

Praenatalisan felismert magzati aortaív-rendellenességek és megszületés utáni következményeik

Tidrenczel Zsolt dr.¹ ■ P. Tardy Erika dr.²
Ladányi Anikó dr.³ ■ Hajdú Júlia dr.³ ■ Böjtös Ildikó²
Sarkadi Edina² ■ Simon Judit dr.² ■ Demeter János dr.¹

¹Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Szüléset-Nőgyógyászati Osztály, Genetikai Centrum, Budapest

²Észak-pesti Centrumkórház – Honvédkórház, Központi Laboratóriumi Diagnosztikai Osztály, Budapest

³Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet, Magzati Kardiológiai Munkacsoport, Budapest

Bevezetés: Az aortaív magzati rendellenességei gyakran társulnak a szív és egyéb szervek eltéréseivel, kromoszóma-aberrációkkal és a légcső/nyelőcső postpartum kompressziós tüneteivel.

Célkitűzés: Tanulmányunk az aortaív-rendellenességek intrauterin kimutatását, a társuló malformációk, a genetikai eltérések és a megszületés utáni következmények vizsgálatát célozta.

Módszer: Retrospektív kohorsz tanulmány egy hazai terciar praenatalis centrumban, szülészeti és magzati kardiológiai ultrahangvizsgálattal 2016 és 2020 között igazolt aortaív-rendellenességekben. A genetikai vizsgálat kariotipizálással és fluoreszcens *in situ* hibridizációval történt. A születés utáni következményeket a megszületést követő 24 hónapig vizsgáltuk.

Eredmények: Összesen 11 380 várandós nő vizsgálata során a magzati aortaív-eltérés prevalenciája 0,25% volt. A 28 igazolt jobb oldali aortaív-esetből 27 esetben genetikai vizsgálat is történt. A magzati ultrahangvizsgálat során jobb oldali V jel 4 magzatnál, a többi esetben pedig U jel volt látható, melyből 4 esetben teljes kettős aortaív igazolódott. A jobb oldali aortaív 18 esetben (67%) volt izolált. A társult rendellenesség 3 esetben cardialis, 7 esetben extracardialis volt. A leggyakoribb szíveltérés a Fallot-tetralógia (2/27), a leggyakoribb extracardialis eltérés a thymushypoplasia, az arteria (a.) umbilicalis singularis és az a. subclavia eltérései voltak. DiGeorge-szindrómát 1 esetben (3,7%) igazoltunk. A jobb oldali V-jel-esetek 75%-a conotruncalis szívrendellenességgel társult. A terhesség kimenetele és a postpartum következmények 24 esetben (89%) voltak ismertek. A postnatalis diagnózis 2 esetben tért el a praenatalistól, a diagnózis konkordanciája 93% volt. Az izolált esetek 17/18 terhességben élve születéssel végződtek. Születés utáni kompressziós tünet 9 esetben (42,9%) alakult ki vascularis ring miatt, 6 gyermeknél (28,6%) műtétre is szükség volt.

Következtetés: A magzati aortaív-betegségek multidiszciplináris kórképek, melyek megfelelő ultrahangvizsgálati módszerek alkalmazásával méhen belül felismerhetők. A társuló szervi rendellenességek miatt alapos szülészeti és kardiológiai magzati ultrahangvizsgálat javasolt, a genetikai betegségek miatt invazív beavatkozás és a megszületés után speciális követés indokolt.

Orv Hetil. 2023; 164(28): 1111–1120.

Kulcsszavak: magzati echokardiográfia, jobb oldali aortaív, FISH, arrayCGH, 22q11.2-deletiós szindróma

Prenatally detected aortic arch anomalies and their consequences after birth

Introduction: Aortic arch anomalies are frequently associated with cardiac or extracardiac malformations, chromosomal aberrations and postpartum esophagus/trachea compression.

Objective: We aimed to establish the prevalence of associated cardiac and extracardiac malformations, the frequency of chromosomal aberrations in fetuses with the diagnosis of aortic arch anomalies and to assess the pregnancy and the postnatal outcome.

Method: Retrospective cohort study of all fetuses with aortic arch anomalies and genetic diagnosis in a tertiary referral obstetric and fetal cardiology centre between 2016 and 2020. Postpartum data were collected within 24 months after birth.

