.

Jistě se najdou čtenáři, kteří nepotřebují takto rozsáhlé texty či analýzy, proto autoři připravili „boxový“ systém k usnadnění čtení všech kapitol. Vhodné obecné souhrnné poznatky jsou umístěny ve světle modrých boxech, které jasně vymezují problematiku nebo přinášejí určitý souhrn. Pro vhodná klinická doporučení, klinické poznámky nebo souhrny, které by mohly být důležité pro praxi, jsou připraveny boxy se světle zeleným pozadím. Po jejich přečtení čtenář získá rámcově kompletní informace o ohraničeném tématu nebo patologii s klinickým zaměřením.

Pro usnadnění orientace v podrobném obsahu kapitoly provázejí, většinou v úvodu problematiky, „návodné mapy“, které čtenáři napovídají, jaká základní fakta nebo oblasti jsou v kapitole obsaženy. Pro zcela kompletní informace pak slouží celý běžný text.

Ve speciální části 1, zaměřené na jednotlivé typy VSV, se v závěru každé specifikované vady objevují čtyři oranžové boxy (doporučení pro identifikaci, sledování před intervencí, indikace k intervenci a sledování po intervenci). Je potřeba říci, že jde pouze o návrhy nebo zpracované zkušenosti autorů, případně o začlenění zkušeností jiných pracovišť nebo literárních poznatků. Zcela jistě se mohou přístupy lišit jak v rámci České republiky, tak mezi pracovišti ve světě. Nic v této knize nelze považovat za dogma, vše určitě snese kritiku, upřesnění nebo návrhy na jiný postup. Texty jsou doplněny o doporučující algoritmy a schémata, pro něž platí výše uvedené.

Přejeme s knihou pěkný čtenářský zážitek a doufáme, že přinesené informace budou alespoň trochu užitečné jak odborné, tak laické veřejnosti.

*Za kolektiv autorů
Jan Pavlíček*

Poděkování

Na tomto rozsáhlém díle se podílela řada odborníků napříč medicínskými obory, jejichž zkušenosti, znalosti a nasazení významně přispěly k jeho vzniku. Rádi bychom poděkovali všem spoluautorům jednotlivých kapitol za jejich pečlivou práci, odborný přístup a ochotu podělit se o své cenné poznatky z klinické praxe i výzkumu.

Zvláštní poděkování patří všem odborníkům, kteří nám poskytli cenné konzultace, sdíleli klinické zkušenosti a přispěli k vyváženému a prakticky využitelnému obsahu této publikace.

Děkujeme také všem lékařským, ošetrovatelským i ostatním týmům, které se každodenně podílejí na komplexní péči o děti s vrozenými srdečními vadami. Jejich práce je nepostradatelnou součástí léčby i podpory rodin.

Dále bychom rádi poděkovali za laskavé poskytnutí obrazových materiálů, fotografií, ilustrací a lékařských kreseb, které obohatily obsah této knihy a přispěly ke srozumitelnosti i didaktické hodnotě jednotlivých kapitol. Zvláštní poděkování patří panu profesorovi Pavlu Žáčkovi za zhotovení ilustrací použitých ve většině kapitol speciální části věnované typům VSV a paní docentce Janě Rubáčkové Popelové za laskavý souhlas s jejich převzetím z její monografie Vrozené srdeční vady v dospělosti.

Za poskytnuté obrazové materiály dále děkujeme těmto lékařům: MUDr. Janě Svítlové (Klinika zobrazovacích metod 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha), doc. MUDr. Viktoru Tomkovi, Ph.D. (Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha), doc. MUDr. Peteru Olejníkov, Ph.D. (Dětské kardiocentrum, Národní ústav srdečních a cévních chorob, Bratislava), doc. MUDr. Ondřeji Maternovi, Ph.D. (Dětské kardiocentrum 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha), MUDr. Sylvii Krupičkové (Royal Brompton Hospital, London, UK), RNDr. Alfonsi Balcarovi a celému kolektivu Oddělení lékařské genetiky FN Ostrava.

Editor děkuje za technickou podporu při formátování tabulek, návrzích grafické struktury a předběžné organizaci obsahu, která byla částečně realizována s využitím nástrojů umělé inteligence (např. ChatGPT). Veškerý odborný obsah, interpretace dat a konečné formulace textu však byly vytvořeny autory, kteří za ně nesou plnou odpovědnost.

Zvláštní poděkování patří vydavatelství Grada za možnost publikovat tuto odbornou monografii v rozsahu, který odpovídá šíři zpracovávané problematiky. Velmi si vážíme vstřícného přístupu, trpělivé spolupráce a redakční podpory, které přispěly ke vzniku této publikace v její současné podobě.

Na závěr děkujeme našim rodinám a blízkým za trpělivost a podporu během práce na této knize.

*Ostrava, srpen 2026
Jan Pavlíček*

Úvod

Jan Pavlíček

Vrozené srdeční vady jsou nejčastější vrozenou anomálií v lidské populaci. U přibližně 1 % živě narozených dětí se vyskytuje srdeční vada, což z těchto typů vad činí závažný medicínský, ekonomický i společenský problém. Představují široké spektrum onemocnění od jednoduchých defektů, které jsou klinicky i hemodynamicky nevýznamné, až po závažné srdeční malformace vyžadující chirurgickou nebo intervenční léčbu již v prvních dnech života.

Etiologie těchto vad je i nadále označována jako multifaktoriální – zahrnuje genetické predispozice, environmentální faktory a komplexní interakce mezi nimi. Genetické patogenní varianty mohou postihovat klíčové signální dráhy řídící vývoj srdce, což vede k defektům v jeho struktuře a funkci. Zároveň se stále více ukazuje, že epigenetické mechanismy hrají významnou roli v regulaci genové exprese během embryonálního vývoje srdce. K environmentálním faktorům přispívajícím k rozvoji srdečních vad patří například mateřské infekce během těhotenství, expozice toxickým látkám, nedostatečná výživa či užívání některých léků a drog.

Přestože přesný vznik mnoha vad stále není plně objasněn, pokroky v genetice a molekulární biologii umožňují stále hlubší porozumění jejich vzniku a lepší identifikaci rizikových faktorů. Díky moderním metodám, jako je sekvenování celého genomu, analýza genových patogenních variant či využití modelových organismů, lze lépe pochopit patofyziologii těchto vad a identifikovat genetické a epigenetické změny, které se na nich podílejí. Tento výzkum přináší nové možnosti nejen v diagnostice, ale i v budoucí terapii.

Díky rozvoji prenatální diagnostiky a genetických metod se dnes lékaři mohou zaměřit nejen na včasnou detekci, ale i na prevenci některých srdečních vad. Budoucím cílem je identifikace genetických patogenních variant a epigenetických vlivů, které by mohly přispět k přesnější predikci a vývoji personalizované léčby. Moderní zobrazovací metody, jako je fetální echokardiografie či magnetická rezonance, umožňují diagnostikovat srdeční vady a další sdružené patologie již během těhotenství, což vytváří prostor pro plánování optimálního postnatálního managementu.

Postnatální péče o děti se srdečními vadami zahrnuje široké spektrum přístupů, od konzervativního sledování až po urgentní chirurgické nebo katetizační intervence. Bezprostředně po narození je zásadní rychlé stanovení diagnózy a posouzení hemodynamické stability novorozence. U některých kritických vad je nezbytné okamžité zahájení farmakologické léčby a chirurgický zákrok v prvních dnech nebo týdnech života. Dlouhodobá péče zahrnuje pravidelné kardiologické kontroly, celoživotní sledování a v některých případech i opakované chirurgické nebo katetizační výkony.

V současnosti hrají důležitou roli v diagnostice i plánování léčby moderní zobrazovací metody. Pokročilé echokardiografické přístroje umožňují detailní zobraze-

ní morfologie i srdeční funkce, významné postavení má dnes srdeční magnetická rezonance a výpočetní tomografie. Rozvíjí se virtuální 3D modelování srdce, které napomáhá lepšímu porozumění prostorovým vztahům a usnadňuje týmové plánování chirurgických a intervenčních výkonů. Nedílnou součástí komplexní péče je také dětská arytmologie, která zahrnuje diagnostiku a léčbu poruch srdečního rytmu včetně implantace kardiostimulátorů a resynchronizační terapie.

Multidisciplinární přístup zahrnuje úzkou spolupráci specialistů z různých oborů. Klíčovou roli hrají dětský kardiolog, dětské kardiochirurgy, intervenční kardiologové a intenzivisté, kteří zajišťují akutní i plánované intervence a dlouhodobé sledování. Radiologové a specialisté na zobrazovací metody přispívají k přesné diagnostice a předoperačnímu plánování. Anesteziologové a peroperační týmy jsou nezbytní při provádění invazivních výkonů. Dětské sestry, fyzioterapeuti, nutriční terapeuti a psychologové hrají významnou roli v rehabilitaci a podpoře vývoje dítěte. V řadě případů je zapojen také klinický genetik, sociální pracovník a specialisté na paliativní péči. Důležitou roli hraje primární pediatrická péče. Praktický lékař pro děti a dorost zajišťuje kontinuitu sledování mimo specializovaná centra, podílí se na včasné detekci klinických změn, sledování růstu, prevenci infekčních komplikací a koordinaci péče mezi rodinou a specialisty.

Komplexní péče, vysoká úroveň dětské kardiologie a kardiochirurgie, moderní zobrazovací techniky a efektivní spolupráce mezi jednotlivými odbornostmi zásadně přispívají k celkovému zvyšování kvality života dětí s vrozenými srdečními vadami.



SANOPHARM
KONGRESY A SEMINÁŘE

Váš spolehlivý partner pro organizaci
odborných akcí ve zdravotnictví



www.sanopharm.cz



OBECNÁ ČÁST

Epidemiologie

Etiologie – genetika vrozeých srdečních vad

Etiologie – negenetické faktory

Vývoj kardiovaskulárního systému

Základy anatomie

1 Epidemiologie vrožených srdečních vad

Pavčina Kuchařová, Hana Tomášková

Vrožené srdeční vady (VSV) představují nejčastější skupinu vývojových vad. Jde o nejčastější morfologické vrožené anomálie postihující přibližně 1 % populace. V České republice tvoří vrožené vady oběhové soustavy přibližně 35–40 % všech registrovaných vrožených vad.

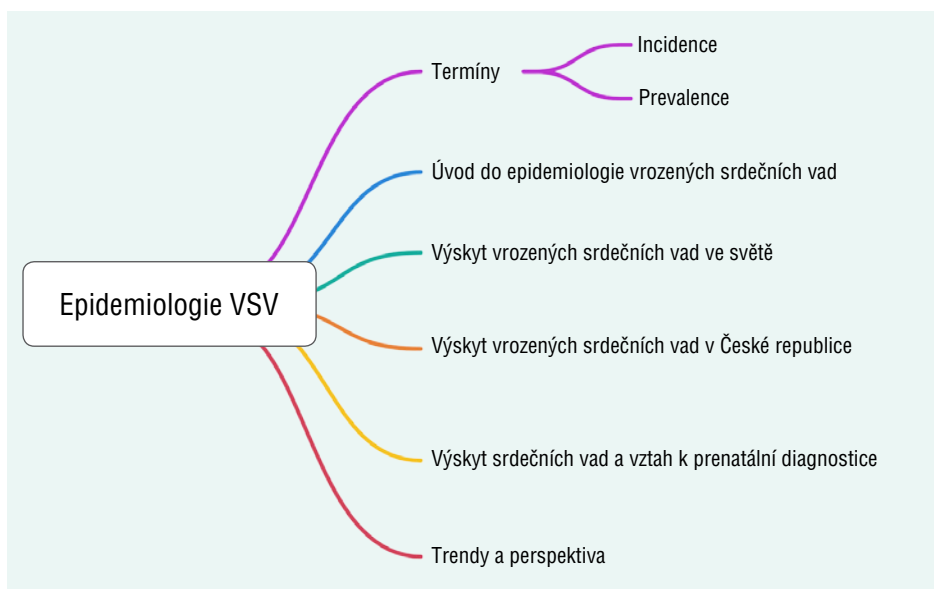


Schéma 1.1 Schéma hlavních tematických okruhů kapitoly o epidemiologii vrožených srdečních vad VSV – vrožená srdeční vada

Schéma 1.1 znázorňuje hlavní tematické okruhy kapitoly o epidemiologii vrožených srdečních vad.

1.1 Incidence a prevalence

V registrech, studiích i v této knize se často vyskytují dva termíny – **incidence** a **prevalence** – a je potřeba vysvětlit jejich rozdíl. Incidence a prevalence jsou dva základní epidemiologické ukazatele používané k měření frekvence výskytu onemocnění v populaci. Ve vztahu k vrozeným srdečním vadám a dětské populaci platí:

- **Incidence** – udává počet nových případů vrozených srdečních vad v určité populaci za určité časové období (například obvykle za rok). Je to míra, která říká, jak často se sledované onemocnění nově objevuje. Incidence vrozených srdečních vad 8 na 1 000 živě narozených dětí ročně znamená, že každoročně se vrozená srdeční vada nově diagnostikuje u 8 dětí z každých 1 000 narozených dětí.
- **Prevalence** – udává celkový počet dětí s vrozenou srdeční vadou v populaci v určitém čase, bez ohledu na to, kdy byla vada diagnostikována. Prevalence zahrnuje jak nově diagnostikované případy, tak i ty, které byly diagnostikovány v minulosti a stále žijí. Například, pokud by byla prevalence vrozených srdečních vad u dětí ve věku do 5 let 12 na 1 000, znamenalo by to, že ve sledované populaci je 12 dětí s vrozenou srdeční vadou na každých 1 000 dětí v této věkové kategorii.

Nejpoužívanějším měřítkem výskytu VSV je prevalence na 1 000 živě narozených dětí. **V textu je výskyt většinou vyjádřen prevalencí. Pokud je jasně definovaná incidence, je to v textu specifikováno.** U vrozených srdečních vad je prevalence obvykle vyšší než incidence, protože zahrnuje i pacienty, kteří se s vadou narodili dříve a stále žijí.

Klíčové rozdíly:

- **Incidence** se vztahuje pouze na nové případy v určitém časovém období a užívá se pro sledování trendů a příčin vzniku těchto onemocnění.
- **Prevalence** zahrnuje všechny existující případy v daném okamžiku a využívá se k plánování zdravotní péče pro pacienty s vrozenými srdečními vadami.

1.2 Úvod do epidemiologie vrozených srdečních vad

Podle odhadů Světové zdravotnické organizace celosvětově každý rok zemře 240 000 novorozenců a 170 000 dětí ve věku od 1 měsíce do 5 let v důsledku vrozených vad a jedná se tedy o hlavní příčinu morbidit a mortality v raném věku. **Nejčastějšími závažnými vrozenými vadami jsou srdeční vady a vady neurální trubice.** Tyto vady mohou být výsledkem jednoho nebo více genetických, infekčních, nutričních nebo environmentálních rizikových faktorů. Ačkoliv jsou známy komplexní genetické a environmentální interakce, většina vrozených poruch má neznámé příčiny, včetně vrozených srdečních vad.

Vrozená srdeční vada je obecný termín pro strukturální abnormalitu srdce a/nebo velkých cév, která vzniká během nitroděložního vývoje a je přítomna při narození. Embryonální vývoj srdce je složitý a přesně koordinovaný proces (viz kapitolu 4), který může být

náchylný k narušení různými vlivy. V důsledku odchylek ve vývoji embryonálního srdce plodu existuje více než 20 specifických typů VSV, které se od sebe odlišují různým stupněm závažnosti od nevýznamných vad, které mohou být asymptomatické a mají menší klinickou významnost, až po kritické vady, které pacienta bezprostředně ohrožují na životě a vyžadují okamžitou farmakologickou, chirurgickou nebo katetrizační intervenci.

Obecně přijímaný a nejlépe zapamatovatelný údaj výskytu VSV u všech živě narozených dětí je 1 % (10 na 1 000). Výskyty uváděné ve studiích, které se zabývají sledováním výskytu VSV, se však pohybují ve velkém rozmezí 4–75 případů VSV na 1 000 živě narozených dětí, pokud jsou zahrnuty i nevýznamné formy VSV. Nejvyšší čísla jsou uváděna při započítání nevýznamných septálních defektů a bikuspidních aortálních chlopní. Studie se shodují v tom, že VSV jsou jednoznačně nejčastější populační morfologické vady a tvoří 30–40 % všech anatomických patologií.

1.3 Výskyt vrozených srdečních vad ve světě

Celosvětově se uvádí průměrný výskyt přibližně 8 až 10 na 1 000 živě narozených dětí. Na tomto se autoři řady prací shodují. Hlášená prevalence se pak v jednotlivých studiích i regionech liší v závislosti na diagnostických metodách, geografii, dostupnosti zdravotní péče a přístupnosti prenatální diagnostiky. Moderní studie potvrzují, že prevalence VSV se v průběhu 20. století postupně zvyšovala z hodnot kolem 0,4–0,5 % na současných 0,8–0,9 %. Největší dostupná metaanalýza zahrnující 260 studií a více než 130 milionů porodů z let 1970–2017 uvádí průměrnou prevalenci VSV 8,22 na 1 000 živě narozených dětí. Nárůst byl z 4,6 na 1 000 v roce 1970 na téměř dvojnásobek v roce 2017, přičemž 93 % tohoto nárůstu bylo způsobeno lepší detekcí nevýznamných vad – zejména defektů septa komor a síní a přetrvávající otevřené tepenné dučeje. Tyto tři kardiální defekty tvoří více než polovinu všech morfologických kardiálních diagnóz. Naopak postnatální prevalence kritických VSV mírně poklesla, pravděpodobně v důsledku zvýšené prenatální detekce a následné volby ukončení těhotenství.

Regionální rozdíly v prevalenci jsou výrazné. Nejnížší prevalence je udávána v Africe (průměrně 2,3 na 1 000 živě narozených dětí), zatímco nejvyšší je v Asii (9,3 na 1 000 živě narozených dětí), což odráží nejen různé genetické a environmentální faktory, ale i úroveň zdravotní péče, možnosti screeningu a hlášení případů. Například podle výsledků studie, jež extrahovala data z centrální databáze European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) v 16 evropských zemích pokrývajících 3,3 milionu porodů v období let 2000 až 2005, byla ve sledovaném období hlášena celková prevalence VSV v Evropě 8,0 na 1 000 porodů (rozpětí celkové prevalence mezi zeměmi bylo 5,36 až 15,32 na 1 000 porodů). Tato data dokládají významné rozdíly mezi jednotlivými zeměmi. Výskyt VSV v některých světových studiích je uveden v **tabulce 1.1**.