Results: In a cohort of 11.380 pregnant women, the prevalence of aortic arch anomalies was 0.25%. Among 28 cases of right aortic arch anomalies, in 27 fetuses prenatal genetic diagnosis was available. We diagnosed 4 fetuses with mirror-image branching (right sided V-sign) and 23 fetuses with U-sign (4 fetuses with complete double aortic arch). 18 cases (66%) were isolated. Associated anomalies were cardiac in 3 cases and extracardiac in 7 cases (33%). The

most frequent cardiac anomaly was tetralogy of Fallot (2/27), the extracardiac anomalies were thymus hypoplasia, single umbilical artery and subclavian artery malformations. In 1 case (3.7%), fluorescent *in situ* hybridization diagnosed 22q11.2 microdeletion. 75% of fetuses with right sided V-sign were associated with conotruncal malformations. Pregnancy and postpartum outcome were known in 24 pregnancies. Postnatal diagnosis was different from prenatal in 2 cases, the concordance rate was 93%. Isolated cases resulted in live birth in 17/18 pregnancies (93%). The frequency of postpartum trachea/esophagus compression was 42,9% (9 cases) due to vascular ring, in 6 children (28,6%) operation was necessary.

Conclusion: Fetal aortic arch anomalies are multidisciplinary diseases to be diagnosed by proper prenatal ultrasound examination. Associated fetal anomalies necessitate extended obstetric and cardiac sonography, invasive prenatal testing should be offered, and thorough postnatal long-term follow-up is recommended.

Keywords: fetal echocardiography, right aortic arch, FISH, arrayCGH, 22q11.2 deletion syndrome

Tidrenczel Zs, P. Tardy E, Ladányi A, Hajdú J, Böjtös I, Sarkadi E, Simon J, Demeter J. [Prenatally detected aortic arch anomalies and their consequences after birth]. *Orv Hetil.* 2023; 164(28): 1111–1120.

(Beérkezett: 2023. március 3.; elfogadva: 2023. április 25.)

Rövidítések

(i)RAA = ([isolated] right aortic arch) (izolált) jobb oldali aortaív; 22q11.2DS = 22q11.2-deletiós szindróma, DiGeorge-szindróma; 3VT view = (3-vessel trachea view) háromtrachea-metszet; aCGH = (array-based comparative genomic hybridization) microarray-komparatív genomhibridizálás; ALSA = (aberrant left subclavian artery) aberráns lefutású bal oldali arteria subclavia; CMA = kromoszomális microarray-analízis; DAA = (double aortic arch) kettős aortaív; DNS = dezoxiribonukleinsav; ECA = extracardialis; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; ICA = intracardialis; NEAK = Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő; OMIM = (Online Mendelian Inheritance in Man) a 'Mendeli öröklődés emberben' projekt online adatbázisa; *TBX1* = T-box transzkripció faktor-1; TT-ratio = (thymus-thoracic ratio) thymus-mellkas arány; VSD = (ventricular septal defect) kamrai septumdefektus