Tab. 1.1 Vybrané studie o výskytu VSV ve světě

Studie	Prevalence N/1 000	Poznámky
Van der Linde et al., 2011 (1930–2010)	9,1*	Světová metaanalýza zahrnující pouze živě narozené děti. Nárůst celkové prevalence z 0,6 na 9,1 na 1 000 živě narozených dětí (z 0,06 % na 0,91 %). Nejčastějším typem VSV byl defekt komorového septa.
Liu et al., 2019 (1970–2017)	8,2*	Globální metaanalýza zahrnující 260 studií. Ve sledovaném období došlo v průběhu času k nárůstu prevalence. Mírné defekty tvořily 58 %. Nejnížší prevalence VSV byla v Africe, nejvyšší v Asii.
Bakker et al., 2019 (2000–2014)	1,9**	Studie zahrnovala údaje z 15 programů sledování VSV pro roky narození 2000–2014. Jsou zahrnuty kritické VSV včetně ukončených gravidit. Uváděná hodnota je medián celkové prevalence.
Mamasoula et al., 2022 (2008–2015)	6,0*	Evropa/EUROCAT, 14 zemí, 25 registrů. Celková prevalence nesyndromické VSV byla po dobu 8 let 57,1 na 10 000 porodů (živě narozených a mrtvě narozených dětí), zatímco prevalence živě narozených dětí byla 60,2 na 10 000 porodů.
Giang et al., 2023 (1970–2017)	5,7–20,0*	Švédsko, národní kohorta. Dlouhodobý výrazný nárůst byl způsoben lepší diagnostikou. Roční prevalence VSV u živě narozených dětí se významně zvýšila z 5,7 případů na 1 000 živě narozených dětí v roce 1970 na průměrně 20 případů na 1 000 ročně v období 2014–2017, přičemž nejvyšší míra byla zaznamenána v roce 2006 s 21,9 případy na 1 000 živě narozených dětí.

* prevalence VSV na počet živě narozených dětí; ** prevalence VSV na počet porodů (živě narození, mrtvě narození, umělé ukončení gravidity)

VSV – vrozená srdeční vada

Z pohledu trendů lze shrnout, že celosvětová prevalence VSV v posledních desetiletích mírně narůstá, což ale ve většině případů odráží spíše zlepšenou diagnostiku než skutečný nárůst VSV. Kromě výše zmíněných faktorů se na rozdílech v hlášení (v prevalenci) podílí i míra pokrytí prenatálního screeningu, úroveň školení sonografistů a dostupnost specializovaných center. Nejčastější vady jsou septální defekty. Přibližně jednu čtvrtinu všech VSV tvoří vady kritické.

1.4 Výskyt vrozených srdečních vad v České republice

V České republice tvoří VSV nejčastější skupinu vrozených vývojových vad a představují přibližně 30–40 % všech registrovaných vrozených anomálií. **Při hodnocení VSV v ČR stále vycházíme z původní studie pana profesora Šamáka („Bohe-**

mian“ study, 1980–1990), která uvádí výskyt 6,16 VSV na 1 000 živě narozených dětí. Z hlediska typů vad převládal defekt komorového septa s následujícím pořadím dalších vad: defekt síňového septa, stenóza aortální chlopně, stenóza pľmonální chlopně, transpozice velkých tepen, koarktace aorty a perzistující tepenná dučej. Naproti tomu komplexní vady se vyskytují méně často a některé (např. pľmonální a trikuspidální atrezie, společný arteriální trunks, společná komora) jsou identifikovány s četností méně než 1 vada na 10 000 živě narozených.

Pro další hodnocení VSV v české populaci máme k dispozici údaje ze systematického sledování díky Národnímu registru vrozených vad (NRVV), Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) a z dobře organizovaného systému péče dětských kardiologů. Díky tomu patří ČR mezi země s velmi kvalitní epidemiologickou evidencí. Podle dostupných údajů byla v období let 1994–2008 incidence VSV v ČR 127,5 na 10 000 živě narozených (1,28 % živě narozených), všech kardiovaskulárních vad (včetně cévních anomálií) bylo pak hlášeno 197,83 na 10 000 živě narozených dětí, což odpovídá přibližně 1,98 % živě narozených. Srdeční vady tak představovaly více než 40 % ze všech vrozených vad evidovaných v ČR, čímž tvořily nejpočetnější skupinu malformací. Oproti 80. létům 20. století je zjevné, že vyšší celkový počet zahrnuje i mírnější vady, které dříve nemusely být diagnostikovány. Potvrzuje to i vysoký podíl septálních defektů nad 55 % mezi všemi VSV v této kohortě. Kromě nich patřily k četnějším také defekty atrioventrikulárního septa, které tvořily 18 % všech VSV.

V roce 2015 bylo hlášeno 1 170 případů VSV u živě narozených dětí, což představuje 83,1 případů na 10 000 živě narozených (tj. přibližně 0,83 %). Incidence VSV v ČR pak v roce 2020 byla přibližně 95,9 na 10 000 živě narozených, tedy 0,96 %.

Rozdíl v hlášené incidenci VSV v České republice mezi obdobími 1994–2008 (1,98 %), rokem 2015 (0,83 %) a rokem 2020 (0,96 %) je na první pohled výrazný. Tento pokles ale pravděpodobně neodráží skutečný pokles výskytu VSV v populaci, nýbrž je výsledkem metodologických, systémových a klinických změn v oblasti sběru dat, diagnostiky a prenatalní péče. Ve starším období byla data čerpána z aktivního sběru údajů do NRVV s detailní klasifikací a vyšší senzitivitou. Dalším faktorem může být reorganizace NRVV a možné změny sběru dat a pravděpodobně snížení aktivity v rozsahu nebo přesnosti hlášení ze strany lékařů. Lehké, tranzitorní nebo funkčně bezvýznamné vady (např. malé komorové a síňové defekty, přechodně otevřené tepenné dučej) přestaly být systematicky zaznamenávány. Naopak pokles incidence může znamenat dobrou centralizaci péče a lepší vedení dat a odstranění duplicit v předchozích obdobích. Zároveň je nutné identifikovat, zda u komplexních vad zaznamenáváme pouze vedoucí diagnózu nebo všechny diagnostikované anomálie u jednoho pacienta. Dalším faktorem ovlivnění je rostoucí kvalita prenatalní diagnostiky. V posledních letech větší část významných VSV nemusí být zahrnuta do statistik živě narozených, protože byly tyto vady zachyceny včas a těhotenství bylo přerušeno a vada nemusela být hlášena. Tento fakt pak snižuje počet novorozenců s VSV, ale nemění skutečný výskyt vady v populaci.

U závažných VSV (vyžadujících intervenci do jednoho roku života) celková incidence v ČR v roce 2023 zůstala stabilní (0,23 %), zatímco jejich postnatální prevalence poklesla z 0,21 % na 0,14 %. Tento pokles je dán především vysokým podílem prenatalní detekce (až 83 % v roce 2021) a následnými ukončeními těhotenství u významných vad. Výskyt VSV v ČR v klíčových studiích je uveden v **tabulce 1.2**, srovnání výskytu jednotlivých typů VSV podle českých i zahraničních zdrojů je uvedeno v **tabulce 1.3**.

Tab. 1.2 Vybrané studie o výskytu VSV v České republice

Studie	Výskyt N/1 000	Poznámky
Šamánek et al., 1999 (1980–1990)	6,16*	První velká prospektivní studie zahrnující jen živě narozené děti.
Šípek Jr. et al., 2010 (1994–2008)	12,75**	Data z NRVV. Pravděpodobně lepší detekce nevýznamných vad. Vliv ukončení gravidity byl hodnocen jako nevýznamný.
Tomek et al., 2023 (1991–2021)	1,65*	Studie zahrnovala jen významné VSV. Byl zaznamenán nárůst prenatalní detekce na 83 %. Postnatální prevalence klesla z 2,0 ‰ na 1,3 ‰.

* prevalence VSV na počet živě narozených dětí; ** incidence VSV na počet živě narozených dětí

NRVV – Národní registr vrozených vad; VSV – vrozená srdeční vada

Tab. 1.3 Výskyt jednotlivých diagnóz podle typů VSV (N/1 000)

Typ VSV – prevalence	Šamánek 1980–1990 (ČR)	Liu 2019	ICBDSR 2000–2014	CDC USA 2020	Kong 2025 (Malajsie)
Defekt komorového septa	2,56	3,07	N/A	N/A	2,40
Defekt atrioventrikulárního septa	0,25	0,29	N/A	0,54	0,17
Defekt síňového septa	0,53	1,44	N/A	N/A	0,41
Otevřená tepenná duče	0,31	1,00	N/A	N/A	1,24
Fallotova tetralogie	0,21	0,36	0,09–0,49	0,46	0,35
Transpozice velkých tepen	0,33	0,30	0,10–0,47	0,66	0,16
Koarktace aorty	0,33	0,29	0,12–0,57	0,56	0,13
Syndrom hypoplastického levého srdce	0,21	0,18	0,19–0,46	0,26	0,09
Stenóza plicnice	0,36	0,55	N/A	0,95	0,69
Dvojvýtoková pravá komora	0,08	0,10	0,05–0,34	0,17	0,10
Aortální stenóza	0,48	0,17	0,03–0,49	N/A	0,07
Společný arteriální trunкус	0,07	0,08	0,03–0,13	0,06	0,05

Tab. 1.3 Výskyt jednotlivých diagnóz podle typů VSV (N/1 000) (Pokračování)

Typ VSV – prevalence	Šamánek 1980–1990 (ČR)	Liu 2019	ICBDSR 2000–2014	CDC USA 2020	Kong 2025 (Malajsie)
Ebsteinova anomálie	0,03	0,04	N/A	0,08	0,05
Trikuspidální atrezie	0,05	0,12	0,02–0,09	0,10	0,08
Pulmonální atrezie bez defektu komorového septa	0,06	0,10	0,03–0,18	0,14	0,07
Společná komora	0,08	0,09	0,04–0,16	0,08	0,04
Pulmonální atrezie s defektem komorového septa	0,07	N/A	N/A	N/A	0,13
Interrupce aortálního oblouku	0,02	0,04	0,00–0,08	0,06	0,03
Totální anomální návrat plicních žil	0,05	0,08	0,00–0,11	0,13	0,06
Korigovaná transpozice velkých tepen	N/A	N/A	N/A	N/A	0,04
Mitrální atrezie	N/A	N/A	N/A	N/A	0,05
Anomální odstup levé koronární arterie	0,01	N/A	N/A	N/A	0,01

Souhrnné uvedení studií má svá omezení v kategorizaci vad v jednotlivých publikacích, které se liší klasifikací i zařazením pro jednotlivé typy vad:

Šamánek et al. zahrnují prevalenci všech VSV v ČR v průběhu deseti let v populaci přes 800 000 narozených dětí (Bohemian Survival Study).

Liu et al. (2019) jsou výsledkem souhrnné metaanalýzy a zahrnují pouze živě narozené děti.

ICBDSR (Bakker et al., 2000–2014) uvádí specifické prevalence pro jednotlivé země/registry (např. Francie, Itálie, Nizozemsko, UK – Wales), rozsah ukazuje nejnižší a nejvyšší hodnotu prevalence u jednotlivých registrů, analyzovány byly významné vady (detekovatelné prenatálně).

Data CDC (Mai et al., 2020) se týkají USA. Metodikou byla přímá standardizace na populaci živě narozených dětí v USA (průměrný roční počet živě narozených za roky 2010–2014).

Kong et al. (2025) je studie s rozsáhlou metaanalýzou z Malajsie z let 1970–2024 (živě narozené děti, podrobné dělení VSV).

CDC – Centers for Disease Control and Prevention; ICBDSR – International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research; N/A – diagnóza nebyla danou studií sledována nebo nebyla uvedena samostatně; VSV – vrozená srdeční vada

1.5 Výskyt VSV a vztah k prenatální diagnostice

V absolutních číslech platilo, že se v ČR narodí přibližně 800 až 1 000 dětí s některou formou VSV ročně. Nejčastějšími diagnostikovanými srdečními vadami byly v souladu se světovými údaji defekt komorového septa a defekt síňového septa a otevřená tepenná dučej.

Mezi kritickými či potenciálně kritickými VSV jsou v ČR nejčastější Fallotova tetralogie, transpozice velkých tepen a koarktace aorty. I pro ČR platí, že přibližně jednu třetinu (pravděpodobně ale bez evidence nevýznamných minimálních defektů komorového septa a drobných odchylek na chlopních) evidovaných VSV tvoří kritické vady. S klesající porodností (nyní v ČR již pod 100 000 dětí ročně) lze ale očekávat i pokles srdečních vad v absolutních číslech v populaci.

Prenatální diagnostika VSV prošla ve světě i v ČR výrazným vývojem a z pohledu epidemiologie významně ovlivňuje výskyt VSV v populaci. Zatímco v roce 1991 byla v naší zemi prenatální detekce VSV jen přibližně 6 %, v roce 2021 dosáhla již 83 % u závažných forem. Tento pokrok je výsledkem zavedení stabilní podoby prvotrimestrálního a druhotrimestrálního screeningu a standardizace fetální echokardiografie. Incidence VSV v živě narozené populaci je pak ovlivněna (v naší zemi vysokou) mírou rozhodnutí rodičů o ukončení gravidity při identifikaci významné vady u plodu (viz kapitolu 8).

Navzdory velkému rozptylu údajů ve studiích a sběrech dat budeme i nadále vycházet z přibližně **jednoprocentního výskytu VSV v populaci**.

Epidemiologii a celkový výskyt ovlivňuje:

- kvalita sběru dat, jejich rozsah, metodika sběru a důslednost hlášení;
- klasifikace vad;
- míra prenatální detekce;
- jednoznačný pokles porodnosti v ČR.

Epidemiologie VSV je důležitá pro:

- plánování zdravotní péče a kapacit, hodnocení kvality péče;
- identifikaci rizikových skupin pacientů;
- hodnocení účinnosti prenatální diagnostiky;
- získávání podkladů pro vědecký výzkum;
- monitorování vývoje a trendů v čase.

1.6 Trendy a perspektiva

Zatímco celková incidence VSV zůstává pravděpodobně stabilní, dochází ke změně spektra detekovaných vad – roste podíl mírných forem, zatímco počet těžkých VSV u živě narozených dětí klesá. Tento trend odráží vysokou kvalitu prenatální péče a rozhodování rodičů na základě přesných informací. V České republice se díky kombinaci kvalitní diagnostiky, registrace a centralizované péče daří udržovat vysoký standard v oblasti sledování a léčby vrozených srdečních vad. **Kvalita a standardizace sběru dat je ale další výzvou pro Českou republiku.**

Literatura

- Al-Dewik N, Samara M, Younes S, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of major congenital anomalies: a population-based register study. *Sci Rep* 2023;13:2198.
- Bakker MK, Bergman JEH, Krikov S, et al. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: an international retrospective cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e028139.
- Dolk H, Loane M, Garne E, et al. Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation* 2011;123:841–849.
- Giang KW, Mandalenakis Z, Fedchenko M, et al. Congenital heart disease: changes in recorded birth prevalence and cardiac interventions over the past half-century in Sweden. *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:169–176.
- Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1890–1900.
- Kalisch-Smith JI, Ved N, Sparrow DB. Environmental risk factors for congenital heart disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2020;12:a037234.
- Kong AS, Khaw KY, Mood MC, et al. The burden of congenital heart disease in Malaysia: a comprehensive review and meta-analytic synthesis, 1970–2024. *BMC Public Health* 2025;25:2595.
- Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol* 2019;48:455–463.
- Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014. *Birth Defects Res* 2019;111:1420–1435.
- Mamasoula C, Addor MC, Carbonell CC, et al. Prevalence of congenital heart defects in Europe, 2008–2015: a registry-based study. *Birth Defects Res* 2022;114:1404–1416.
- Pavlicek J, Klaskova E, Prochazka M, et al. Congenital heart defects according to the types of the risk factors: a single-center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:3606–3611.
- Šamánek M, Voříšková M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival: a prospective Bohemia study. *Pediatr Cardiol* 1999;20:411–417.
- Šípek A, Gregor V, Šípek A Jr, et al. Incidence of congenital heart defects in the Czech Republic: current data. *Ces Gynekol* 2010;75:221–227.
- Tomek V, Jičínská H, Pavlíček J, et al. Pregnancy termination and postnatal major congenital heart defect prevalence after introduction of prenatal cardiac screening. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2334069.
- Van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2241–2247.
- World Health Organization. Congenital disorders [online]. Geneva: WHO; [cit. 27. 4. 2026]. Dostupné z: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>

2 Etiologie – genetika vrozených srdečních vad

Andrea Gřegořová, Jan Pavlíček, Petra Tvrdá

Příčina vzniku vrozené srdeční vady (VSV) není dosud zcela objasněna. Porozumění etiologii VSV má zásadní význam nejen pro prevenci a časnou diagnostiku, ale také pro genetické poradenství, rozhodování o vedení těhotenství a odhad vývoje dítěte. Odhaduje se, že u přibližně **10–15 % případů VSV** lze identifikovat konkrétní genetickou příčinu, přičemž některé zdroje uvádějí podíl až **25 %**, včetně známých chromozomálních aberací a genetických syndromů spojovaných s vrozenou srdeční malformací.

U většiny případů se však jedná o **multifaktoriální etiologii**, kdy se genetická predispozice kombinuje s vlivy prostředí, jako jsou mateřské infekce, diabetes mellitus, užívání teratogenních léků nebo expozice toxickým látkám během těhotenství. **V řadě případů zůstává etiologie idiopatická**, tedy nelze ji na základě současných znalostí jednoznačně určit.

Vrozené srdeční vady vznikají v důsledku poruch ve složitém procesu kardiogeneze během embryonálního vývoje (viz kapitola 4). Srdce je jedním z prvních orgánů, které se formují, přičemž k hlavním etapám vývoje dochází mezi 3. a 8. týdnem gestace. V tomto období jsou srdeční struktury zvláště citlivé na vliv vnitřních i vnějších faktorů, které mohou vývoj narušit.

Navzdory významnému pokroku v oblasti molekulárněgenetického výzkumu zůstává etiologie většiny vrozených srdečních vad stále do značné míry nejasná. Převládající teorií vzniku je **tzv. multifaktoriální hypotéza**, která předpokládá interakci genetických predispozic s faktory zevního prostředí. Samotné genetické vlivy obvykle nestačí ke vzniku vývojové vady. Teprve jejich kombinace s nepříznivými vlivy prostředí může vést k překročení prahové hodnoty, po jejímž dosažení se účinek těchto faktorů projeví jako klinicky detekovatelná vada. Část genových lokusů vykazuje polymorfismus, přičemž jejich velká variabilita je příčinou různých genetických dispozic k různým onemocněním. Samotné faktory mají malý nebo žádný účinek, při jejich kombinaci je pak jejich vliv výrazný. **Multifaktoriální onemocnění mohou mít často familiární výskyt.**

Etiologie VSV je vysoce **heterogenní** a v mnoha případech zůstává **nejasná**. Podle současných poznatků lze původ VSV vysvětlit třemi základními kategoriemi:

1. Genetické příčiny – chromozomální aberace (např. trizomie 21, 18, 13), patogenetické varianty v jednotlivých genech nebo kombinace genových variant.

2. **Environmentální (negenetické) faktory** – infekce, léky, toxiny, mateřská onemocnění, metabolické poruchy či výživa.
3. **Multifaktoriální původ** – kombinace genetické predispozice a nepříznivých zevních vlivů, které společně vedou k narušení vývoje srdce.