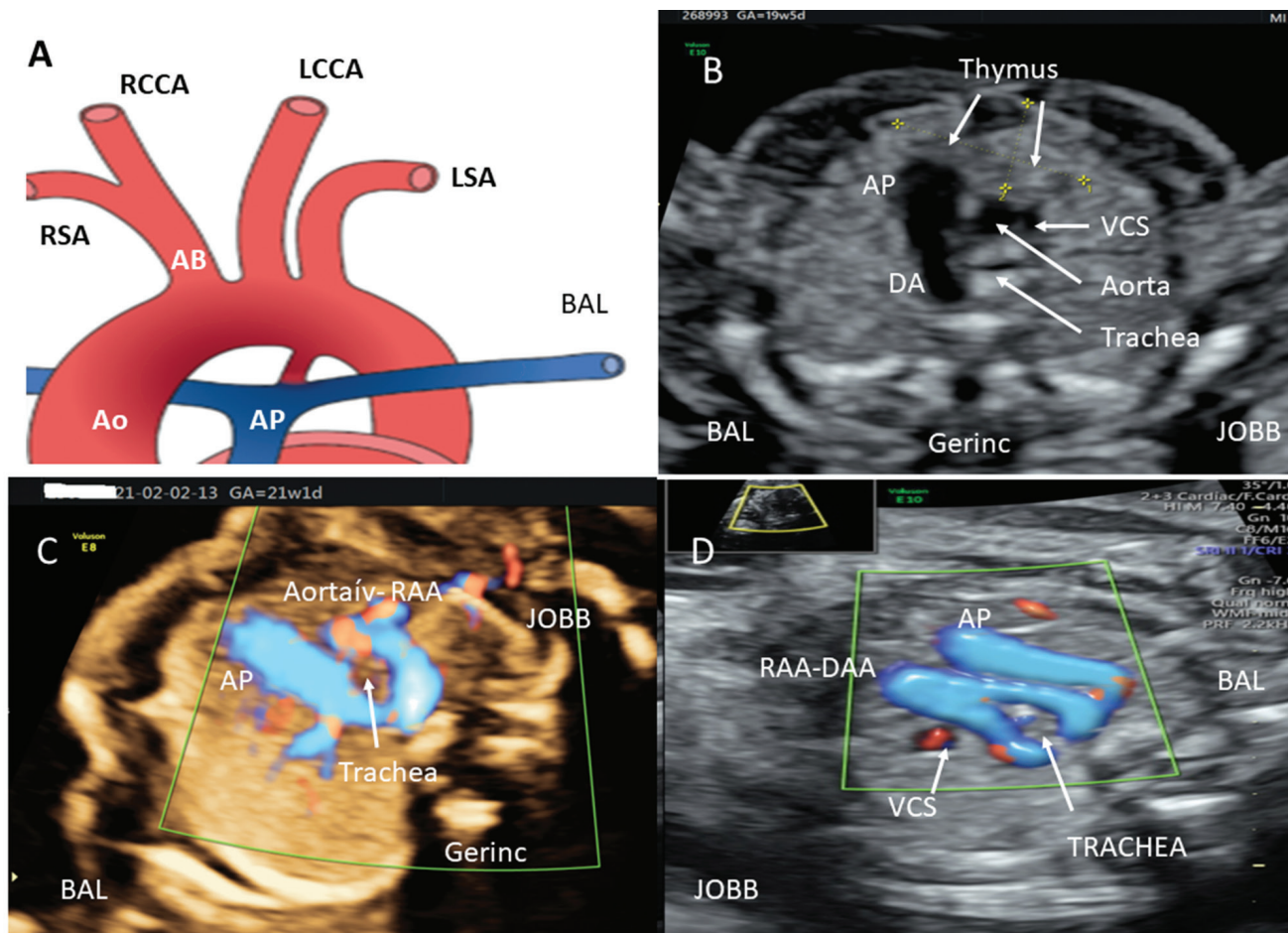
A magzati ultrahangvizsgálat során a felső mediastinum képletei a szívtől cranialisan, az ún. háromtrachea- (three-vessel trachea, 3VT-) metszetben vizsgálhatók, melyet először *Yagel és mtsai* írtak le [1]. A síkban a nagyerek V alakú elrendezést (V jel) mutatnak, amelynek bal oldalán a pulmonalis törzs és a ductus arteriosus Bottalli, tőle jobbra és a gerinc előtt balra a szabályos lefutású bal oldali aortaív, jobbra pedig a vena cava superior és a trachea látható (*I. ábra*). A normális lefutású aortaív a trachea előtt található, a V jel csúcsa a gerinc bal oldalán látható.

A korai embrionális fejlődés során a felszálló primitív aorta bal és jobb oldali ívet alkot, mintegy körülveszi a korai tracheát és az oesophagust, majd egyesülve a gerinc előtt közös leszálló aortát képez. A primitív aorta 6 íve közül a 4. jobb oldali ív a jobb arteria (a.) subclavia leadása után elsorvad, így normális esetben a magzati aortaív az embrionális időszak kb. 9–10. hetétől kezdve bal oldali lefutású, a gerincoszlop bal oldalán V formát mutatva a 3VT-síkban [2]. Annak függvényében, hogy a

korai fejlődés során az aortaívek mely szegmentuma fejlődik ki vagy marad fenn, különböző rendellenességek alakulhatnak ki *in utero* [3, 4].

Ha a 6 primitív aortaívből a 4. bal oldali szívódik fel a bal a. subclavia eredése után, a jobb oldali aortaív (RAA) a nyaki nagyartériák ún. „tükröképszerűen fordított eredésével” (mirror-image branching) jár együtt, és V alakú jelet mutat a magzati ultrahangvizsgálat során, a gerincoszlop jobb oldalán. Ez gyakran társul intracardialis, főleg conotruncalis szívrendellenességgel. Amennyiben a bal és a jobb oldali distalis aortaív felszívódása is elmarad, akkor a tracheát és az oesophagust körbevevő érgyűrű képződik. A jobb oldali aortaív mindig perzisztál, a bal oldali ívet alkotó szegmentumok részben vagy teljesen felszívódhatnak. A bal oldali aortaív elsorvadása a leggyakrabban a bal a. carotis communis és a bal a. subclavia közötti, a kialakult RAA U jelet mutat a 3VT-síkban. Ez a típus együtt járhat aberráns lefutású bal oldali a. subclaviával (ALSA) is. Az ALSA a Bottalli-vezetékkel és a bal a. pulmonalisszal vehet részt az érgyűrű kialakításában. A legkritkább típus a kettős aortaív (DAA – double aortic arch), melynél mindkét aortaív teljesen fennmarad, gyakran a légcső és a nyelöcső kompresszióját okozva [4, 5] (*I. ábra*).

Az aortaív-anomáliák előfordulhatnak izolált formában (iRAA), de társulhatnak hozzá a szív intracardialis eltérései (RAA-ICA), a mediastinalis nagyerek lefutási rendellenességei vagy egyéb magzati szervek extracardialis (RAA-ECA) malformációi. Jelentőségét a társult szervi eltéréseken kívül egyrészt a trachea/oesophagus postnatalis kompressziója, másrészt a genetikai eltérésekkel történő társulásai okozhatják. A társuló kromoszómaleltérések a leggyakrabban a gyakori triszómiák (például Down-szindróma) és a szubmikroszkópos eltérések közül a 22q11.2-deletiós szindróma (22q11.2DS, DiGeorge-szindróma) lehetnek. A fenti eltéréseket számos nemzetközi tanulmány vizsgálta, és a társult geneti-



1. ábra

A magzati aortaív normális lefutása és az aortaív rendellenességei (részletes magyarázat a szövegben). A) Normális lefutású bal oldali magzati aortaív a mediastinalis erek eredésével. B) A magzati háromértrachea-metszet ultrahangvizsgálati képe a felső mediastinumban a 18–22. terhességi héten, szabályos lefutású aortaív esetén, apicalis magzati pozícióban (GE Voluson E10, Gray scale). C) Háromértrachea-metszet színes power-Doppler-ultrahangvizsgálati képe jobb oldali aortaív (RAA) esetén. A kóros lefutású aortaív U jelet rajzol a trachea körül (GE Voluson E8, Sepia). D) Háromértrachea-metszet ultrahangvizsgálati képe jobb oldali kettős aortaív (RAA-DAA) esetén. A kórosan kettőzött aortaív két szára érgyűrűt képez a trachea körül (GE Voluson E8, Gray scale)

3VT view = háromértrachea-metszet; AB = arteria brachiocephalica; Ao = aorta; AP = arteria pulmonalis; DA = ductus arteriosus (Botalli); DAA = jobb oldali kettős aortaív; LCCA = bal arteria carotis; LSA = bal arteria subclavia; RCCA = jobb arteria carotis; RSA = jobb arteria subclavia; VCS = vena cava superior; RAA = jobb oldali aortaív

kai eltérések gyakoriságát 0–16% közöttinek találta [6–22] (1. táblázat). Hazai adatok a magzati aortaív-rendellenességek vonatkozásában nem állnak rendelkezésre.

Tanulmányunk egy prae-natalis magyarországi centrum anyagában az aortaív-rendellenességek intrauterin kimutatását, a társuló cardialis/extracardialis malformációk, a genetikai eltérések és a postpartum következmények vizsgálatát célozta a gyermekek 2 éves koráig.

Módszer

Tanulmányunk a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ (Honvédkórház) Genetikai Centrumában retrospektív módon vizsgálta részlegünk adatbázisában a 2016 és 2020 között magzati ultrahangvizsgálattal igazolt aortaív-eltéréseket, amely esetekben genetikai vizsgálat történt.

A magzati ultrahangvizsgálatokat a Magyar Szülészeti-Nőgyógyászati Ultrahang Társaság aktuális protokollja szerint végeztük GE Voluson 730 Expert és E8 készülékeken (General Electric, Boston, MA, USA), de a szív vizsgálatát kiegészítettük a nemzetközi ultrahangtársaság (ISUOG) protokolljával. A 18–20. héten javasolt ún. II. ultrahang-szűrővizsgálat során így a szív négyüregi vizsgálati síkja mellett minden esetben megvizsgáltuk a szív kiáramlási pályáit és az aortaívet is a 3VT- és a sagittalis síkokban. Aortaív-eltérés gyanúja esetén magzati echokardiográfiában jártos szakember végezte el a szív célzott vizsgálatát. Társuló cardialis eltérésnek (ICA) a strukturális szívrendellenességeket (septumdefektusok, conotruncalis anomáliák, komplex szívrendellenességek) tekintettük. Ha az aortaív-rendellenesség gyanúja a 12–16. héten merült fel, akkor korai magzati echokardiográfia történt. A magzati csecsemőmirigyet a nemzetközi

1. táblázat | A nagyobb esetszámú nemzetközi tanulmányok összefoglalása a praenatalisan felismert jobb oldali aortaív (RAA) eseteire vonatkozóan. A tanulmány első szerzője, a vizsgálat helye, az RAA-esetek száma, a társult kromoszóma-rendellenességek, illetve a 22q11.2-deletiós szindróma gyakorisága (%) és az alkalmazott genetikai vizsgálmódszer látható. Zárójelben az izolált jobb oldali aortaív (iRAA) eseteire vonatkozó adatok láthatóak