2.1 Základní aspekty molekulární genetiky

Genetika v posledních desetiletích zásadně proměnila možnosti diagnostiky a porozumění patofyziologii řady vrozených vývojových vad, včetně VSV. Zatímco tradiční diagnostické přístupy byly zaměřeny především na morfologické a funkční hodnocení, současná molekulární genetika umožňuje odhalení etiologie na úrovni deoxyribonukleové kyseliny (deoxyribonucleic acid, DNA), identifikaci syndromických forem a významně přispívá k individualizaci péče. Identifikace genetické příčiny má zásadní dopad nejen na péči o daného pacienta, ale také pro další členy rodiny, a to jak z hlediska prognózy, tak genetického poradenství.

Genetická informace je uložena především v jádře každé buňky jako jaderná DNA (deoxyribonukleová kyselina), kterou jedinec dědí od obou rodičů, polovinu od otce a polovinu od matky. Menší část genetické informace se nachází v mitochondriích ve formě mitochondriální DNA (mtDNA), která je děděna výhradně po matce. Tento specifický způsob dědičnosti je označován jako matroklinní.

Celková genetická informace lidského organismu, označovaná jako genom, obsahuje přibližně 20 000–21 000 genů rozprostřených na 46 chromozomech – 22 párech autozomů a jednom páru gonozomů (XX u žen, XY u mužů). Funkční části genů, které kódují bílkoviny, tvoří tzv. **exom**, představující zhruba 1,6 % genomu, avšak právě v této části se nachází přibližně **85 % patogenních variant** vedoucích k monogenním onemocněním.

Gen je základní jednotkou genetické informace, přičemž každý gen je tvořen přesně uspořádanou sekvencí nukleotidů (adenin, thymin, cytosin, guanin – A, T, C, G). Změny v této sekvenci, tzv. mutace nebo patogenní sekvenční varianty, mohou vést k poruše syntézy bílkovin – výsledných produktů genové exprese, které plní strukturní nebo regulační funkce v organismu. Důsledkem může být buď vznik nefunkčního proteinu, jeho úplná absence, nebo naopak škodlivá změna jeho aktivity.

Sekvenční varianty lze klasifikovat podle jejich rozsahu:

- **bodové varianty** (např. substituce, delece, inserce jednoho, eventuálně i více nukleotidů),
- **varianty většího rozsahu** (např. delece celých genů, duplikace),
- **chromozomální aberace** (např. trizomie, translokace).

Podle funkčního dopadu se dále dělí na:

- **synonymní** (bez změny aminokyseliny),
- **missense** (záměna jedné aminokyseliny),
- **nonsense** (vznik předčasného stop kodonu).

Klinický obraz genetických vad je dán vztahem mezi genotypem (soubor alel) a fenotypem (pozorovatelné znaky). Tento vztah může být ovlivněn tzv. variabilní expresivitou, která se projevuje různou mírou závažnosti a penetrancí (pravděpodobnost projevu daného znaku). Významnou roli hrají také **epigenetické** mechanismy – regulační procesy, které ovlivňují expresi genů bez změny primární sekvence DNA.

2.2 Typy dědičnosti a specifické mechanismy relevantní pro srdeční vady

Vrozené srdeční vady mohou být výsledkem různých typů dědičnosti, které odpovídají klasickým mendelovským i nemendelovským vzorcům dědičnosti. Znalost těchto mechanismů je klíčová pro klinickou interpretaci nálezů, genetické poradenství a odhad rizika pro příbuzné.

Základní typy genetické dědičnosti a specifické mechanismy znázorňuje **schéma 2.1**.

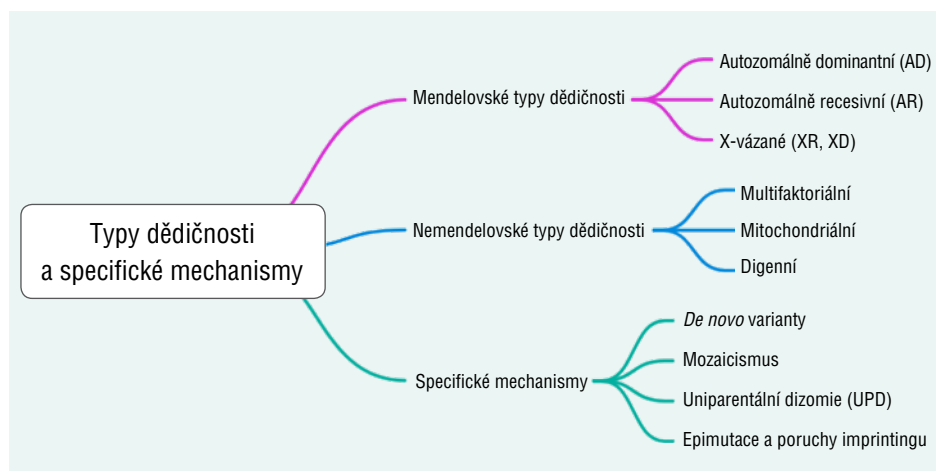


Schéma 2.1 Základní typy genetické dědičnosti a specifické mechanismy

2.2.1 Autozomálně dominantní dědičnost

Všechny geny uložené na nepohlavních chromozomech, tzv. autozomech, jsou přítomny ve dvou kopiích – od každého rodiče se dědí jedna alela, tj. konkrétní sekvence nukleotidů, která kóduje určitý znak. U **autozomálně dominantní (AD) dědičnosti stačí ke vzniku onemocnění přítomnost jediné patogenní alely**. Druhá, tzv. wild type (wt) alela, je funkční, ale nestačí k zabránění rozvoje onemocnění. Riziko přenosu patogenní varianty na potomka je 50 %, bez ohledu na pohlaví. Pro AD dědičnost je typické, že postižený jedinec má často jednoho nemocného rodiče, pokud se nejedná o *de novo* variantu (nově vzniklou genetickou změnu v gametě rodiče nebo v časném embryu).

Klinický obraz je často proměnlivý (fenotypová variabilita), což je dáno především:

- variabilní expresivitou (rozdíly v závažnosti projevů),
- pleiotropií (přítomnost více různých fenotypových projevů jedné genetické změny),
- penetrancí, která vyjadřuje pravděpodobnost, že se patogenní varianta u nositele vůbec fenotypově projeví.

Tato variabilita může vést k situacím, kdy jsou někteří členové rodiny zcela bez příznaků, zatímco jiní mají závažné projevy. Identifikace AD přenosu v rodině má zásadní význam pro genetické poradenství a preventivní sledování příbuzných, včetně možnosti kaskádového genetického testování. Genetika vrozených srdečních vad je komplexní a může zahrnovat interakce více genů a faktorů prostředí. Proto je doporučeno genetické poradenství a případné molekulárněgenetické vyšetření u jedinců s familiárním výskytem těchto vad.

Klinické příklady

- **Bikuspidální aortální chlopeň** je jednou z nejčastějších VSV, často se vyskytuje familiárně, což naznačuje genetickou predispozici. Studie identifikují možnou souvislost s variantami v genech, jako je například gen *NOTCH1*, avšak přesný vzorec dědičnosti zůstává nejasný. Některé zdroje uvádějí AD dědičnost s variabilní expresivitou a neúplnou penetrancí. Tato aortální vada může být spojena s dilatací aorty a zvýšeným rizikem aneuryzmatu či disekce aorty.
- **Subvalvární aortální stenóza** je zúžení pod aortální chlopní, které může být izolované nebo součástí syndromů. Genetické faktory hrají roli v jejím vzniku, avšak konkrétní genetické příčiny a vzorec dědičnosti nejsou dosud plně objasněny. V některých případech byla popsána AD dědičnost s neúplnou penetrancí.
- **Holtové–Oramův syndrom** je genetické onemocnění charakterizované kombinací srdečních vad, zejména defektů síňového a komorového septa, a kosterními malformacemi horních končetin. Příčinou jsou patogenní varianty v genu *TBX5*, který se nachází na dlouhém raménku chromozomu 12 (12q21). Dědičnost je autozomálně dominantní s vysokou penetrancí, avšak s variabilní expresivitou, což znamená, že projevy mohou být u jednotlivých jedinců různé, a to i v rámci jedné rodiny.
- **Patogenní varianty v genu *NOTCH1*** byly identifikovány u pacientů s různými formami vývojových vad levého srdce, včetně bikuspidální aortální chlopně, aortální stenózy a hypoplastického levého srdce. Dědičnost těchto variant je AD s variabilní expresivitou a neúplnou penetrancí. Ne všichni nositelé patogenní varianty vykazují fenotypový projev.

2.2.2 Autozomálně recesivní dědičnost

Při autozomálně recesivní (AR) dědičnosti musejí být přítomny dvě patogenní alely, každý rodič přeneše jednu patogenní alelu, aby se onemocnění mohlo projevit. Rodiče nemocného dítěte jsou obvykle zdraví přenašeči, tedy heterozygoti, kteří obvykle nemají žádné příznaky. Riziko přenosu na potomstvo je následující: 25 % dětí bude postiženo (buď recesivní homozygoti, nebo složení heterozygoti), 50 % bude klinicky zdravých nosičů a 25 % bude geneticky bez patogenní varianty. U AR dědičnosti není vazba na pohlaví.

V kontextu srdečních vad je přímá AR dědičnost vzácná, častěji jsou součástí syndromů s AR přenosem nebo jsou výsledkem multifaktoriální dědičnosti, kde kombinace genetických a environmentálních faktorů přispívá k jejich vzniku.

Klinické příklady

- **Ellisův–van Creveldův syndrom** je charakterizován nízkým vzrůstem (chondrodystrofie), polydaktylií (nadpočetnými prsty), dysplazií nehtů a zubů a vrozenými srdečními vadami. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genech *EVC* nebo *EVC2*. Až 60 % jedinců má vrozené srdeční vady, nejčastěji defekt atrioventrikulárního septa.
- **Kartagenerův syndrom** (primární ciliární dyskineze) je onemocnění spojené s poruchou funkce řasinek vedoucí k chronickým respiračním infekcím, situs inversus (zrcadlové uspořádání vnitřních orgánů) a někdy ke vrozeným srdečním vadám. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genech odpovědných za strukturu a funkci řasinek. Bylo identifikováno více než 35 genů, například *DNAH5*, který kóduje těžký řetězec dyneinu; *CCDC39* a *CCDC40* jsou klíčové pro správnou strukturu a funkci řasinek; *DNAI1*, který kóduje intermediární řetězec dyneinu; *DNAH11*, *DNAAF1*, *LRRC6* a další. Typický je situs inversus spojený s vrozenými srdečními vadami, i když ne u všech pacientů.
- **Friedreichova ataxie** je neurodegenerativní onemocnění s nástupem v dětství nebo adolescenci, charakterizované progresivní ataxií, dysartrií a svalovou slabostí. Genetickou příčinou je expanze GAA tripletu v genu *FXN* na chromozomu 9. Srdečním projevem bývá nejčastěji hypertrofická kardiomyopatie.
- **Ataxia teleangiectasia** je multisystémové onemocnění s progresivní cerebelární ataxií, očními a kožními teleangiektáziemi a imunodeficiencí. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genu *ATM* na chromozomu 11. U některých pacientů se mohou vyskytovat srdeční abnormality, včetně dilatační kardiomyopatie.

2.2.3 X-vázaná recesivní dědičnost

X-vázaná recesivní (XR) dědičnost je typ dědičnosti, kdy se patogenní varianta genu nachází na chromozomu X. Muži (46,XY) mají pouze jeden chromozom X, takže pokud zdědí mutovanou alelu, dochází u nich k manifestaci onemocnění. Ženy (46,XX) mají dvě kopie chromozomu X. Pokud nesou patogenní variantu pouze na jednom z nich, obvykle jsou přenašečkami bez zjevných příznaků, protože druhá, zdravá alela může kompenzovat účinek mutace. Nicméně, v důsledku procesu zvaného lyonizace (náhodné inaktivace jednoho z chromozomů X) může dojít k nerovnoměrné expresi genů, což může vést k mírným projevům onemocnění i u žen – přenašeček.

Klinické příklady

- **Barthův syndrom** je vzácné genetické onemocnění postihující téměř výhradně muže, charakterizované dilatační kardiomyopatií (kardiomegalie, snížená funkce), svalovou slabostí (myopatií), opakovanými infekcemi v důsledku neutropenie (snížený počet neutrofilů) a poruchami růstu. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genu *TAZ* (Xq28), který kóduje tafazin, protein důležitý pro metabolismus kardiolipinu, klíčové složky mitochondriálních membrán. Srdeční patologií je dilatační kardiomyopatie.
- **X-vázané intelektové poruchy se srdečními vadami** jsou skupinou genetických poruch spojených s patogenními variantami na chromozomu X (geny *MED12*, *OPHN1*), které vedou k intelektovým poruchám různé významnosti. U některých z těchto poruch se mohou vyskytovat také vrozené srdeční vady (defekt septa síní, defekt septa komor). Srdeční fenotyp se liší v závislosti na konkrétní patogenní variantě.

2.2.4 X-vázaná dominantní dědičnost

U X-vázané dominantní (XD) dědičnosti patogenní varianta genu uloženého na chromozomu X způsobuje klinicky vyjádřené onemocnění jak u mužů, tak u žen. U mužů, kteří mají pouze jeden chromozom X, bývá zpravidla onemocnění závažnější, často s letálním průběhem již intrauterinně. U žen heterozygotek je klinický obraz obvykle mírnější – díky přítomnosti druhé zdravé kopie genu na druhém chromozomu X. Závažnost fenotypových projevů u žen závisí i na náhodné inaktivaci jednoho z chromozomů X (tzv. lyonizaci – náhodné inaktivaci jednoho z chromozomů X). Postižený muž předává mutovaný gen všem svým dcerám (protože jim předává svůj jediný chromozom X), zatímco žádnému ze svých synů (protože jim předává chromozom Y).

Tento typ dědičnosti je u vrozených srdečních vad vzácný, přesto existují určité syndromy s prokázanou X-vázanou dominantní dědičností, u nichž mohou být VSV součástí klinického obrazu. Dědičnost XD nepatří mezi hlavní genetické mechanismy vzniku izolovaných VSV, je na ni vhodné myslet při výskytu srdeční vady v kontextu syndromového postižení u ženských pacientek, zejména pokud v rodině existují závažné intrauterinní ztráty mužských plodů.

Klinické příklady

- **Syndromy s letální manifestací u mužů a srdečními vadami u ženských přenašeček**, například některé formy retinální dystrofie s multisystémovým postižením (např. Aicardiho syndrom) nebo patogenní varianty v genu *EFNB1* spojené s kraniofrontonazálním syndromem, u nichž byly výjimečně popsány i defekty srdečního septa.
- **Syndrom Goltzův–Gorlinův** (fokomelická hypoplazie, patogenní varianty v genu *PORCN* (Xp11.23), který má X-vázanou dominantní dědičnost, je u mužů většinou letální. U žen se mohou objevit srdeční vady, i když jsou méně časté, například defekt síňového a komorového septa nebo stenóza plicnice.
- **Rettův syndrom** (patogenní varianty v genu *MECP2*) je převážně neurologický syndrom postihující dívky, u kterého byly popsány i poruchy srdečního rytmu a autonomní dysregulace, sporadicky pak strukturální srdeční vady.

Klinické poznámky

Mendelovské formy dědičnosti se podílejí na vzniku části VSV, a to buď jako izolované srdeční postižení, nebo jako součást širších syndromů. **Nejčastěji se vyskytuje autozomálně dominantní dědičnost, často s variabilní expresivitou a neúplnou penetrancí.** Autozomálně recesivní přenos se typicky uplatňuje u multiorgánových a metabolických poruch, kde je VSV jedním z projevů. X-vázané formy dědičnosti jsou vzácnější, avšak významné zejména při výskytu postižení u mužů, často v rámci syndromových diagnóz.

Přesná identifikace dědičného vzorce je klíčová nejen pro pochopení etiologie vady, ale také pro genetické poradenství, odhad rizika recidivy v rodině a výběr vhodného postupu včetně prenatalní či preimplantační diagnostiky. S rozvojem molekulárněgenetických metod a rostoucí dostupností sekvenování nové generace (next-generation sequencing, NGS) či celoxomového sekvenování (whole exome sequencing, WES) je dnes častěji možné odhalit konkrétní genetickou příčinu a přesně definovat typ dědičnosti i u případů, které byly dříve považovány za izolované nebo bez zjevné rodinné anamnézy.

2.2.5 Mitochondriální dědičnost

Mitochondriální (maternální) dědičnost představuje specifický typ přenosu genetické informace, kdy jsou sekvenční varianty lokalizovány mimo jadernou DNA – konkrétně v mitochondriální DNA (mtDNA). Mitochondrie jsou buněčné orgány zajišťující produkci energie pomocí oxidační fosforylace. Obsahují vlastní kruhovou DNA, která nese 37 genů nezbytných pro jejich správnou funkci.

Na rozdíl od jaderné DNA, která je děděna od obou rodičů, mtDNA je **přenášena výhradně od matky** – mitochondrie ve spermii nejsou při oplození předávány zygotě. To znamená, že onemocnění způsobená patogenními variantami v mtDNA mohou přenášet pouze matky na všechny své potomky, avšak muži dále patogenní varianty nepředávají.

Mitochondriální poruchy typicky postihují orgány s vysokými energetickými nároky, mezi něž patří: srdce (zejména svalovina – myokard), mozek, svaly, slinivka břišní a další. Nejčastějším srdečním postižením je kardiomyopatie – obvykle hypertrofická nebo dilatační forma. Strukturální VSV jsou méně časté, ale mohou se vyskytnout v rámci některých syndromů.

Klinické příklady

- **MELAS** (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), kdy příčinou jsou nejčastěji patogenní varianty v genu *MT-TL1* v mtDNA. Srdeční postižení je manifestováno ve formě hypertrofické kardiomyopatie.
- **Kearnsův–Sayreův syndrom**, jehož příčinou je sporadické delece mtDNA. Srdeční postižení zahrnuje poruchy převodního systému, atrioventrikulární blokády, kardiomyopatie.
- **Leighův syndrom**, jehož příčinou jsou patogenní varianty v mtDNA, ale také v jaderných genech podílejících se na mitochondriální funkci. Může se vyskytnout hypertrofická kardiomyopatie a dysrytmie.

- **Barthův syndrom** (někdy uváděn v souvislosti s X-vázanou recesivní dědičností) je způsoben patogenními variantami v jaderném genu *TAZ*. Tento gen kóduje protein ovlivňující metabolismus kardiolipinu, důležitého mitochondriálního lipidu. Jeho porucha vede k sekundární mitochondriální dysfunkci, která se klinicky projevuje například dilatační kardiomyopatií.