Tanulmány	RAA-esetek (ebből iRAA) (n)	Társuló kromoszóma-rendellenesség (%)	Társuló 22q11.2DS (%)	Módszer
Berg (2006), Németország	71 (23)	2,8 (0)	10 (0)	Kario, FISH
Zidere (2006), Anglia	75 (25)	14,7 (0)	16 (8)	Kario, FISH
Galindo (2009), Spanyolország	48 (15)	4,2 (6,7)	8,3 (0)	Kario, FISH
Li (2011), USA	81 (29)	7,4 (3,4)	0	Kario, FISH
Miranda (2014), Anglia	98 (27)	7,1 (3,7)	8,1 (0)	Kario, FISH
Razon (2014), Izrael	50 (50)	4	4	Kario, FISH
Bronshtein (2016), Izrael	78 (57)	1,3 (1,7)	2,6 (3,5)	Kario, FISH
D'Antonio (2016), Anglia	86 (86)	14	6,4	Kario, FISH
Perolo (2016), Olaszország	82 (82)	0	8,5	Kario, FISH
Wójtowicz (2017), Lengyelország	46 (14)	6,5 (0)	13 (0)	Kario, FISH
Peng (2017), Kína	86 (39)	2,3 (0)	3,5 (2,6)	Kario, aGGH
Maya (2018), Izrael	94 (94)	2,1	2,1	Kario, aCGH
Vigneswaran (2018), Anglia	75 (75)	8	6,7	Kario, aCGH
Bitumba (2019), Franciaország	56 (56)	0	0	Kario, FISH, aCGH
Campanale (2019), Olaszország	55	5,4	3,6	Kario, FISH, aCGH
Topbas Selcuki (2020), Törökország	60 (18)	10 (0)	3,3 (11,1)	Kario, FISH, aCGH
Babaoğlu (2022), Törökország	137 (84)	10 (0)	4,3 (2,3)	Kario, FISH

22q11.2DS = 22q11.2-deletiós szindróma; aCGH = microarray-komparatív genomhibridizálás; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizálás; (i)RAA = (izolált) jobb oldali aortaív; Kario = kariotipizálás; RAA = jobb oldali aortaív

szakirodalomban leírt módon vizsgáltuk, thymushypoplasiát a 3VT-metszetben mért 0,4 alatti thymus-mellkas arány (TT-ratio) esetén állapítottunk meg [23]. A felső mediastinalis erek lefutási zavarát (például aberráns lefutású a. subclavia) extracardialis rendellenességnek tekintettük.

A szülőknek a genetikai tanácsadás során a magzat genetikai vizsgálatát javasoltuk. Az invazív beavatkozások közül lepényszövet-mintavételt a 11–20. terhességi hét között, magzatvíz-mintavételt a 15–20. hét között végeztünk. Amennyiben a magzati echokardiográfia a 20. hét után igazolta a szív fejlődési rendellenességét, a 22. hétig többnyire chorionboholy-mintavételt végeztünk.

Minden esetben fluoreszcens *in situ* hibridizációt (FISH), kariotipizálást és DiGeorge-szindrómára célzott molekuláris genetikai vizsgálatot végeztünk. Kariotipizálásnál a mikroszkópos preparátumok kiértékeléséhez G-sávós technikát alkalmaztunk standardként, a leggyakoribb aneuploidiákat emellett FISH-módszerrel zártuk ki (Prenatal Enumeration Kit, CytoCell Ltd., Cambridge, Egyesült Királyság). A DiGeorge-szindróma vizsgálatát célzott *TBX1*-próbával FISH-módszerrel végeztük (CytoCell Ltd.) metafázisos és interfázisos sejteken, így a mikroduplicációs esetek kimutatása megbízhatóbb. Minden házaspárnak felajánlottuk az önköltséges microarray-komparatív genomhibridizálás (aCGH, CMA) vizsgálatot, mely az egyszeres nukleotid-polimorfizmus microarray-analízise révén a teljes genomot lefedti (Affy-

metrix CytoScan Optima platform, 750K; Santa Clara, CA, USA).

Terhességmegszakítást vagy méhen belüli elhalást követően, amennyiben intézményünkben történt a beavatkozás, fetopatológiai vizsgálatot is végeztünk. Az esetek egy részében a vetélést/szülést követően megerősítő (cito)genetikai vizsgálatra is sor került.

A leíró statisztikában folyamatos változók esetén (életkor, terhességi hetek) átlagot és szórást határoztunk meg 95%-os konfidenciaintervallummal, kategorikus változók esetén a gyakoriság összes elemszámra vonatkoztatott hányadosát fejeztük ki %-ban.

Eredmények

A 2016–2020 közötti időszakban központunkban összesen 11 380 várandós nő szülészeti ultrahangvizsgálatát végeztük. Magzati ultrahangvizsgálattal 28 esetben igazoltunk aortaív-rendellenességet (5 esetben ikerterhességben), 1 esetben a szülők nem egyeztek bele a további vizsgálatokba (az elemzésből kizártuk). A jobb oldali aortaív prevalenciája így 0,25% volt.

Az ultrahangvizsgálat során jobb oldali V jel 4 magzatonál, a többi esetben pedig U jel volt látható, melyből 4 esetben az ultrahang komplett DAA-t mutatott. A diagnózis felállításakor a terhesség átlagideje $19,4 \pm 2,0$ (13–21) hét, az anyai átlagéletkor $33,6 \pm 3,8$ (27–41) év volt. A diagnózis 9 esetben előrehaladott terhességi kor-

ban, a 20. hét után került felállításra. Chorionboholy-mintát 16 esetben (59%), magzatvízmintát 9 esetben (33%) vettünk, 2 magzatnál (7%) pedig abortumból történt a genetikai vizsgálat.

Társult rendellenesség 9 magzatban volt kimutatható. A jobb oldali V-jel-esetek 75%-ban szívvelteréssel társultak (RAA-ICA), mely Fallot-tetralógia volt, illetve kettős kiáramlású jobb kamrai septumdefektussal és pulmonalis atresiával. Az U-jel-esetek szívvelteréssel nem jártak, de extracardialis eltérés 6 esetben társult (RAA-ECA), melyek közül a leggyakoribb a thymushypoplasia, továbbá az a. umbilicalis singularis és az a. subclavia rendellenességei voltak. ECA/ICA 1 esetben fordult elő, mely Fallot-tetralógia, thymushypoplasia és ALSA volt, ebben a FISH-vizsgálat DiGeorge-szindrómát igazolt (2. táblázat, 2. ábra). aCGH-vizsgálatot 1 esetben kértek a szülők. A teljes beteganyag 3,7%-ában (1/27), a társult esetek 11,1%-ában (1/9) így genetikai eltérés volt igazolható.

A terhességek kimenetele 24/27 esetben (89%) volt ismert. Az átlagos magzati születési súly 2962 ± 822 (840–4100) gramm, a szüléskor a terhesség átlagideje $37,6 \pm 3,4$ (28–40) hét volt. A szülés utáni pontos diagnózis 2 esetben tért el a méhen belülről, szülés után komplett DAA igazolódott. Az ismert kimenetelű izolált esetekben 5/15 gyermeknél (33%) trachea/oesophagus kompresszió alakult ki, mely arány a társult esetekben hasonló volt (3/9). A DAA-esetek mindegyikében kiala-

kult a kompressziós tünet. Műtétre 6 esetben volt szükség, 5 esetben érgyűrű, 1 esetben Fallot-tetralógia miatt. A szülők 3 társult esetben kérték a terhesség megszakítását (3. táblázat).