Diagnostika mitochondriálních onemocnění zahrnuje molekulárněgenetickou analýzu mtDNA (sekvenování, detekce delecí a duplikací), ideálně z různých tkání (např. krev, sval, epitel), vzhledem k tkáňově specifické distribuci heteroplazmie. Zastoupení patogenní varianty v mtDNA se může mezi jednotlivými tkáněmi velmi výrazně lišit. Při podezření na mitochondriální přenos je zásadní správně odebrat rodinnou anamnézu po mateřské linii – např. srdeční postižení, neurologické symptomy, poruchy sluchu a zraku nebo diabetes mellitus u matky, babičky či mateřských sester. Mitochondriální onemocnění nemají zatím kauzální léčbu, ale časná detekce umožňuje pravidelné kardiologické sledování, prevenci komplikací (např. arytmií) a symptomatickou terapii.

2.2.6 Digenní a multifaktoriální dědičnost

Většina izolovaných (nesyndromových) VSV nevykazuje klasický monogenní vzorec dědičnosti, jaký známe z mendelovských modelů. Jejich vznik je výsledkem složité interakce **více genetických predispozic (polygenní základ – znak je ovlivněn více geny malého účinku)** a **vlivů prostředí** (např. mateřský diabetes mellitus, expozice teratogenům, infekce během těhotenství). Tento typ dědičnosti se označuje jako **multifaktoriální**. Tento model vysvětluje rodinné shlukování případů, aniž by se dala vysledovat konkrétní patogenní varianta. U VSV, jako jsou defekty septa síní nebo komor, stenózy velkých cév nebo perzistující ductus arteriosus, se multifaktoriální dědičnost považuje za pravděpodobný mechanismus vzniku v naprosté většině případů.

Multifaktoriální model – multifaktoriální dědičnost předpokládá, že riziko vzniku vady stoupá:

- s **počtem genetických rizikových variant (polymorfismů)**, které jedinec nese,
- při současné přítomnosti **nepříznivých faktorů prostředí**,
- v závislosti na **pohlaví**, pokud je výskyt vady pohlavně ovlivněn.

Digenní dědičnost – u některých pacientů s VSV byla prokázána **digenní interakce** – tedy přítomnost patogenních variant ve **dvou různých genech**, které samy o sobě nemusí být plně penetrantní, ale jejich kombinace vede ke vzniku vady. Typickým příkladem z jiné oblasti je **retinitis pigmentosa**, ale u srdečních vad je tento model zvažován zejména u **rodin s atypickým vzorcem přenosu nebo proměnlivým fenotypem**.

Digenní model je hraniční mezi klasickou mendelovskou dědičností a komplexním multifaktoriálním modelem a je zvažován zejména u familiálních případů s atypickým vzorcem přenosu nebo variabilním fenotypem. Je pravděpodobné, že se u některých VSV uplatňuje celá síť genetických interakcí (tzv. gene-gene interactions), které společně modulují fenotyp. V experimentálních studiích lze najít příklady, například kombinace heterozygotních variant v genech *GATA4* a *NKX2.5* u defektů síňového septa nebo kombinace variant v genu *TBX5* a jiných genech transkripčních faktorů při vývoji srdeční přepážky.

Klinické poznámky**U digenní a multifaktoriální dědičnosti:**

- **Riziko recidivy v rodině** nelze přesně kvantifikovat. Obvykle se uvádí 2–5 % pro sourozence, ale může být vyšší v závislosti na typu vady a rodinné anamnéze.
- U pacientů s VSV a negativním výsledkem genetického testování je nutné **zvážit multifaktoriální etiologii**.
- V budoucnu mohou **polygenní riziková skóre** (polygenic risk scores) sloužit jako nástroj pro stratifikaci rizika i predikci vývoje postižení.

2.2.7 Vzácné mechanismy a atypické přenosy genetického materiálu

Vedle klasických mendelovských modelů a multifaktoriálního přenosu existují i další, méně časté genetické mechanismy, které mohou ovlivnit vznik vrozených srdečních vad nebo syndromů s jejich přítomností.

Uniparentální dizomie

Uniparentální dizomie (UPD) není typickým typem dědičnosti v klasickém smyslu (jako AD, AR, XR, XD), ale specifický mechanismus přenosu genetického materiálu od rodičů, který může vést ke vzniku onemocnění – často právě těch s imprintingem nebo recesivní patogenní variantou. Uniparentální dizomie znamená, že **obě kopie určitého chromozomu (nebo jeho části)** jsou děděny **od jednoho rodiče**, místo aby jedna kopie pocházela od matky a druhá od otce (což je fyziologické). Rozlišujeme:

- **heterodizomii** – dvě různé alely od jednoho rodiče (chyba v meióze I),
- **isodizomii** – dvě identické alely od jednoho rodiče (chyba v meióze II nebo mitóze).

Patologickými důsledky jsou:

- Imprintingové poruchy – některé geny se exprimují pouze z mateřské nebo otcovské alely. Při UPD může chybět ta „správně“ aktivní kopie, např. syndrom Praderův–Williho (otcovská delece nebo mateřská UPD chromozomu 15), Angelmanův syndrom (mateřská delece nebo otcovská UPD chromozomu 15).
- Recesivní choroby – pokud dojde k isodizomii a rodič je přenašečem patogenní varianty, může dítě získat dvě kopie této patogenní varianty. Toto se projeví jako autozomálně recesivní onemocnění, i když jen jeden rodič je přenašečem.

Uniparentální dizomie není typickým mechanismem vzniku izolovaných VSV, ale může hrát roli u syndromů, kde VSV je součástí fenotypu (např. Silverův–Russellův syndrom, Beckwithův–Wiedemannův syndrom). Také může vést k maskovanému přenosu AR chorob, pokud např. matka je přenašečka a dítě získá dvě kopie jejího mutovaného chromozomu. Uniparentální dizomie se obvykle prokazuje až při genetickém vyšetření v případě neobvyklého fenotypu nebo nesouladu s mendelovským přenosem. Maskovaný přenos recesivní patogenní varianty v rámci UPD může být klinicky nerozeznatelný bez molekulárněgenetického testování.

Mozaicismus

Mozaicismus je genetický stav, při kterém se v těle jedince vyskytují dvě nebo více geneticky odlišných buněčných linií vzniklých z jedné zygoty. Rozlišujeme:

- **Somatický mozaicismus** – vzniká po oplození v některé z buněk časného embrya; patogenní varianta je přítomna pouze v části tělesných buněk. Klinický fenotyp závisí na procentuálním zastoupení a lokalizaci aberantní buněčné populace. V kardiologii může hrát roli například u asymetrických nebo mozaikových forem kardiomyopatie či nekompletně vyjádřených syndromů se srdečními vadami.
- **Gonadální (nebo germinální) mozaicismus** – patogenní varianta se nachází výhradně v zárodečných buňkách (spermiiích nebo oocytech), zatímco somatické buňky rodiče patogenní variantu nenesou. Rodič je tak zcela zdravý, ale může přenášet patogenní variantu na potomky. Tento mechanismus vysvětluje opakovaný výskyt téže patogenní varianty u více sourozenců, přestože genetické testy rodičů jsou negativní.
- **Gonosomatický mozaicismus** – vzácnější forma, kdy je patogenní varianta přítomna jak v somatických, tak v zárodečných buňkách. Tento stav zvyšuje pravděpodobnost, že rodič bude přenašečem vloh na potomky.

Mozaicismus komplikuje interpretaci genetických nálezů – pokud není patogenní varianta přítomna v DNA izolované z periferní krve (která se nejčastěji testuje), může být přehlédnuta při standardním testování. V některých případech, zejména u strukturálních chromozomálních abnormalit (např. mozaikové trizomie nebo delece), je nezbytné provést genetické vyšetření více typů tkání (např. epitelových buněk z bukalního stěru, fibroblastů z kůže).

Z klinického hlediska je důležité na mozaicismus myslet zejména při výskytu neobvyklého nebo nekompletního fenotypu syndromu, u opakovaného výskytu *de novo* genetické vady v rodině, při diskrepanci mezi klinickým obrazem a výsledky genetických testů z krve.

Chromozomální aberace v mozaice nebo s nízkou frekvencí

U některých pacientů s vrozenými srdečními vadami může být přítomna **chromozomální abnormalita** pouze v části buněčných populací, přičemž běžné genetické vyšetření periferní krve (např. karyotyp nebo komparativní genomová hybridizace na čipu [comparative genomic hybridization array, array-CGH]) může být falešně negativní (tzv. falešně negativní výsledek). Typickým příkladem je mozaiková trizomie – například mozaiková trizomie 18, kdy je přítomna třetí kopie chromozomu pouze v některých buněčných liniích.

Tento stav může vést k vývojovým vadám, včetně srdečních, i přes normální nález v periferní krvi. V některých případech může být detekce provedena např. z fibroblastů, z plodové vody při placentárním mozaicismu apod. Diagnostika mozaiky vyžaduje zkušenost a často i použití více doplňujících metod, jako je fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) nebo NGS.

Epimutace a poruchy imprintingu

Epimutace představují epigenetické změny, které ovlivňují expresi genů bez změny samotné sekvence DNA. Nejčastěji se jedná o poruchy methylace, které mohou

vést k inaktivaci nebo abnormální aktivaci genové exprese, jež jsou za normálních okolností regulovány tzv. rodičovským (parentálním) **imprintingem** – tedy expresí specifickou pro alelu od otce nebo matky.

Tyto poruchy se vyskytují nejčastěji u syndromových onemocnění, jako jsou Beckwithův–Wiedemannův syndrom (porucha imprintingu na chromozomu 11p15), Silverův–Russellův syndrom (hypomethylace stejné oblasti, na opačné alele). Oba syndromy mohou být spojeny s výskytem strukturálních srdečních vad, například defektů síňového nebo komorového septa, otevřené tepenné dučeje nebo abnormalit velkých cév. Detekce těchto změn vyžaduje specifické metody, jako je analýza metylace nebo metylačně specifická multiplexní ligázově závislá amplifikace sond (methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification, MS-MLPA).

De novo varianty

De novo varianty jsou genetické změny, které vznikají nově v gametě rodiče nebo v časném stadiu embryonálního vývoje, a tedy nejsou přítomny v genetické výbavě žádného z rodičů, a tedy nejsou detekovatelné při jejich běžném testování. Hrají klíčovou roli u závažných sporadických forem vrozených vývojových vad, včetně komplexních VSV.

Typicky se jedná o varianty v genech kódujících transkripční faktory, proteiny vývojových drah nebo strukturální komponenty srdeční tkáně (např. *NOTCH1*, *GATA4*, *NKX2.5*, *TBX5*). Pacienti s *de novo* variantou obvykle nemají pozitivní rodinnou anamnézu a postižení se v rodině vyskytuje poprvé.

Přestože se jedná o náhodně vzniklé změny, je důležité zvážit možnost gonozomálního (germinálního) mozaicismu rodičů, zejména pokud se stejná varianta vyskytla již u více dětí v rodině – v takovém případě může být riziko recidivy vyšší než běžně uváděná hodnota pod 1 % a vyžaduje konzultaci v rámci specializovaného genetického poradenství.

Klinické poznámky

Atypické přenosy a vzácné genetické mechanismy tvoří vzácnější část etiologie. **Uniparentální dizomie, mozaicismus, epigenetické poruchy a *de novo* varianty** představují důležité mechanismy, které mohou zásadně ovlivnit vznik VSV, zejména v rámci komplexních nebo syndromových obrazů. Jejich identifikace vyžaduje pokročilé diagnostické přístupy a zkušenost s interpretací nálezů. V některých případech mohou tyto mechanismy vysvětlit vznik vady i při negativní rodinné anamnéze nebo při standardním genetickém testování. Klinická pozornost a mezioborová spolupráce jsou proto klíčové pro časný zachycení těchto genetických odchylek a pro poskytování přesného genetického poradenství rodinám. Doplnkové metody jako analýza metylace, NGS či vyšetření dalších tkání (např. kůže) mohou výrazně přispět k objasnění diagnózy tam, kde běžné testy selhávají.

2.3 Genetické příčiny vrozených srdečních vad

Vrozené srdeční vady představují heterogenní skupinu malformací srdeční struktury, jejichž etiologie je často ovlivněna genetickými faktory. U přibližně 20–30 % případů tvoří součást **syndromových diagnóz** s postižením více orgánových systémů. Etiologicky se na nich podílejí **numerické a strukturální chromozomální aberace, mikrolece** a **patogenní varianty v jednotlivých genech**, které ovlivňují klíčové dráhy embryonální kardiogeneze.

V ostatních případech, zejména u izolovaných vad, bývá příčina multifaktoriální nebo neobjasněná. Význam genetické diagnostiky spočívá nejen ve stanovení přesné etiologie, ale také v odhadu rizika opakování VSV, ve screeningu dalších orgánových postižení, a především v cíleném genetickém poradenství.

Tato kapitola se zaměřuje na nejčastější i vzácnější chromozomální a monogenní příčiny srdečních vad, včetně typických fenotypových projevů a genotypových souvislostí. Následující text slouží jako základní komplexní přehled. Nejčastější syndromy asociované s VSV jsou podrobněji rozebrány v samostatné kapitole 11, kde je kromě podrobného popisu rozebrán také přístup k těmto pacientům a péče o ně. Vybrané genetické syndromy a k nim přiřazené srdeční postižení ukazuje **tabulka 2.1**.

Tab. 2.1 Vybrané genetické syndromy a očekávané srdeční vady

Syndrom	Genetická abnormalita	Typické srdeční vady	Poznámka
Downův	Trizomie 21	AVSD (dominantně), ASD, VSD, PS, PDA, TOF	Nejčastější genetická příčina VSV
Edwardsův	Trizomie 18	VSD, ASD, PDA, TOF, AVSD, DORV, HLHS	Vysoká letalita
Patauův	Trizomie 13	VSD, ASD, PDA, TOF, HLHS	Vysoká letalita
Turnerův	Monozomie X	COA, BAV, dilatace ascendentní aorty, ASD, VSD	Časté mozaikové formy
Cat eye	Tetrazomie 22p	TAPVD, ASD, VSD, PDA, TOF	Vzácný
Pallisterův–Killianův	Tetrazomie 12p	VSD, PDA, TOF	Vzácný
DiGeorgeův	Mikrolece 22q11.2	TOF, IAA	Časté konotrunkální vady
Williamsův	Delece 7q11.23	Supravalvulární AS, stenózy periferních plicnic	Typická faciální dysmorfie
Alagillův	Delece 20p12, patogenní varianty v genu <i>JAG1/NOTCH2</i>	Periferní stenózy plicnice, TOF, konotrunkální vady	Často kombinace se zúžením jaterních žil

Tab. 2.1 Vybrané genetické syndromy a očekávané srdeční vady (Pokračování)

Syndrom	Genetická abnormalita	Typické srdeční vady	Poznámka
Jacobsenův	Delece 11q23	AVSD, VSD, HLHS	Trombocytopenie
1p36 deleční syndrom		ASD, VSD, PDA	
Smithové–Magenisové	Delece 17p11.2	ASD, VSD, PS, PDA	Poruchy chování
Noonanové	Nejčastěji patogenní varianty v genu <i>PTPN11</i> a <i>SOS1</i>	PS, HCM, ASD, VSD	RASopatie
Costellův	Patogenní varianty v genu <i>HRAS</i>	AVSD, PS, HCM	RASopatie
CFCS	Patogenní varianty v genu <i>BRAF</i> , <i>MEK1</i> , <i>MEK2</i>	PS, HCM	RASopatie
Holtové–Oramův	Patogenní varianty v genu <i>TBX5</i>	ASD, VSD, AVSD	Malformace horních končetin
CHARGE	Patogenní varianty v <i>CHD7</i> a <i>SEMA3E</i>	TOF, AVSD, SAT, PDA	Kolobom, atrezie choan, porucha růstu
Ellisův–van Creveldův	Patogenní varianty v genu <i>EVC</i> a <i>EVC2</i>	AVSD, ASD, VSD, PDA	Nanismus, polydaktylie
Mowatův–Wilsonové	Patogenní varianty v genu <i>ZEB2</i>	ASD, VSD, TOF, PDA, COA	Gastrointestinální vady
Smithův–Lemliův–Opitzův	Patogenní varianty v genu <i>DHCR7</i>	HLHS, ASD, VSD, TOF	Porucha metabolismu cholesterolu
Marfanův	Patogenní varianty v genu <i>FBN1</i>	Dilatace kořene aorty, mitrální prolaps	Riziko disekce aorty
Loeysův–Dietzův	Patogenní varianty v genu <i>TGFBR1</i> , <i>TGFBR2</i> , <i>SMAD3</i> , <i>TGFB2</i> nebo <i>TGFB3</i>	BAV, aneurysmata a disekce aorty	Generalizovaná arteriopatie
Kabuki syndrom	Patogenní varianty v <i>KMT2D</i> , <i>KDM6A</i>	COA, ASD, VSD, TOF, PDA	Dysmorfický obličej, intelektové postižení
Rubinsteinův–Taybiho	Patogenní varianty v genu <i>CREBBP</i> , <i>EP300</i>	ASD, VSD, PDA, TOF	Variabilní fenotyp
Cornelie de Langové	Patogenní varianty v genu <i>NIPBL</i> , <i>SMC1A</i> , <i>SMC3</i> , <i>RAD21</i> a <i>HDAC8</i>	PDA, ASD, VSD, TOF, SAT	Růstové a intelektové postižení

AS – aortální stenóza; ASD – defekt síňového septa, atrial septal defect; AVSD – defekt atrioventrikulárního septa, atrioventricular septal defect; BAV – bikuspidální aortální chlopeč, bicuspid aortic valve; CFCS – kardiofaciokutánní syndrom, cardio-faciocutaneous syndrome; CHARGE – kolobom, srdeční vady, atrezie choan, porucha růstu a vývoje, genitální abnormality, ušní abnormality, coloboma, heart defects, choanal atresia, growth and developmental retardation, genital anomalies, ear anomalies; COA – koarktace aorty, coarctation of the aorta; DORV – dvojvýtoková pravá komora, double outlet right ventricle; HCM – hypertrofická kardiomyopatie, hypertrophic cardiomyopathy; HLHS – syndrom hypoplastického levého srdce, hypoplastic left heart syndrome; IAA – interrupce aortálního oblouku, interrupted aortic arch; PDA – otevřená tepenná dučej, patent ductus arteriosus; PS – pulmonální stenóza, pulmonary stenosis; SAT – společný arteriální trunкус, truncus arteriosus communis; TAPVD – totální anomální návrat plicních žil, total anomalous pulmonary venous drainage; TOF – Fallotova tetralogie, tetralogy of Fallot; VSD – defekt komorového septa, ventricular septal defect; VSV – vrozená srdeční vada