Megbeszélés

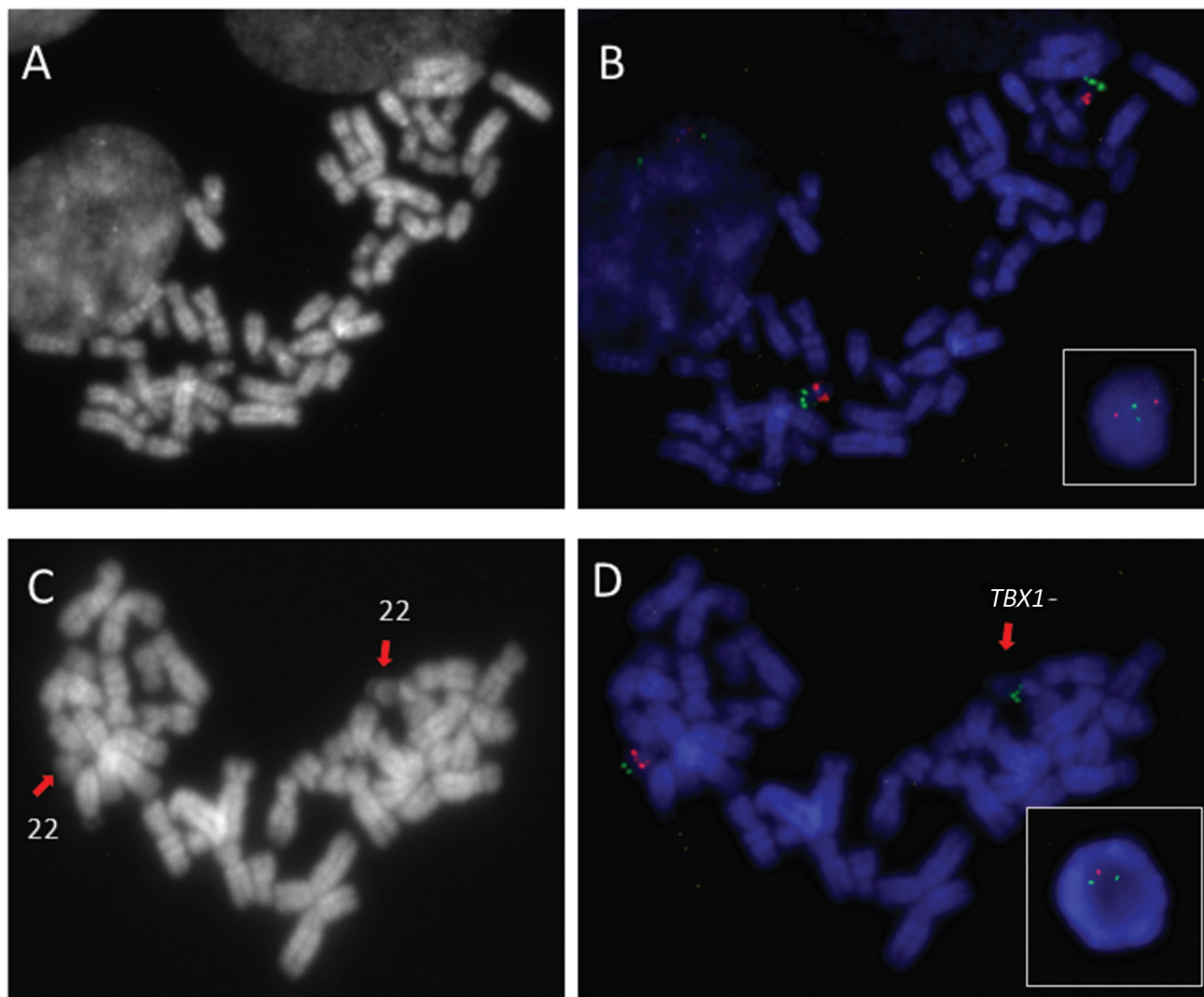
Az RAA a korai embrionális fejlődés során a magzati 3–6. kopoltyúív rendellenessége. A főér rendellenes haladási irányán kívül a fenti kórkép gyakran társul a szív strukturális malformációival (ICA), egyéb magzati szervek extracardialis rendellenességeivel (ECA) és kromoszómaeltérésekkel. A születés után manifesztálódó nyelőcső/légcső kompressziót az érgyűrű jelenléte és mértéke, a terhességi és a gyermekkori prognózist pedig a társuló szervi és genetikai rendellenességek határozzák meg. Tanulmányunk az első hazai magzati aortaív-rendellenességekkel foglalkozó tanulmány. 2016-ban központunk közös munkacsoportot hozott létre a Gottsegen György Országos Kardiovaszkuláris Intézet Magzati Kardiológiai Részlegével azon célból, hogy igazolt magzati conotruncalis és aortaív-rendellenességekben bevezessük a DiGeorge-szindróma rutin praenatalis vizsgálatát intézményünk gyakorlatába [24].

Az RAA gyakoriságát a nemzetközi szakirodalomban kb. 0,1%-ra becsülik, de feltételezhető, hogy a valós prevalencia ennél nagyobb [25]. Adataink szerint tercier

2. táblázat | Az izolált és a cardialis/extracardialis eltérésekkel társult magzati aortaív-rendellenességek esetei, azok típusai és genetikai társulásai az anyagunkban

RAA	n (db)	Társult cardialis	Társult extracardialis	Kromoszóma-rendellenesség	22q11.2DS	Összesen genetikai
Az ultrahang-eltérés típusa alapján						
Jobb oldali V jel	4	3	1	0	1	1 (25%)
U jel	23	0	6	0	0	0
A jellege alapján						
Izolált						
iRAA	18	–	–	0	0	0
Társult	9	3	7	0	1	1 (11,1%)
RAA-ICA	2	– TOF – DORV + VSD + PA	0	0	0	0
RAA-ECA	6	–	– ALSA – ALSA – Hydrocephalus – Thymushypoplasia – Agenesia renis l.d., AUS, pyelectasia, polyhydramnion – AUS	0e	0	0
RAA-ECA/ICA	1	TOF	Thymushypoplasia + ALSA	0	1	1
Összesen	27	3/27	7/27	0	1	1 (3,7%)