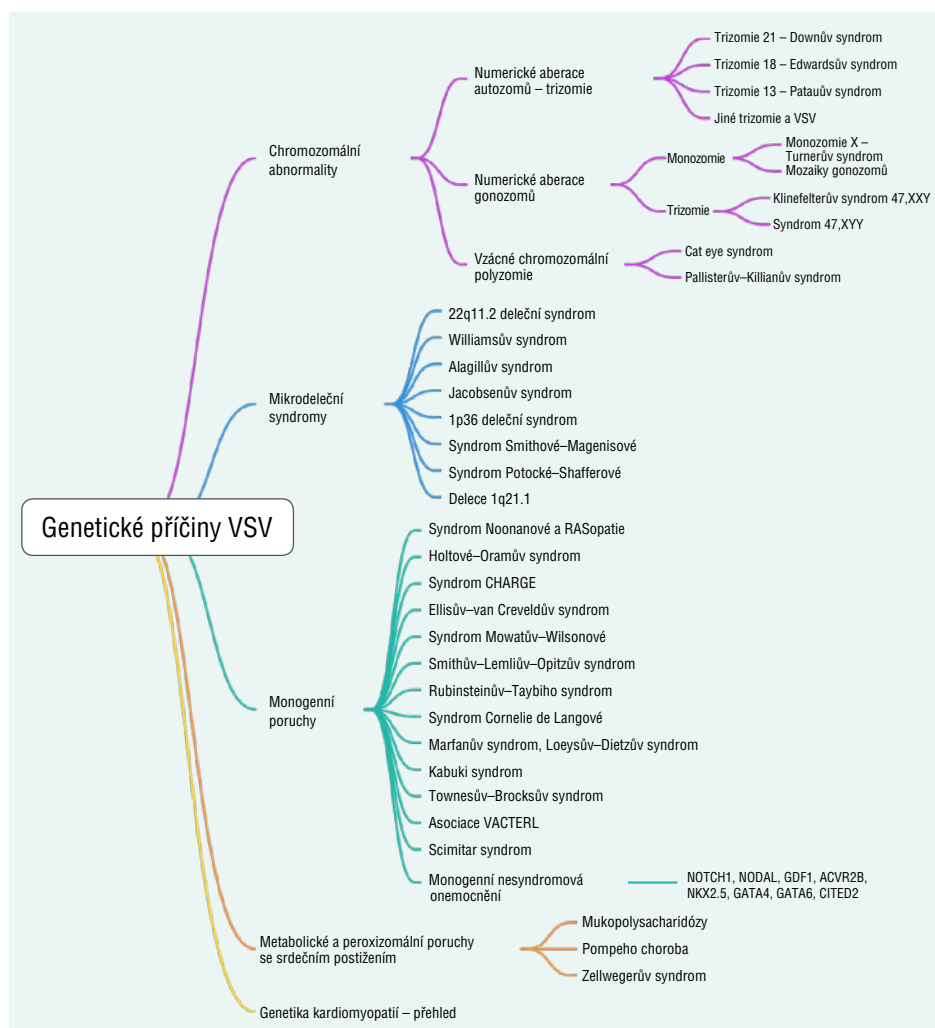


Schéma 2.2 Hlavní skupiny genetických příčin vrožených srdečních vad VSV – vrožená srdeční vada

Z genetického hlediska rozlišujeme vrožené srdeční vady na dvě hlavní skupiny:

- **Syndromické srdeční vady v obou skupinách** tvoří součást širšího fenotypu, který zahrnuje i další vývojové abnormality (např. poruchy růstu, dysmorfické rysy obličeje, vrožené vady centrálního nervového systému [CNS], ledvin nebo skeletu). Nejčastěji jde o **chromozomální aberace, mikrodeleční syndromy nebo monogenní syndromy**.
- **Nesyndromické (izolované) srdeční vady** se vyskytují bez dalších orgánových postižení, jejich etiologie bývá často **multifaktoriální** (kombinace genetické predispozice a zevních vlivů), ale v některých případech se podaří odhalit **monogenní příčinu**.

V obou skupinách **syndromických i nesyndromických VSV** hrají genetické faktory zásadní roli. Díky pokročilým metodám (např. celogenomová mikroarray, NGS) dnes dokážeme objasnit genetickou příčinu u stále většího počtu pacientů. Porozumění genetickému pozadí VSV je důležité nejen pro etiologickou klasifikaci vady, ale také pro odhad rizika opakování, genetické poradenství a plánování péče včetně prenatální diagnostiky.

Přehled hlavních genetických příčin vrozených srdečních vad znázorňuje **schéma 2.2**.

2.3.1 Chromozomální abnormality

Chromozomální aberace patří mezi významné genetické příčiny VSV, zejména pokud jsou součástí komplexních syndromových obrazů. Postižení může být přítomno na úrovni **početní (numerické)** nebo **strukturální** chromozomální aberace a může se týkat **autozomů i gonozomů**.

Při **numerických aberacích** dochází k odchylce od běžného diploidního počtu 46 chromozomů. Nejčastěji se jedná o:

- **trizomii** – přítomnost **tří kopií** jednoho chromozomu (např. trizomie 21, 18, 13),
- **monozomii** – **chybění jednoho chromozomu** z páru, příkladem je monozomie X, monozomie autozomů jsou pro embryo letální,
- **polyploidii** – např. triploidii, která je méně častá a neslučitelná se životem.

Numerické aberace obvykle vznikají důsledkem **nondisjunkce během meiózy**, tj. chyby v rozchodu chromozomů do gamet. Často jsou náhodné (*de novo*) a s rostoucím věkem matky roste riziko jejich výskytu.

Při **strukturálních poruchách** dochází ke **změně v uspořádání genetického materiálu** uvnitř nebo mezi chromozomy.

Nejčastější typy strukturálních aberací zahrnují:

- **translokace** – přenos části jednoho chromozomu na jiný,
- **delece** – ztráta úseku chromozomu (např. mikrodelece 22q11.2),
- **duplikace** – zdvojení úseku chromozomu,
- **inverze** – obrácení úseku chromozomu,
- **prstencový chromozom** – vzniká spojením koncových částí chromozomu,
- **izochromozom** – chromozom sestávající ze dvou stejných ramen.

Strukturální chromozomální aberace mohou být **balancované** (bez ztráty genetického materiálu – zpravidla bez vlivu na fenotyp) nebo **nebalancované**, kdy dochází ke klinicky významné deleci nebo duplikaci chromozomů.

Klinické poznámky

Moderní molekulárněcytogenetické metody, zejména **celogenomová array**, umožňují detekci submikroskopických změn (mikrodeleci/mikroduplikací), které unikají běžnému cytogenetickému vyšetření, ale mají zásadní význam pro vývoj srdce a dalších orgánů.

2.3.1.1 Numerické aberace autozomů – trizomie

Trizomie autozomů patří mezi nejčastější numerické chromozomální aberace spojené s vrozenými srdečními vadami. Nejčastěji postihují chromozomy 21, 18 a 13 a vznikají v důsledku **chyby v meiotickém dělení** – tzv. **nondisjunkci**, kdy během tvorby gamet (vajíčka nebo spermie) nedojde ke správnému rozchodu homologních chromozomů. Výsledkem je gameta se dvěma kopiemi chromozomu, které po oplození vedou k zygotě se **třemi kopiemi daného chromozomu** místo dvou.

Typy trizomie podle mechanismu vzniku:

- **Volná trizomie** je jednoznačně nejčastější. Jde o klasický výsledek nondisjunkce, zpravidla v oogenezi, a její výskyt roste s věkem matky. Rovněž věk otce má vliv, rizikový je udáván věk nad 50 let.
- **Translokační forma** vzniká spojením dvou akrocentrických chromozomů. Může vzniknout *de novo* nebo může být jeden z rodičů **přenašeč balancované translokace** (tzv. **robertsonské translokace**), což pak zvyšuje riziko opakování v rodině. U přenašečů existuje zvýšené riziko vzniku nebalancovaných gamet, což může vést k trizomii nebo monozomii příslušného chromozomu. Podobně jako u reciprokých balancovaných translokací je zvýšené riziko vzniku nebalancovaných chromozomálních aberací u potomků.
- **Mozaiková forma je nejméně častá**, část buněk má normální karyotyp (46,XY nebo 46,XX), část má trizomii daného chromozomu. Mozaiková forma vzniká postzygoticky během časných mitotických dělení. Může vzniknout buď z trizomické zygoty následnou ztrátou nadpočetného chromozomu (trisomy rescue), nebo z původně normální zygoty v důsledku mitotické nondisjunkce, kdy vzniká buněčná linie s trizomií. Fenotyp bývá mírnější a variabilní.

Tyto mechanismy mají **různý dopad na genetické poradenství a reprodukční riziko**, zejména v případě translokací a mozaicismu. Níže je uveden základní přehled klinicky významných trizomií. Kompletní popis těchto jednotek a přístupů k pacientům je uveden v kapitole 11.1–11.3.

Trizomie 21 – Downův syndrom

Downův syndrom (syndrom trizomie 21, karyotyp 47,XX,+21 nebo 47,XY,+21) je nejčastější životaschopnou trizomií a nejčastější genetickou příčinou intelektového postižení. Jeho incidence činí přibližně **1 : 600–800 živě narozených dětí**, přičemž **riziko výrazně stoupá s věkem matky** – např. ve věku 40 let je riziko narození postiženého dítěte přibližně 1 : 100.

Genetickým podkladem je **volná trizomie 21** (asi 95 % případů), která vzniká v důsledku meiotické nondisjunkce, obvykle v oogenezi. **Translokační forma** (cca 3–4 %) vzniká spojením chromozomu 21 s jiným chromozomem (nejčastěji 14, méně často 15, 21 nebo 22), může vzniknout *de novo*, eventuálně je jeden z rodičů přenašečem balancované translokace. Mozaiková forma (1–2 %), kdy část buněk nese normální karyotyp a část trizomii 21, vzniká postzygoticky a fenotyp bývá mírnější.

Fenotyp Downova syndromu je podmíněn přítomností nadpočetné distální části dlouhého raménka chromozomu 21, kde se nacházejí geny ovlivňující vývoj CNS, srdce, obličeje a imunitního systému.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- typická facies: šikmé oční štěrbiny, epikanty, plochý kořen nosu, makroglosie, dysplastické boltce, ploché záhlaví, krátký krk,
- dermatoglyfické změny: příčná rýha ve dlani („opičí rýha“),
- svalová hypotonie od novorozeneckého období,
- střední až těžké intelektové postižení,
- hypoplazie pánve, zvýšená náchylnost k infekcím,
- hematologická rizika: vyšší výskyt akutní leukemie v dětství.

Až 40–50 % jedinců s Downovým syndromem má vrozenou srdeční vadu, která bývá často prvním klinickým vodítkem k diagnóze.

Nejčastější jsou:

- atrioventrikulární septální defekt (až polovina všech VSV u trizomie 21),
- defekty síňového a komorového septa,
- stenóza plicnice,
- otevřená tepenná duče,
- Fallotova tetralogie.

Trizomie 18 – Edwardsův syndrom

Edwardsův syndrom (trizomie 18, karyotyp 47,XX,+18 nebo 47,XY,+18) představuje druhou nejčastější autozomální trizomii vedle Downova syndromu. Vzniká přítomností tří kopií chromozomu 18 ve všech nebo části buněk. Incidence je přibližně 1 : 6 000–8 000 živě narozených dětí, přičemž prenatální prevalence je mnohem vyšší, protože většina těhotenství končí spontánním potratem. Mírně častěji postihuje dívky. Možnými genetickými typy jsou **volná trizomie 18** – nejčastější, vzniká nondisjunkcí, většinou mateřského původu, **translokační forma** – vzácná, přenosná v rodině v případě, že jeden z rodičů nese balancovanou translokaci, a **mozaiková forma** (přibližně 5 %), kdy část buněk má normální karyotyp, část trizomii 18 a fenotyp bývá mírnější.

Děti s Edwardsovým syndromem mají charakteristický fenotyp.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- těžké postižení růstu a vývoje a mnohočetné malformace,
- malý vzrůst, prenatální i postnatální poruchy růstu,
- obličejová dysmorfie: prominující záhlaví, mikrognacie, nízko posazené boltce,
- horní končetiny: typické zaťaté pěsti (clenched fists) s překřížením prstů (2. přes 3., 5. přes 4.),
- dolní končetiny: rocker-bottom feet (konvexně prohnutá ploska nohy),
- psychomotorické opoždění, těžké intelektové postižení,
- anomálie CNS, ledvin, gastrointestinálního a genitálního traktu.

Srdeční vady jsou přítomny u více než 90 % pacientů. Jde o:

- defekt komorového septa,
- defekt síňového septa,
- dvojitou pravou komoru,
- hypoplastické levé srdce,
- otevřenou tepennou dučej,
- Fallotovu tetralogii.

Trizomie 13 – Patauův syndrom

Patauův syndrom (trizomie 13, karyotyp 47,XX,+13 nebo 47,XY,+13) je vzácnější autozomální trizomie, která je ale spojena s nejtěžším klinickým postižením ze všech tří nejčastějších trizomií. Incidence se udává přibližně 1 : 10 000–12 000 živě narozených dětí, nicméně skutečná frekvence je vyšší vzhledem k vysokému podílu intrauterinních ztrát. Mezi genetické formy patří **volná trizomie 13**, která tvoří většinu případů, vzniká nondisjunkcí při gametogenezi, většinou materského původu, dále **translokace**, která je méně častá a může být přenášena z generace na generaci, a **mozaika**, která je velmi vzácná, s částečně mírnějším fenotypem.

Děti s Patauovým syndromem mají velmi těžké vývojové a strukturální postižení.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- anomálie CNS – zejména holoprosencefalie (nerozdělení mozkových hemisfér), mikrocefalie,
- faciální anomálie – rozštěpy rtu a patra, hypotelorismus, malformované boltce,
- oční vady – mikroftalmie, kolobom,
- polydaktylie, rocker-bottom feet,
- urogenitální anomálie – kryptorchismus, aplazie ledvin,
- psychomotorické postižení – u přeživších výrazná, často hluboká.

Srdeční vady (až v 80–90 % případů) jsou součástí komplexního fenotypu. Jde o:

- defekty síňového a komorového septa, otevřená tepenná dučej,
- defekt atrioventrikulárního septa,
- Fallotovu tetralogii,
- hypoplastické levé srdce.

2.3.1.2 Jiné trizomie a vrozené srdeční vady

Kromě výše uvedených známých trizomií existují i vzácnější formy, které mohou být spojeny s vrozenými srdečními vadami. Většina těchto vzácných trizomií je neslučitelná se životem a vede k časnému potratu, proto jsou znalosti často založeny na prenatalní diagnostice a analýze potracených plodů. Nicméně u mozaikových forem existují kazuisticky popsané případy živě narozených jedinců, často s těžkými vrozenými vadami.

Klinické poznámky

Vrozené srdeční vady patří mezi nejčastější strukturální malformace u plodů a novorozenců s **trizomiemi** a často představují první klinický nebo ultrazvukový nález vedoucí k podezření na chromozomální aberaci.

Vztah mezi trizomiemi a srdečními vadami má zásadní význam jak **prenatálně** pro včasné odhalení syndromové etiologie, rozhodování o dalším vedení těhotenství a prenatalní poradenství, tak **postnatálně** pro cílenou diagnostiku, plánování kardiologické péče a odhad prognózy.

2.3.1.3 Numerické aberace gonozomů – monozomie

Monozomie představuje numerickou chromozomální aberaci, při níž v karyotypu chybí jeden z páru homologních chromozomů. Zatímco úplná monozomie jakéhokoli autozomu je neslučitelná se životem, výjimku tvoří gonozomální monozomie – konkrétně monozomie X, známá jako **Turnerův syndrom**. Prežití jedinců s monozomií X je umožněno skutečností, že u žen dochází k inaktivaci jednoho z chromozomů X (lyonizaci), a proto je organismus schopen fungovat i s jediným chromozomem X. Všechny ostatní úplné monozomie autozomů vedou k časnému potratu. Význam mají rovněž mozaikové formy monozomií gonozomů, které mohou mít mírnější klinický obraz a různý stupeň fenotypového projevu.

Monozomie X – Turnerův syndrom

Turnerův syndrom (monozomie X, karyotyp 45,X nebo mozaiky typu 45,X/46,XX) je nejčastější gonozomální numerická aberace u ženského pohlaví a jediná úplná monozomie, která je slučitelná se životem. Incidence je přibližně 1 : 2 500 živě narozených dívek, ale většina případů (až 99 %) je spontánně potracena v prvním trimestru těhotenství. Genetickou příčinou je nejčastěji úplná monozomie X (45,X) – úplná absence jednoho pohlavního chromozomu; méně často mozaikové formy – např. 45,X/46,XX nebo 45,X/46,XY, které mohou mít mírnější fenotyp; zřídka strukturální aberace chromozomu X – prstencový X, izochromozom X.

Turnerův syndrom je charakterizován pestrým fenotypem, jehož závažnost kolísá v závislosti na typu karyotypu a přítomnosti mozaiky. Klinickým obrazem je:

- prenatalně – zvýšená šijová translucence, hygroma colli až hydrops plodu,
- nízký vzrůst – častý a časný projev, často podchyceno v rámci růstových screeningů,
- lymfedém dorza rukou a nohou v novorozeneckém období,
- krátký krk s pterygium colli, nízko posazené uši a vlasová hranice,
- kostní anomálie – široký hrudník, abnormální tvar nehtů,
- ovariální dysgeneze – primární amenorea, infertilita,
- onemocnění štítné žlázy – častější autoimunitní tyreoiditida,
- sluchové postižení, možné ušní malformace.

Srdeční vady se vyskytují u 30–50 % patientek a srdeční postižení je významným aspektem Turnerova syndromu a klíčovým vodítkem k diagnóze. Nejčastěji je to:

- bikuspidální aortální chlopeň – nejčastější izolovaný nález,
- koarktace aorty, často symptomatická již v novorozeneckém věku,
- dilatace ascendentní aorty, riziko její disekce,
- méně často defekty síňového a komorového septa.

Podrobný popis tohoto syndromu a doporučení k péči o tyto pacientky je uveden v kapitole 11.5.

2.3.1.4 Další numerické aberace gonozomů

Numerické aberace gonozomů zahrnují stavy, kdy je přítomna nadpočetná nebo chybějící kopie jednoho z pohlavních chromozomů. Tyto abnormality mají zpravidla mírnější fenotyp než autozomální trizomie a často jsou diagnostikovány až v adolescenci nebo dospělosti, mnohé případy jsou však zcela asymptomatické (zejména 47,XXX, 47,YYY). Kardiovaskulární postižení není zpravidla přítomno, ale u některých syndromů bylo popsáno.

Klinefelterův syndrom (47,XXY)

Klinefelterův syndrom (47,XXY) se vyskytuje s incidencí přibližně 1 : 500–1 000 mužů. Klinickým obrazem je:

- mužský fenotyp s hypogonadismem, gynekomastií, sterilitou,
- zvýšené riziko osteoporózy, poruch učení, psychologické obtíže,
- **srdeční vady nejsou časté**, popsána je vyšší incidence mitrální insuficience, aortální dilatace nebo ischemické choroby srdeční v dospělosti,
- v diagnostice se, vyjma karyotypu, uplatňuje hormonální profil (nízká koncentrace testosteronu, zvýšená koncentrace folikulostimulačního a luteinizačního hormonu).

Syndromy s více chromozomy X u žen (např. 47,XXX; 48,XXXX)

Fenotyp u **syndromů s více chromozomy X u žen (např. 47,XXX; 48,XXXX)** může zahrnovat mírné intelektové postižení, vyšší vzrůst, hypotonii v dětství, fertilita je většinou zachována. **Kardiologické projevy jsou ojedinělé, nespecifické** – výskyt není statisticky vyšší než v běžné populaci.

Syndrom 47,XXY

Syndrom 47,XXY se vyskytuje s přibližnou incidencí 1 : 1 000 mužů.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- normální nebo mírně zvýšený vzrůst, možné poruchy chování,
- fertilita je většinou zachována,
- **srdeční postižení není typické; incidence VSV se neliší od běžné populace.**

Mozaiky gonozomů (např. 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX)

Mozaiky gonozomů (např. 45,X/46,XY; 45,X/47,XXX) mohou mít proměnlivý fenotyp od Turnerova po téměř normální vzhled. V případě mozaiky s přítomností chromozomu Y (např. 45,X/46,XY) je riziko gonadoblastomu, intersexuálního vývoje a je doporučováno odstranění dysgenetických gonád. Srdeční postižení závisí na podílu s karyotypem 45,X – může se vyskytovat **bikuspidální aortální chlopeč, koarktace aorty a další vady.**

2.3.1.5 Vzácné chromozomální polyzomie (tetrazomie, pentazomie)

Vzácné polyzomické stavy, jako je **tetrazomie** nebo **pentazomie**, vznikají přítomností supernumerárních markerových chromozomů, nejčastěji ve formě izochromozomů (chromozomy tvořené dvěma stejnými rameny), které obsahují duplikovanou oblast určitého chromozomu. Tyto aberace bývají mozaikové a fenotypově velmi variabilní. Vzhledem ke vzácnosti, ale výrazné syndromové manifestaci by měly být tyto diagnózy zvažovány u dětí s kombinací výrazné dysmorfie, neurologického postižení a komplexní VSV, obzvláště pokud je přítomna anomálie návratu plicních žil nebo vícečetné srdeční postižení.

Cat eye syndrom (tetrazomie 22p)

Genetickou příčinou **cat eye syndromu (tetrazomie 22p)** je přítomnost supernumerárního markerového chromozomu odvozeného z 22pter–22q11, obvykle jako inv dup(22)(q11), s výsledkem částečné tetrazomie 22. Způsob vzniku je nejčastěji *de novo*, v některých případech familiární. Syndrom je velmi vzácný s odhadovanou incidencí pod 1 : 50 000.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- kolobom duhovky (typický znak – „kočičí oko“),
- anální atrezie, ušní malformace, preaurikulární výrůstky,
- porucha vývoje, ledvinné vady,

- **srdeční vady:** totální anomální návrat plicních žil, který je považován za typický, defekty síňového a komorového septa, otevřená tepenná duřež, Fallotova tetralogie.

Pallisterův–Killianův syndrom (tetrazomie 12p)

Genetickou příčinou **Pallisterova–Killianova syndromu (tetrazomie 12p)** je tetrazomie krátkého raménka chromozomu 12 (i(12p)). Způsob vzniku je *de novo* nebo mozaikový výskyt. Incidence je velmi vzácná, onemocnění je pravděpodobně poddiagnostikované.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- výrazná hypotonie, těžké psychomotorické opoždění,
- frontotemporální alopecie, pigmentové změny kůže, hypertrichóza,
- diafragmatická hernie, rozštěpové vady, křeče, poruchy sluchu,
- **srdeční vady:** nejčastěji defekt komorového septa, otevřená tepenná duřež, Fallotova tetralogie, jiné komplexní vady.

Klinické poznámky

Numerické aberace gonozomů představují heterogenní skupinu genetických poruch s různou mírou fenotypového postižení, které se může projevit již prenatálně nebo být odhaleno až v adolescenci či dospělosti.

Zatímco **monozomie X (Turnerův syndrom)** je spojena s významným rizikem **vrozených srdečních vad a vaskulárních anomálií**, ostatní gonozomální aneuploidie mají většinou méně výrazný klinický obraz a srdeční postižení u nich bývá vzácné.

Diagnostika těchto stavů má zásadní význam nejen pro záchyt rizikových orgánových komplikací (zejména kardiovaskulárních), ale i pro posouzení fertility, vývoje sekundárních pohlavních znaků a dlouhodobého psychosociálního vývoje. V některých případech (např. Turnerův syndrom, 45,X/46,XY mozaiky) je třeba cílené a pravidelné kardiologické sledování, včetně posouzení rizika disekce aorty.

2.3.2 Mikrodeleční syndromy

Mikrodeleční syndromy jsou způsobeny malými, cytogenetickým vyšetřením často nezachytitelnými, delecemi chromozomů, typicky v rozsahu několika desítek kilobází až megabází. **Tyto delece postihují specifické genově bohaté oblasti a vedou k syndromovým onemocněním charakterizovaným souborem vývojových, intelektových a často i srdečních abnormalit.**

Diagnostika mikrodelečních syndromů je v současnosti možná díky molekulárněcytogenetickým metodám. Uplatňuje se především celogenomová array nebo multiplexní ligázově závislá amplifikace sond (multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA). Většina mikrodelečních syndromů vzniká *de novo*, ale část může být dědičná.

22q11.2 deleční syndrom

22q11.2 deleční syndrom je známý také jako DiGeorgeův syndrom, velokardiofaciální syndrom nebo pod zkratkou CATCH22. Incidence je přibližně 1 : 4 000 živě narozených, je to tedy nejčastější mikroleční syndrom. Genetickou příčinou je mikrolece v oblasti 22q11.2, většinou o velikosti 2,5–3 Mb. Deletován je zejména gen *TBX1*, který hraje zásadní roli ve vývoji žaberních oblouků, srdce, thymu a příštítných tělísek. Ve většině případů (cca 90 %) se jedná o *de novo* delece; v 10 % je 22q11.2 deleční syndrom dědičný v autozomálně dominantním vzoru. Fenotyp v rámci rodin může být velmi variabilní.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- **srdeční defekty** – konotrunkální vady (společný arteriální trunkus, Fallotova tetralogie, interrupce aortálního oblouku),
- faciální dysmorfie (nízko posazené boltce, plochý profil obličeje, hrubé rysy),
- hypoplasie thymu – variabilní imunodeficit (snížený počet T-lymfocytů),
- rozštěpy patra, velofaryngeální insuficience, nosová mluva,
- hypoplasie příštítných tělísek – hypokalcemie.

Další možné projevy jsou:

- poruchy učení, porucha pozornosti s hyperaktivitou (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), úzkostné a psychotické poruchy (riziko schizofrenie),
- renální malformace, skolióza, růstová porucha,
- variabilní fenotyp i v rámci rodin.

Podrobný popis syndromu a přístup k jednotlivým pacientům se zaměřením na srdeční problematiku je uveden v kapitole 11.4.

Klinické poznámky

Každé dítě se společným arteriálním trunkem, interrupcí aortálního oblouku nebo jinými komplexními konotrunkálními VSV by mělo být geneticky testováno na 22q11.2 deleci.

Vzhledem k imunodeficitu je nutné zvažovat očkování živými vakcínami.

Williamsův syndrom (delece 7q11.23)

Incidence **Williamsova syndromu (delece 7q11.23)** je přibližně 1 : 7 500–10 000 živě narozených. Genetickou příčinou je delece v oblasti 7q11.23, která zahrnuje přibližně 26–28 genů, včetně klíčového genu *ELN* (gen kódující elastin). Ve většině případů je vznik *de novo*, vzácně je výskyt familiární (AD).

Hlavními klinickými projevy jsou:

- faciální dysmorfie: „elfí“ vzhled (široká ústa, plné rty, krátký nos, hvězdčovitá duhovka),
- kognitivní postižení: lehké až střední intelektové postižení, výrazně rozvinuté jazykové dovednosti oproti deficitům ve vizuálně-prostorové oblasti,

- poruchy chování: extrémní sociabilita („příliš přátelská“ osobnost), úzkosti, ADHD,
- hyperkalcemie v kojeneckém věku, časté gastrointestinální potíže,
- růstová porucha, zúžený hrudník, skolióza,
- **srdeční defekty**: srdeční vady se vyskytují ve více než 75 % případů jako supravulvulární aortální stenózy nebo stenózy periferních plicních tepen,
- generalizovaná arteriopatie – zvýšené riziko hypertenze, disekcí.

Klinické poznámky

Vzhledem k charakteristickému fenotypu bývá vysloveno podezření z diagnózy již při klinickém vyšetření.

Supravulvulární aortální stenózy nebo stenózy periferních plicních tepen mohou vyžadovat kardiochirurgické řešení, především supravulvulární aortální stenóza.

Vzhledem k elastinopatii je nutné dlouhodobé sledování krevního tlaku a projevů cévní rigidity.

Alagillův syndrom (delece 20p12)

Alagillův syndrom (delece 20p12, patogenní varianty v genu *JAG1/NOTCH2*, synonyma: arteriohepatic dysplasia, syndrom paucity intrahepatálních žlučovýchodů) je multiorgánové onemocnění, které se projevuje kombinací cholestatické hepatopatie, typických kraniofaciálních rysů, malformací srdce a cév, kostních abnormalit a očních defektů. Incidence je přibližně 1 : 30 000 až 1 : 70 000 živě narozených. Genetickou příčinou je patogenní varianta v genu *JAG1* (20p12) ve více než 90 % případů, vzácně patogenní varianta v genu *NOTCH2*. Způsob přenosu je autozomálně dominantní. Většina případů vzniká *de novo*, familiární výskyt je možný.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- intrahepatální cholestáza (nízký počet a hypoplazie žlučovýchodů), prolongovaná novorozenecká žloutenka, pruritus, xantelazmata,
- **srdeční vady** s dominancí periferní stenózy plicnice (možnými jsou defekty síňového a komorového septa, fallotovské a konotrunkální vady),
- typická je faciální dysmorfie – trojúhelníkový obličej, prominentní čelo, hluboko posazené oči, špičatá brada,
- skeletální anomálie – motýlovité obratle, skolióza,
- oční abnormality – posterior embryotoxon (anomálie předního segmentu oka),
- renální anomálie, růstová porucha, poruchy sluchu, zvýšené riziko cévních mozkových příhod (u některých pacientů).

Klinické poznámky

V případě typického fenotypu a jaterních obtíží je indikováno genetické vyšetření i při mírné nebo izolované srdeční vadě. U dětí s cholestázou a srdeční vadou (zejména typu periferních stenóz) je nutno pomýšlet na Alagillův syndrom.

Srdeční vady jsou často dominujícím klinickým problémem, vyžadují chirurgické řešení.

Vzhledem k hepatopatii je nutné zvážit rizika operací a použít specifické anesteziologické postupy.

Kardiologicky je nutné sledování pro možnou progresi stenóz a vývoj plicní hypertenze. Periferní stenózy plicnice bývají mnohočetné, chirurgicky hůře řešitelné.

Jacobsenův syndrom (delece 11q23.3-qter)

Incidence **Jacobsenova syndromu (delece 11q23.3-qter)** je přibližně 1 : 100 000 živě narozených. Genetickou příčinou je delece terminální části dlouhého raménka chromozomu 11 (11q), rozsah delece se liší. Většinou vzniká *de novo*, vzácně je příčinou balancovaná translokace u rodiče.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- faciální dysmorfie s širokým čelním švem, ptózou a mikrognacií,
- psychomotorické postižení, hypotonie, poruchy chování,
- trombocytopenie (syndrom Parisův–Trousseauův) a zvýšené riziko krvácení,
- růstová porucha, renální a gastrointestinální malformace,
- **srdeční defekty až v 50–60 % případů:** defekty komorového nebo atrioventrikulárního septa, hypoplastické levé srdce, patologie výtokových traktů.

Klinické poznámky

Podezření vzniká při **trombocytopenii, srdeční vadě a typickém fenotypu.**

Před kardiochirurgickým zákrokem je nutné sledovat hematologické parametry. Pacienti mají zvýšené riziko krvácivých komplikací.

1p36 deleční syndrom

Incidence **1p36 delečního syndromu** je přibližně 1 : 5 000–10 000 živě narozených. Genetická příčina je delece terminální části krátkého raménka chromozomu 1 (1p36). Většinou vzniká *de novo*, vzácně se jedná o přenos od rodiče.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- mikrocefalie, hypotonie, vývojové a intelektové postižení,
- charakteristické rysy obličeje (plochý nazální kořen, hluboko posazené oči),
- sklony k záchvatům, poruchy sluchu, zrakové deficity,
- poruchy růstu, behaviorální abnormality,
- **srdeční defekty až v 70 % případů:** defekt síňového a komorového septa, otevřená tepenná dužej, dilatační kardiomyopatie, vzácně komplexní vady.

Klinické poznámky

Syndrom je nutno diferenciálnědiagnosticky zvažovat **při srdeční vadě, mikrocefalii a vývojovém opoždění.**

Kardiomyopatie může být progresivní, nutné je dlouhodobé sledování.

Syndrom Smithové–Magenisové

Incidence **syndromu Smithové–Magenisové (delece 17p11.2)** je přibližně 1 : 15 000 až 25 000. Syndrom Smithové–Magenisové je neurovývojová porucha charakterizovaná specifickým chováním, intelektovým postižením, poruchou spánkového rytmu a přítomností vícečetných vrozených malformací, včetně srdečních vad. Genetickou příčinou je nejčastěji delece oblasti 17p11.2, zahrnující gen *RAI1*. **U části pacientů jsou příčinou patogenní sekvenční varianty v genu *RAI1*.** Dědičnost je autozomálně dominantní, převážně však vzniká delece či patogenní varianty *de novo*.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- střední až těžké intelektové postižení,
- charakteristické chování: sebepoškozování (kousání, škrubání vlasů), náhlé změny nálad, silná potřeba rutiny, poruchy spánku (inverze melatoninu),
- poruchy řeči a vývoje, hypotonie,
- faciální dysmorfie: brachycefalie, široký nos, hluboko posazené oči, výrazná dolní čelist, dolíčky na bradě,
- skeletální abnormality: skolióza, brachydaktylie,
- obezita v pozdějším dětství,
- poruchy sluchu a zraku,
- **srdeční vady v cca 30–50 % případů:** defekt síňového a komorového septa, stenóza plicnice, otevřená tepenná dučej, méně často komplexní vady, vzácně dilatace ascendentní aorty.

Klinické poznámky

Podezření vyjadřujeme na základě chování, dysmorfie a přidružených vad.

Srdeční vada může být přítomna již v novorozeneckém věku. Časně srdeční vyšetření může být důležité pro identifikaci syndromu.

Pacienti s defekty septa síní a komor, poruchou chování a charakteristickou facies by měli být indikováni ke genetickému testování.

Potenciální mikroduplikace – Williamsův „opak“ (7q11.23 duplikace)

U **potenciální mikroduplikace (Williamsův „opak“, 7q11.23 duplikace)** jde o duplikaci stejné oblasti jako u Williamsova syndromu. V klinickém obraze dominuje opoziční chování, úzkosti, problémy s řečí. **Srdeční vady** jsou méně časté než u delece, ale byly popsány aortální a pulmonální stenózy a septální defekty.

13q deleční syndrom

Genetickou příčinou **13q delečního syndromu** je delece části dlouhého raménka chromozomu 13 (13q). Do klinického obrazu patří mikrocefalie, růstová porucha, charakteristické rysy obličeje (hypertelorismus, plochý nosní hřbet), vývojové opoždění, intelektové postižení, oční anomálie a sluchové postižení. **Mezi srdeční vady patří** defekty síňového a komorového septa, otevřená tepenná dučeť, Fallotova tetralogie.

Syndrom Potocké–Shafferové (delece 11p11.2)

Genetickou příčinou **syndromu Potocké–Shafferové (delece 11p11.2)** je delece oblasti krátkého raménka chromozomu 11 (11p11.2). Ke klinickému obrazu patří encefalokély (defekty lebky), osteochondromy (benigní kostní nádory), vývojové opoždění, intelektové postižení. Charakteristické rysy obličeje zahrnují prominentní čelo, široký nosní hřbet. **Mezi srdeční vady** patří defekty septa síní a komor. Vzhledem k možným srdečním vadám je při diagnostice syndromu doporučeno kardiologické vyšetření.

Delece 1q21.1

Genetickou příčinou **delece 1q21.1** je delece části dlouhého raménka chromozomu 1 v oblasti q21.1. Do klinického obrazu patří mikrocefalie, vývojové opoždění, poruchy růstu. **Srdečními defekty** jsou nejčastěji defekty komorového septa.

Klinické poznámky

Mikrodeleční syndromy představují významnou skupinu geneticky podmíněných syndromů, u nichž **VSV tvoří častou součást fenotypu. Srdeční postižení může být prvním klinickým vodítkem** k diagnóze syndromu, zejména v případech, kdy jsou přítomny komplexní nebo typické vady (např. společný arteriální trunkus, supravulvárni stenózy, periferní stenózy plicnice).

Většina mikrodelečních syndromů vzniká *de novo*, avšak přesné určení genetické příčiny má zásadní význam pro genetické poradenství, odhad rizika opakování v některých případech a pro prenatální diagnostiku u dalších těhotenství.

Diagnostický postup by měl být veden podezřením na syndromový fenotyp a měl by zahrnovat především array-CGH nebo cílené MLPA, které umožní detekci submikroskopických delecí a duplikací.

Pro klinickou praxi je důležité, aby kardiologové, neonatologové a pediatři zvažovali možnost genetického syndromu u **pacientů s VSV a dalšími atypickými znaky** – vývojovým opožděním, dysmorfickými rysy, poruchami růstu či přítomností dalších orgánových malformací. Multidisciplinární přístup (kardiolog, genetik, neurolog, endokrinolog, rehabilitační tým) je klíčový pro dlouhodobou péči a sledování těchto pacientů.

2.3.3 Monogenní poruchy

Některé syndromy spojené s vrozenými srdečními vadami jsou důsledkem **patogenních variant v jediném genu, tedy mají tzv. monogenní příčiny**. Tyto stavy se zpravidla dědí **autozomálně dominantně**, méně často recesivně či X-vázaně. Většina mutovaných genů kóduje transkripční faktory, signální molekuly nebo komponenty vývojových drah, které hrají klíčovou roli v embryonálním vývoji srdce. Typickým znakem těchto poruch je, že srdeční vada je **součástí širšího syndromového fenotypu**, který zahrnuje další vývojové abnormality, růstové odchylky, postižení skeletu, intelektu nebo metabolismu.

2.3.3.1 Monogenní syndromologické poruchy spojené s VSV

Syndrom Noonanové a další RASopatie

Syndrom Noonanové je jedním z nejčastějších genetických syndromů spojených s VSV a současně příkladem tzv. RASopatií – skupiny vývojových poruch způsobených patogenními variantami genů regulujících signální dráhu RAS/MAPK, která je klíčová pro buněčnou proliferaci, diferenciaci a apoptózu.

Genetická příčina a dědičnost: syndrom Noonanové je autozomálně dominantně dědičný, většina případů vzniká *de novo*. Nejčastější patogenní varianty jsou v genu *PTPN11* (přibližně 50 % případů), dále v *SOS1*, *RAF1*, *RIT1*, *KRAS*, *NRAS*, *SHOC2*, *BRAF*, *CBL*, *LZTR1* a dalších. Tyto geny ovlivňují intracelulární přenos signálu z receptorů růstových faktorů k jádru, při narušení dochází k vývojovým defektům více systémů.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- faciální dysmorphie: trojúhelníkovitý obličej, ptóza, hypertelorismus, nízko posazené uši,
- růstová porucha,
- skeletální abnormality: pectus excavatum / pectus carinatum, skolióza, cubitus valgus,
- urogenitální malformace: kryptorchismus u chlapců,
- vývojové poruchy: mírné až střední vývojové a jazykové opoždění,
- koagulopatie: trombocytopenie, von Willebrandova choroba,
- lymfédém novorozenců, hygrom krku,
- inteligence bývá většinou normální, ale rozptyl je široký,
- **srdeční postižení (až v 80 % případů)**: stenóza plicnice (valvární nebo periferní) nejčastěji u patogenních variant v genech *PTPN11* a *SOS1*, hypertrofická kardiomyopatie typická pro patogenní varianty v genech *RAF1* a *RIT1*; méně často defekt síňového a komorového septa,
- arytmie,
- je přítomna výrazná fenotypová variabilita.

Podrobný popis syndromu Noonanové a ostatních RASopatií se zaměřením na srdeční problematiku a péči o pacienty je uveden v kapitole 11.6.

Costellův syndrom

Costellův syndrom je vzácná autozomálně dominantní RASopatie způsobená patogenními variantami v genu *HRAS*. Klinicky je charakterizován hrubší facies, těžším postižením intelektu a výraznějšími somatickými komplikacemi než syndrom Noonanové.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- faciální dysmorfie: hrubší rysy, hluboko posazené oči, silné rty, nízké filtrum,
- růstová porucha, hypotonie,
- výrazné opoždění psychomotorického vývoje,
- kožní změny: hluboké palmární rýhy, papilomatózní léze,
- skeletální abnormality,
- predispozice k nádorům (rhabdomyosarkom, neuroblastom, karcinomy močového měchýře),
- gastrointestinální potíže,
- **srdeční patologie:** hypertrofická kardiomyopatie, defekty atrioventrikulárního septa, valvární pulmonální stenóza, dysrytmie.

Kardiofaciokutánní syndrom

Kardiofaciokutánní syndrom (CFCS) je další RASopatie (patogenní varianty v genu *BRAF*, *MEK1*, *MEK2*) charakterizovaná kombinací srdečních vad, charakteristické facies, vývojových abnormalit a kožních změn. Klinický obraz zahrnuje faciální dysmorfii, růstové a psychomotorické postižení, kožní změny (suchá kůže, ichtyóza, keratózy), vlasová dysplazie (řídnutí vlasů, křehké vlasy), hypotonie, skeletální abnormality, gastrointestinální poruchy, neurologické potíže (epilepsie). **Mezi srdeční defekty** patří pulmonální stenóza, hypertrofická kardiomyopatie, septální defekty.

Syndrom Noonanové s řídkými vlasy ve fázi anagenu

Syndrom Noonanové s řídkými vlasy ve fázi anagenu je zvláštní forma syndromu Noonanové s výraznějším dermatologickým fenotypem. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genu *SHOC2*. Klinický obraz zahrnuje typické rysy syndromu Noonanové a křehké pomalu rostoucí vlasy, které snadno vypadávají (loose anagen hair), výraznou hypotonii, vývojové postižení, kožní abnormality (suchá kůže, keratózy), častější poruchy chování, ADHD. **Srdeční defekty** zahrnují valvulární plicní stenózu a hypertrofickou kardiomyopatii.

Syndrom Noonanové s patogenní variantou v genu CBL

Genetickou příčinou **Noonanové-like syndromu** jsou patogenní varianty v genu *CBL*, který kóduje protein s tumor-supresivní funkcí a hraje roli v regulaci signální dráhy RAS/MAPK. Klinický obraz má rysy syndromu Noonanové, hematologické abnormality (predispozice k juvenilní myelomonocytární leukemii (JMML), imunitní poruchy, růstové postižení. **Srdeční vady zahrnují** plicní stenózu a hypertrofickou kardiomyopatii.

Neurofibromatóza typu 1 s fenotypem RASopatie

Genetickou příčinou **neurofibromatózy typu 1 s fenotypem RASopatie** jsou patogenní varianty v genu *NF1*. Fenotyp zahrnuje café-au-lait skvrny, axilární pihy

a neurofibromy. Mohou se vyskytovat i znaky syndromu Noonanové: srdeční vady, vývojové opoždění. **Mezi srdeční postižení** patří plicní stenózy a septální defekty.

Legiusův syndrom

Příčinou **Legiusova syndromu (NF1-like)** je delece nebo patogenní varianta v genu *SPRED1*. Fenotypem jsou café-au-lait skvrny, nevyskytují se neurofibromy, mohou se ale vyskytovat jiné rysy překrývající se s RASopatiemi. **Srdeční vady** obvykle nejsou přítomny, kardiologické vyšetření je důležité při diferenciální diagnostice.

Klinické poznámky

U dětí s fenotypem syndromu Noonanové a srdeční vadou (zejména valvární plicní stenózou nebo hypertrofickou kardiomyopatií) by mělo být genetické vyšetření na RASopatie standardní součástí diferenciální diagnostiky.

Znalost konkrétního genotypu je důležitá nejen pro stratifikaci rizika komplikací (např. predispozice k nádorům u variant v genu *HRAS*), ale i pro genetické poradenství a možnost prenatální diagnostiky.

Důležitá je mezioborová spolupráce (dětský kardiolog, genetik, neurolog, endokrinolog), pravidelné sledování růstu, celkového vývoje a vývoje srdečních nálezů. Srdeční vady často určují klinický průběh a včasná intervence může významně zlepšit prognózu.

Holtové–Oramův syndrom

Holtové–Oramův syndrom („heart-hand“ syndrom) je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované kombinací VSV a malformací horních končetin, zejména palcového paprsku. Jedná se o klasický příklad poruchy vývoje mezenchymálního základu horní končetiny a srdce z přední části laterální mezodermální plošky. Příčinou jsou patogenní varianty v genu *TBX5* (chromozom 12q24.1). *TBX5* je transkripční faktor nezbytný pro vývoj přední končetiny a srdeční septace. Ve většině případů se jedná o *de novo* patogenní variantu, ale popisován je i familiární výskyt.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- malformace horních končetin (bilaterální, asymetrická): hypoplastické, aplastické nebo trifalangeální palce, radiální dysplazie, srůsty karpálních kostí, zkrácení předloktí, v těžších případech až absence celé končetiny, horní končetiny jsou postiženy vždy, dolní končetiny jsou postiženy výjimečně,
- srdeční vady se vyskytují v 60–75 % případů:** defekty síňového a komorového septa, defekt atrioventrikulárního septa, arytmie (atrioventrikulární blokáda, bradykardie).

Klinické poznámky

Srdeční vada je často první klinický projev, jejíž nález při současném nález končetinové anomálie je indikací ke genetickému testování.

Vhodné je pravidelné sledování srdečního rytmu pro riziko poruch vedení včetně atrioventrikulární blokády.

Nutné je odlišení od jiných „heart-hand“ syndromů (např. Fanconiho anemie).

Syndrom CHARGE

CHARGE je akronym pro komplexní syndrom charakterizovaný souborem kongenitálních malformací (kolobom, srdeční vady, atrezie choan, porucha růstu a vývoje, genitální abnormality, ušní abnormality; coloboma, heart defects, choanal atresia, growth and developmental retardation, genital anomalies, ear anomalies). Příčinou jsou patogenní varianty v genech *CHD7* a *SEMA3E*, kódujících proteiny regulující chromatin. Dědičnost je autozomálně dominantní, většina případů však vzniká *de novo*. Incidence je odhadována na 1 : 8 500–10 000 živě narozených dětí. Dokumentována je významná variabilita fenotypu, od lehkých forem po těžké multiorgánové postižení.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- kolobomy oka (duhovky, sítnice, optického nervu),
- atrezie nebo stenóza choan – často oboustranná, akutní novorozenecká dušnost,
- **vrozené srdeční vady u 65–85 % pacientů**: Fallotova tetralogie, atrioventrikulární septální defekty, otevřená tepenná duče, anomálie aortálního oblouku,
- porucha růstu a psychomotorického vývoje,
- genitální anomálie (kryptorchismus, hypoplazie genitálu), opožděné pubertální zrání,
- malformace ušních boltců a porucha sluchu (vnější i vnitřní ucho, převodní i percepční hluchota).

Klinické poznámky

Vrozené srdeční vady bývají jedním z prvních nálezů a představují důležitý indikátor pro genetické vyšetření.

U pacientů s oboustrannou choanální atrezií a VSV je syndrom CHARGE silně suspektní.

Vhodné je sledování srdečního rytmu.

Ellisův–van Creveldův syndrom

Ellisův–van Creveldův syndrom (EVC, chondroektodermální dysplazie) je vzácné autozomálně recesivní onemocnění, které se vyznačuje kombinací skeletálních, zubních a srdečních malformací. Patří mezi tzv. ciliopatie, tj. onemocnění způsobená poruchami funkce primárních řasinek. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genech *EVC* a *EVC2* (oba na chromozomu 4p16). Oba geny se účastní hedgehog signální dráhy, důležité pro vývoj kostí a srdce. Vyšší výskyt je dokumentován v některých izolovaných populacích (např. Amišové).

Hlavními klinickými projevy jsou:

- disproporční nanismus (zkrácení končetin, hlavně pažní a stehenní kosti),
- polydaktylie – postaxiální (na malíkové straně),
- zubní abnormality – hypoplazie, zpožděné prořezávání, natální zuby,
- hypoplastické nehty, ztenčená kůže,
- **srdeční vady až u 60 % případů**: síňový a komorový defekt, atrioventrikulární defekt, otevřená tepenná duče, méně často komplexní vady.

Klinické poznámky

U tohoto syndromu je vysoká frekvence atrioventrikulárního defektu.

Při srdeční vadě a polydaktylii a disproporčním růstu je třeba vždy zvážit patogenní varianty v genu *EVC*.

Při úspěšné kardiochirurgické intervenci je přežití dlouhodobé, s ortopedickými komplikacemi.

V diferenciální diagnostice je potřeba odlišit Weyersův syndrom (mírnější AD forma), Saldinův–Noonanové syndrom (letalita).

Syndrom Mowatův–Wilsonové

Syndrom Mowatův–Wilsonové je vzácné neurovývojové onemocnění s charakteristickým fenotypem, vrozenými malformacemi, zejména srdečními a gastrointestinálními, a výrazně narušeným vývojem řeči a intelektu. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty nebo delece v genu *ZEB2* (zinc finger E-box-binding homeobox 2) na chromozomu 2q22. Gen reguluje expresi dalších vývojových genů, je důležitý pro vývoj CNS, srdce, gastrointestinálního traktu, urogenitálního traktu a obličeje. Dědičnost je autozomálně dominantní, většina případů vzniká *de novo*.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- typická facies: široké obočí, hypertelorismus, hluboko posazené oči, široký nos s bulbózní špičkou, výrazná brada,
- těžké vývojové opoždění, zejména výrazné poruchy řeči (často neverbální komunikace),
- epilepsie, hypotonie,
- mikrocefalie, poruchy chování,
- Hirschsprungova choroba až u 50 % případů,
- malformace genitálu, často u chlapců (hypospadie, kryptorchismus),
- oční vady, ušní abnormality, vady CNS,
- **srdeční vady jsou přítomny u 40–70 % případů:** defekty síňového a komorového septa, Fallotova tetralogie, otevřená tepenná duče, koarktace aorty.

Klinické poznámky

U dětí s těžkým vývojovým opožděním, nálezem Hirschsprungovy choroby a VSV je nutno vyjádřit podezření na syndrom Mowatův–Wilsonové.

Vzhledem k frekvenci a variabilitě srdečních vad je nutné časně echokardiografické vyšetření.

Smithův–Lemliův–Opitzův syndrom

Smithův–Lemliův–Opitzův syndrom je autozomálně recesivní metabolická porucha způsobená poruchou syntézy cholesterolu. Cholesterol je esenciální složkou buněčných membrán a výchozí látkou pro tvorbu steroidních hormonů a signálních

molekul (např. hedgehog dráha). Porucha v jeho syntéze vede k vývojovým malformacím více orgánových systémů, včetně centrální nervové soustavy, srdce a obličeje. Příčinou jsou patogenní varianty v genu *DHCR7* (11q13), kódujícím 7-dehydrocholesterolreduktázu. Výsledkem je akumulace 7-dehydrocholesterolu a nízká koncentrace cholesterolu.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- mikrocefalie, růstová porucha, vývojové opoždění,
- typická faciální dysmorfie: ptóza, krátký nos, anteverze nozder, mikrognacie,
- anomálie CNS: ageneze corpus callosum, malformace mozku,
- vady ledvin a jiné orgánové vývojové vady,
- polydaktylie, syndaktylie 2.–3. prstu na noze,
- genitální anomálie (hypospadie, hypoplazie genitálu u chlapců),
- fotosenzitivita, poruchy chování, autistické rysy,
- **srdeční vady až u 50 % případů**: nejčastěji defekty síňového a komorového septa, Fallotova tetralogie, hypoplastické levé srdce, anomálie výtokových traktů.

Klinické poznámky

U dětí s **kombinací srdeční vady, genitální abnormality a vývojového postižení** je nutno pomýšlet na Smithův–Lemliův–Opitzův syndrom.

Srdeční vada je často prvním klinickým příznakem.

Na základě malformací existuje podezření již v prenatálním období.

Léčebně je nutná substituce cholesterolu.

Rubinsteinův–Taybiho syndrom

Rubinsteinův–Taybiho syndrom je vzácné genetické onemocnění s incidencí odhadovanou na přibližně 1 : 100 000–125 000 živě narozených. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genu *CREBBP* (16p13.3) nebo méně často v genu *EP300* (22q13), které kódují transkripční koaktivátory. Ve většině případů vznikají varianty *de novo*, ale syndrom se dědí **autozomálně dominantně**.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- charakteristický obličej: široký nosní kořen, výrazné obočí, hypertelorismus, široká ústa,
- typické postižení končetin: široké palce na rukou i nohou,
- postnatální růstová porucha,
- intelektové postižení – většinou středního stupně,
- **typické kardiologické nálezy**: defekty septa síní a komor, perzistující ductus arteriosus, Fallotova tetralogie, méně často další konotrunkální vady,
- další možné projevy: kryptorchismus, hypospadie, renální a oční vady (katarakta, glaukom), zvýšené riziko nádorových onemocnění, spánkové poruchy, obstrukční apnoe, behaviorální problémy.

Klinické poznámky

Fenotyp je poměrně typický, ale míra postižení může být variabilní. Klinická diagnóza bývá často možná již v novorozeneckém nebo kojeneckém věku, potvrzení spočívá v genetickém vyšetření *CREBBP/EP300*.

Syndrom Cornélie de Langové

Syndrom Cornélie de Langové je multisystémové genetické onemocnění s odhadovanou incidencí 1 : 10 000–30 000 živě narozených. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genu *NIPBL* (nejčastěji) a dále v genech *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21* a *HDAC8*, které kódují proteiny zapojené do kohezinového komplexu. Většina variant vzniká *de novo*, syndrom může být dědičný AD nebo (u *SMC1A/HDAC8*) X-vázaně.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- výrazná faciální dysmorfie: synophrys, krátký nos, dlouhé filtrum, tenký horní ret,
- prenatální i postnatální růstová porucha,
- horní končetiny jsou hypoplastické, často asymetricky postižené,
- intelektové postižení, opoždění psychomotorického vývoje,
- nízká porodní hmotnost a hirsutismus,
- **typické kardiologické nálezy:** septální defekty, perzistující ductus arteriosus, Fallotova tetralogie, společný arteriální trunkus,
- další možné projevy: gastrointestinální vady, sluchová vada, malformace ušních boltců, epilepsie, behaviorální abnormality (podobné autismu), zrakové postižení, ptóza víček.

Klinické poznámky

Fenotyp může být značně variabilní, od těžkých forem po mírné varianty. Diagnostika vychází především z klinického obrazu. Potvrzení je možné genetickou analýzou.

Marfanův syndrom

Marfanův syndrom je systémové dědičné onemocnění pojiva postihující kosterní systém, oči, kardiovaskulární systém a další orgány. Je jedním z nejčastějších monogenně podmíněných syndromů s kardiovaskulárními komplikacemi, především s rizikem aortální disekce a mitrální insuficience. Patří do skupiny tzv. fibrilinoapatií. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genu *FBN1* (15q21.1), kódujícím fibrilin-1. Dědičnost je autozomálně dominantní, v 25–30 % případů jde o *de novo* varianty. Diagnostika se opírá o Ghentská kritéria – klinické a genetické znaky včetně ektopie čočky, dilatace aorty, rodinné anamnézy a patogenní varianty v genu *FBN1*.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- kosterní projevy: vysoký vzrůst, dlouhé končetiny (dolichostenomelie), arachnodaktylie, pectus excavatum/carinatum, skolióza,

- kloubní hypermobilita,
- oční postižení: ektopie čočky (v 60–80 % případů), myopie, riziko odchlípení sítnice,
- **kardiovaskulární systém:** dilatace aortálního kořene s rizikem disekce aorty, prolaps mitrální chlopně, mitrální a trikuspidální insuficience, dilatace ascendentní aorty. Srdeční postižení není typicky strukturální jako u jiných syndromů, ale jde o funkční a cévní postižení.

Podrobný popis Marfanova syndromu a přístup k pacientům je uveden v kapitole 11.7.

Klinické poznámky

Pro měření vývoje patologie aorty je nutné kardiologické vyšetření a sledování, pravidelné echokardiografické vyšetření a magnetická rezonance.

Prognóza je významně zlepšená při včasné diagnostice a sledování.

Loeysův–Dietzův syndrom

Loeysův–Dietzův syndrom je autozomálně dominantní porucha pojivové tkáně, která se klinicky podobá Marfanovu syndromu, ale má rychlejší progresi a vyšší riziko aneurysmat a disekcí aorty. Charakteristická je kombinace kraniofaciálních znaků, skeletálních abnormalit a kardiovaskulárního postižení. Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genech *TGFBR1*, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2* nebo *TGFB3*. Tyto geny jsou součástí TGF- β signální dráhy, která ovlivňuje vývoj cévních stěn a pojivové tkáně. Většina případů vzniká *de novo*, ale možné je i familiární postižení.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- cévní abnormality: aneurysmata aorty a dalších tepen (krk, břišní aorta, mozkové cévy), riziko disekcí i při menším průměru cévy než u Marfanova syndromu,
- **srdeční vady:** bikuspidální aortální chlopeč, dilatace aorty a jejích větví, mitrální insuficience, zřídka defekty septa síní a komor nebo komplexní vady,
- kraniofaciální znaky: hypertelorismus, rozštěp uvuly nebo rozštěp patra, abnormální ušní boltce,
- skeletální znaky: dlouhé končetiny, skolióza, kloubní hypermobilita,
- kůže: průsvitná, ztenčená, sklon k herniacím.

Klinické poznámky

Nutná je klinická diferenciacie od Marfanova syndromu a Ehlersova–Danlosova syndromu.

Pro vysoké riziko disekce je indikována pravidelná echokardiografie a magnetická rezonance.

Syndrom Smithové–Magenisové

Syndrom Smithové–Magenisové je způsoben mikrolecí nebo bodovými sekvenciálními variantami, u části pacientů jsou patogenní varianty v genu *RAI1* bez přítomné delece. Popis celého syndromu je uveden u mikrolecí v přechozí kapitole.

Alagillův syndrom

Alagillův syndrom je ve více než 90 % případů způsoben patogenními variantami v genu *JAG1* (20p12), méně často v genu *NOTCH2*, které vedou k poruše signální dráhy *NOTCH*. Popis syndromu je uveden u mikrolečních syndromů.

Kabuki syndrom

Kabuki syndrom (Niikawův–Kurokiho syndrom) je vzácné multisystémové genetické onemocnění, charakterizované kombinací dysmorfie obličeje, intelektového postižení, skeletálních abnormalit, růstové porucha a často vrozených srdečních vad. Název je odvozen od podobnosti obličeje k tradičnímu japonskému divadelnímu líčení (Kabuki). Genetickou příčinou jsou patogenní varianty v genech *KMT2D* (dříve *MLL2*, chromozom 12q13.12) u většiny případů, méně často *KDM6A* (X-chromozom) jako X-vázaná forma. Funkcí genu je epigenetická regulace genové exprese důležitá v embryogenezi. Dědičnost je autozomálně dominantní, většina variant vzniká *de novo*.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- typická faciální dysmorfie: dlouhé šterbiny očních víček s evertovaným dolním víčkem, obloukovité obočí, dlouhé řasy, široký kořen nosu, prominentní uši, mikrognacie,
- vývojové a intelektové opoždění – mírné až střední,
- skeletální anomálie – klinodaktylie V. prstu, skolióza,
- růstová porucha, hypotrofie, hypertrichóza,
- poruchy imunitního systému, zvýšená nemocnost,
- urogenitální a gastrointestinální vady,
- **srdeční vady u 40–50 % pacientů:** nejčastěji defekty síňového a komorového septa, Fallotova tetralogie, koarktace aorty, otevřená tepenná duče, možné jsou kombinace více srdečních defektů.

Klinické poznámky

Vrozené srdeční vady jsou často prvním diagnostickým vodítkem.

Kombinace srdeční vady s výraznou dysmorfí by měla být indikací ke genetickému vyšetření.

Diferenciální diagnóza zahrnuje syndromy s abnormální facies a srdečními vadami (například RASopatie).

Vývojová opoždění a imunodeficiencie ovlivňují kvalitu života.

Townesův–Brocksův syndrom

Genetickou příčinou **Townesova–Brocksova syndromu** jsou patogenní varianty v genu *SALL1* (16q12.1). Dědičnost je autozomálně dominantní, časté jsou varianty *de novo*. Klinická suspekce je při kombinaci ušní, anorektální a srdeční vady.

Hlavními klinickými projevy jsou:

- anomálie anorektální oblasti (atrezie, malformace),
- malformace ušních boltců (dysplazie, ztráta sluchu),
- malformace rukou (polydaktylie, klinodaktylie),
- renální postižení (hypoplazie, selhání),
- inteligence je většinou zachována,
- **srdeční vady**: defekt síňového a komorového septa, Fallotova tetralogie.

Asociace VACTERL

Nejedná se o genetický syndrom v pravém slova smyslu, ale o asociaci vývojových vad (etiologie není jednotná, je multifaktoriální; vzácně se uvažuje o variantách v genové dráze Sonic hedgehog).

Diagnóza je klinická, při přítomnosti tří a více klinických nálezů z následujících:

- vertebrální anomálie,
- atrezie anu,
- tracheoefageální píštěl,
- končetinové malformace,
- renální abnormality,
- **srdeční vady**: jsou časté (až u 70 % pacientů) typu defektu síňového a komorového septa, otevřené tepenné dučeje.

Diagnostika je klinická. Genetické testování může pomoci vyloučit jiné syndromy (např. syndrom CHARGE).

Scimitar syndrom

Scimitar syndrom patří spíše mezi malformační komplexy než mezi genetické syndromy. Jedná se o vzácnou plicní a kardiovaskulární malformaci. Často je asociován s hypoplazií pravé plicé, posunem srdce doprava. Přítomna je anomální žilní drenáž pravé plicé do dolní duté žíly (často zobrazeno jako „šavlovitý“ stín na rentgenovém snímku – odtud je odvozen název). Není spojován s genetickými variantami, ale může být součástí jiných syndromů. Diagnostika je založena na echokardiografii, CT angiografii a magnetické rezonanci. Podrobnější popis je uveden v kapitole 9.

Klinické poznámky

Monogenně podmíněné syndromy představují významnou a heterogenní skupinu geneticky podmíněných onemocnění, u kterých jsou VSV buď hlavním klinickým rysem, nebo součástí komplexního multisystémového fenotypu. Vady se mohou týkat septace, výtokových traktů, polohových anomálií i vývoje cévních struktur. Některé syndromy jsou charakterizovány i funkčními poruchami (např. kardiomyopatie, arytmie, cévní fragilita).

Zatímco u některých poruch je typická konkrétní srdeční vada (např. stenóza plicnice u syndromu Noonanové, atrioventrikulární defekt u Ellisova–van Creveldova syndromu nebo periferní plicní stenózy u Alagillova syndromu), u jiných je srdce postiženo variabilně. Výskyt srdečních vad může být vodítkem k diagnóze i v případě mírného nebo neúplného syndromového projevu.

Diagnostika těchto syndromů je založena na detailním klinickém vyšetření, kardiologickém nálezu a molekulárněgenetickém testování, často prostřednictvím panelového nebo celoxomového sekvenování, eventuálně celogenomového vyšetření. Znalost genotypu má zásadní význam pro genetické poradenství, predikci rizik pro sourozence a potomky a v některých případech i pro stratifikaci kardiologického rizika (např. riziko disekce aorty).

Vzhledem k multisystémovému charakteru většiny monogenně podmíněných syndromů je zásadní multidisciplinární přístup zahrnující genetika, kardiologa, pediatra, neurologa, ortopeda, oftalmologa a další odborníky.

Z pohledu pediatrické kardiologie je včasné rozpoznání syndromového fenotypu klíčové nejen pro určení diagnózy, ale také pro zajištění komplexní péče a dlouhodobé prognózy dítěte.

2.3.3.2 Monogenně podmíněná nesyndromová onemocnění

Většina VSV s monogenní dědičností je spojena s nekardiálními malformacemi a tvoří určité syndromologické jednotky. Nicméně existují i monogenně podmíněné nesyndromové VSV, které se vyskytují sporadicky a jsou předmětem intenzivního výzkumu. Předpokládá se, že mnoho z těchto vad je zahrnuto v multifaktoriálním modelu dědičnosti.

Mnoho genů, jejichž patogenní varianty jsou spojovány s nesyndromovými VSV, kóduje transkripční faktory a další regulátory důležité pro fetální vývoj srdce. Porucha může vzniknout na úrovni ligand-receptorových interakcí, signálních drah nebo při dysregulaci exprese transkripčních faktorů. Mezi nejčastěji zmiňované geny patří:

- *NOTCH1*: patogenní varianty v tomto genu jsou asociovány s bikuspidální aortální chlopní a levostrannými obstrukcemi,
- *NODAL*: varianty v tomto genu mohou vést k transpozici velkých cév a dvojvýtokové pravé komoře,
- *GDF1*: varianty v tomto genu jsou asociovány s transpozicí velkých cév, dvojvýtokovou pravou komorou a Fallotovou tetralogií,
- *ACVR2B*: varianty v tomto genu jsou asociovány s defekty síňového a komorového septa,
- *NKX2.5*: varianty v tomto genu mohou způsobit široké spektrum vad, včetně defektů síňového a komorového septa, konotrunkálních vad a Ebsteinovy anomálie trojčipé chlopně,

- *GATA4* a *GATA6*: varianty v těchto genech jsou asociovány s různými srdečními vadami, včetně defektů septa a konotrunkálních vad,
- *CITED2*: varianty v tomto genu mohou ovlivnit vývoj srdce a vést k různým VSV.

Genetický výzkum v oblasti nesyndromových VSV rychle se rozvíjí. Dosud bylo identifikováno více než 40 genů spojených s těmito vadami a očekává se, že s rozvojem analytických metod bude tento počet nadále růst. Je třeba zdůraznit, že patologické varianty v jednom genu mohou vést k různým typům srdečních vad, zatímco stejný typ vady může být způsoben variantami v různých genech. Většina těchto poznatků je zatím zkoumána experimentálně a v diagnostice či běžném screeningu se tyto metody dosud rutinně nevyužívají. Nicméně s pokračujícím výzkumem a technologickým pokrokem lze očekávat jejich širší implementaci v klinické praxi.

2.3.4 Metabolické a peroxizomální poruchy se srdečním postižením

U některých dědičných metabolických onemocnění může být srdeční postižení sekundárním projevem akumulace patologických metabolitů v různých strukturách srdce – chlopních, myokardu a cévní stěně. Kardiologické projevy se často rozvíjejí postupně v průběhu dětství a mohou významně ovlivnit klinický obraz i prognózu.

Mukopolysacharidózy

Mukopolysacharidózy (MPS) jsou skupina lyzozomálních chorob, při nichž dochází k akumulaci glykosaminoglykanů v buňkách pojivové tkáně. **Srdeční postižení bývá časté**, typu ztlustění chlopního aparátu, vzniku mitrální a aortální regurgitace, hypertrofie myokardu a plicní hypertenze. Typicky se vyskytuje u MPS I (Hurlerův syndrom), MPS II (Hunterův syndrom), MPS VI (Maroteauxův–Lamyho syndrom).

Pompeho choroba

Pompeho choroba (glykogenóza typu II) je autozomálně recesivní porucha metabolismu glykogenu, způsobená deficitem enzymu kyselý α -glukosidázy. Těžká infantilní forma se projevuje **kardiomegalií** a hypertrofickou kardiomyopatií, dále hypotonií a respirační insuficiencí. Diagnostika je enzymatická a genetická. Léčba je enzymovou substitucí.

Zellwegerův syndrom

Zellwegerův syndrom (cerebrohepatorenální syndrom) je autozomálně recesivní peroxizomální porucha, nejčastěji způsobená patogenními variantami v genu *PEX1* (chromozom 7q). Charakteristickými rysy jsou typická faciální dysmorfie, extrémní svalová hypotonie, epileptické záchvaty, těžké poškození CNS, hepatomegalie a renální cysty. Časté jsou **četné kardiiovaskulární anomálie**, jako jsou defekty septa síní a komor, kardiomyopatie či chlopní vady. Prognóza je velmi nepříznivá, syndrom je obvykle letální již v kojeneckém věku.

Klinické poznámky

Tyto diagnózy je vhodné zvažovat u dětí s multiorgánovým postižením, svalovou hypotonií a progredující srdeční symptomatikou, zejména pokud je fenotyp netypický pro primární srdeční diagnózu.

2.3.5 Genetika kardiomyopatií – přehledový komentář

Ačkoli kardiomyopatie nejsou vrozenými srdečními vadami v pravém slova smyslu, jejich genetický základ je dnes dobře dokumentován a představuje významnou oblast molekulární kardiologie. Většina forem kardiomyopatie má monogenní etiologii, často s autozomálně dominantním typem dědičnosti, a projevuje se až po narození, častěji však až v dospělosti. V diagnostice je dnes běžně dostupné panelové sekvenování genů spojených s kardiomyopatiemi.

Genetika kardiomyopatií je dnes velmi dobře popsána a současné poznatky přesahují rámec této monografie. Dále je uvedeno jen krátké shrnutí a obecný komentář k této skupině chorob.

Hypertrofická kardiomyopatie

Hypertrofická kardiomyopatie je v současnosti nejčastější genetická kardiomyopatie – postihuje přibližně 1 : 500 jedinců. Je způsobena patogenními variantami v genech kódujících sarkomerické proteiny, nejčastěji:

- v genu *MYH7* – těžký řetězec β -myozinu (chromozom 14q11), cca 30–40 % pacientů,
- v genu *TNNT2* – troponin T (chromozom 1q31),
- v genu *TPM1* – α -tropomyozin (chromozom 15q22),
- dále např. v genech *MYBPC3*, *TNNI3*, *ACTC1*.

Typický je autozomálně dominantní přenos s variabilní penetrancí a expresivitou. Pro kardiologickou péči má genetická diagnóza význam při sledování rizik arytmií, náhlé srdeční smrti a zhoršování funkce levé komory.

Dilatační kardiomyopatie

Genetická forma představuje více než 25 % případů dilatační kardiomyopatie. Spektrum mutovaných genů je široké:

- sarkomerické geny (např. *TTN* – titin),
- geny kódující jaderné a cytoskeletální proteiny (např. *LMNA*, *DSP*, *DES*),
- cytoskeletální a jaderné proteiny.

Fenotyp je velmi variabilní – od izolované dilatační kardiomyopatie po syndromové formy s postižením skeletu nebo svalů.

Klinické poznámky

Genetické vyšetření doplňujeme při familiárním výskytu, náhlém úmrtí v rodině, při syndromových znacích a při nástupu obtíží v mladém věku.

Genetické vyšetření má dále význam pro **screening příbuzných a stratifikaci rizika**.

2.4 Genetická diagnostika u vrozených srdečních vad

Vrozené srdeční vady představují nejčastější skupinu vývojových vad u živě narozených dětí. Genetické faktory hrají v jejich etiologii významnou roli – od **chromozomálních aberací** přes **monogenní poruchy** až po **multifaktoriální model dědičnosti**. Moderní genetická diagnostika nabízí nástroje, které umožňují **identifikovat příčinu** onemocnění, stanovit **riziko opakování** v rodině a napomoci **prognóze a volbě léčebného postupu**.

Genetické testování má zásadní význam především v těchto situacích:

- vrozené srdeční vady jsou součástí **syndromového fenotypu**,
- u dítěte s **vícečetnými vývojovými vadami**,
- při výskytu **závažné nebo neobvyklé VSV** bez jasné příčiny,
- při **familiárním výskytu VSV**,
- v rámci **prenatální diagnostiky** (ultrazvukový nález srdeční vady).

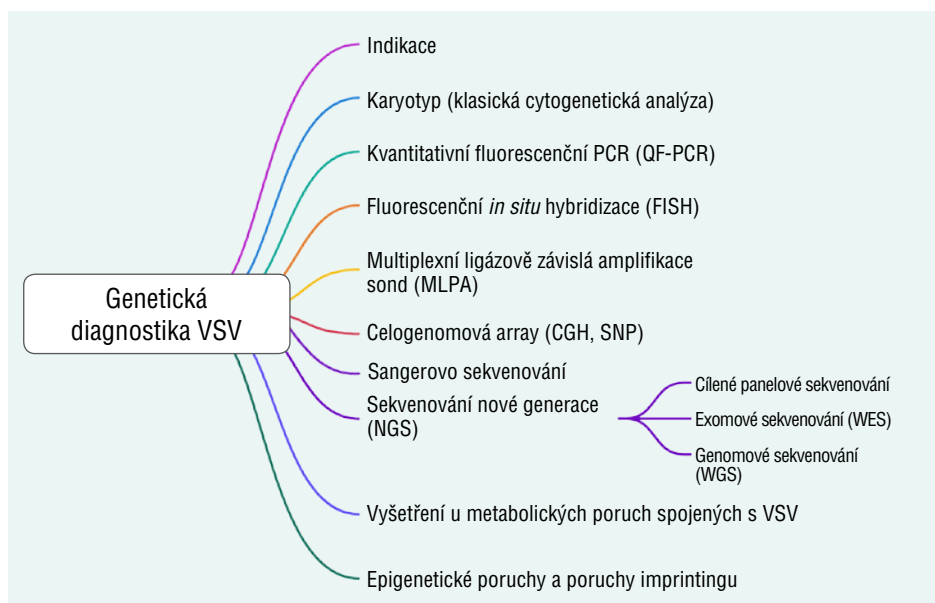


Schéma 2.3 Hlavní metody genetické diagnostiky vrozených srdečních vad

CGH – komparativní genomová hybridizace, comparative genomic hybridization; FISH – fluorescenční *in situ* hybridizace; MLPA – multiplexní ligázově závislá amplifikace sond, multiplex ligation-dependent probe amplification; NGS – sekvenování nové generace, next-generation sequencing; QF-PCR – kvantitativní fluorescenční polymerázová řetězová reakce, quantitative fluorescent polymerase chain reaction; SNP – jednonukleotidový polymorfismus, single nucleotide polymorphism; VSV – vrozená srdeční vada; WES – celoxomové sekvenování, whole exome sequencing; WGS – celogenomové sekvenování, whole genome sequencing

Základní metody genetické diagnostiky vrozených srdečních vad shrnuje **schéma 2.3**.

2.4.1 Indikace ke genetickému vyšetření u VSV

Genetické vyšetření by mělo být u pacientů s VSV zvažováno vždy, když je pravděpodobná nebo možná genetická příčina. Cílem je objasnit etiologii, stanovit riziko opakování, umožnit genetické poradenství a v některých případech i ovlivnit způsob léčby nebo sledování.

Hlavní indikace genetického vyšetření zahrnují:

- **Syndromový fenotyp** – srdeční vada je součástí klinického obrazu s dalšími vývojovými abnormalitami (např. facies, skeletální malformace, poruchy růstu, intelektové opoždění). Příkladem je Downův syndrom, syndrom Noonanové, 22q11.2 deleční syndrom.
- **Vícečetné vývojové vady (nesyndromové)** – kombinace srdeční vady a dalších vrozených malformací (např. defekt komorového septa, polydaktylie, atrezie anu) bez jasné syndromové jednotky.
- **Rodinný výskyt VSV nebo jiných srdečních onemocnění** – VSV u sourozenců, rodičů, prarodičů. Rodinná anamnéza kardiomyopatie, arytmií či náhlých úmrtí.
- **Specifické typy srdečních vad – komplexní VSV** (např. truncus arteriosus, defekt atrioventrikulárního septa). Vady typicky spojené s genetickým podkladem (např. bikuspidální aortální chlopeč u dětí s pozitivní rodinnou anamnézou).
- **Recidivující výskyt VSV v rodině.**
- **Prenatální nález srdeční vady** – při pozitivním nálezů na ultrazvuku nebo echokardiografii je genetické vyšetření součástí komplexního prenatálního hodnocení.

2.4.2 Základní typy genetických vyšetření u VSV

Volba typu genetické analýzy je v kompetenci genetika. Níže jsou uvedeny nejčastěji používané metody a dále jsou rozpracovány ve vztahu k srdečním vadám. Základní přehled metod je shrnut v **tabulce 2.2**.

Karyotyp (klasická cytogenetická analýza)

Karyotypizace je tradiční cytogenetická metoda, která umožňuje **vizualizaci a analýzu struktury a počtu chromozomů** v buňkách. Provádí se na kultivovaných lym-