22q11.2DS = 22q11.2-deletiós szindróma; ALSA = aberráns lefutású bal oldali arteria subclavia; AUS = arteria umbilicalis singularis; DORV = kettős kiáramlású jobb kamra; (i)RAA = (izolált) jobb oldali aortaív; ECA = extracardialis; ICA = intracardialis; PA = pulmonalis atresia; TOF = Fallot-tetralógia; VSD = kamrai septumdefektus



2. ábra Fluoreszcens *in situ* hibridizáció (FISH) eredmények képei a 22q11.2-es régióban a *TBX1*-génre specifikus próbával, invazív beavatkozásból származó mintán. A) és B) 46,XX.ish 22q11.21(D22S1627x2). Normális kópiaszám, egészséges magzat. C) és D) 46,XX.ish del(22)(q11.21q11.21) (D22S1627-). Magzati DiGeorge-szindróma. Az A) és C) ábrán DAPI-festett metafázisos sejtek. A B) és D) ábrán a hozzájuk tartozó FISH-jelek: a *TBX1*-próba piros, a kontrollrégió zöld szignállal jelenik meg. A D) ábrán egy piros jel látható, amely 22q11.2-deletiót igazol

DAPI = 2,4-diamidino-2-fenilindol; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; *TBX1* = T-box transzkripció faktor-1

3. táblázat A magzati aortaív-eltérést mutató terhességek kimenetele és postnatalis következményei az izolált, illetve a cardialis/extracardialis eltérésekkel társult esetekben

Az aortaív-eltérések típusa	iRAA n = 18	RAA-ICA n = 2	RAA-ECA n = 6	RAA-ECA/ICA n = 1	Összesen n = 27
Genetikai diagnózis	18	2	6	1	27 (100%)
Ismert kimenetel	15	2	6	1	24 (89%)
Vetélésindukció	–	1	1	1	3 (11,1%)
Méhen belüli elhalás	1	–	–	–	1 (3,7%)
Szülés/Császármetszés	15	1	5	–	21
Eltérő postpartum/postabortum diagnózis	2	–	–	–	2 (7,4%)
Postpartum oesophagus/trachea kompresszió	5	–	4	–	9/21 (42,8%)
Postpartum műtét	3	1	2	–	6/21 (28,6%)

ECA = extracardialis; ICA = intracardialis; (i)RAA = (izolált) jobb oldali aortaív

centrumunkban a prevalencia kb. 0,25% volt, mely a nemzetközi adatoknál nagyobb arány. Az *in utero* diagnózis kulcsa a terhesség 18–22. hetében elvégzett ultrahangvizsgálat során a szív kiáramlási pályáinak és a 3VT-metszetnek a vizsgálata, mely számos országban, így hazánkban sem képezi a rutin magzati szűrővizsgálatok részét. Újabban izraeli szerzők több tízezres terhespopulációban a kiáramlási pályák rutinalkalmazása kapcsán az RAA gyakoriságát 1/615-nek, a DAA gyakoriságát pedig 1/5300-nak találták [12]. Egy kiemelt angliai centrumban azt tapasztalták, hogy az aortaív-anomáliák már az első trimeszteri ultrahangszűrés során gyakran felismerhetők a 3VT-sík vizsgálatával. Az RAA és a DAA együttes gyakorisága 1/1450-nek bizonyult az első trimeszter végén, és az incidenciát 8-szorosnak találták *in vitro* megtermékenyítés esetén [26].

DAA esetén gyakori, hogy a jobb oldali ív erőteljesebb, ezért a keskenyebb bal oldali ív csak a terhesség későbbi szakaszában vagy csak a szülés után válik láthatóvá. A praec- és a postnatalis diagnózis közötti megegyezés, a konkordancia jól képzett praenatalis szívcentrumokban elérhető, nagy külföldi központokban 68–100% közöttinek találták [6, 8, 15, 25]. Saját adataink elemzése kapcsán 2 esetben igazoltunk születés utáni eltérő diagnózist (RAA helyett komplett DAA), így a konkordancia 93% volt.

Az önmagában előforduló iRAA klinikai jelentősége kisebb, hiszen a magzat méhen belüli kilátásait nem befolyásolja közvetlenül, a kompressziós tünetek pedig jellemzően nem azonnal a születést követően alakulnak ki [12]. A szakirodalom szerint az RAA-esetek 20–80%-a izolált [3, 6–8, 10]. A jelentős eltérés feltételezhetően annak köszönhető, hogy különbség van az egyes szerzők által alkalmazott szülészeti és kardiológiai ultrahangvizsgálatok, genetikai módszerek, illetve a társult extracardialis/cardialis eltérések meghatározása között. Egy nagy esetszámú, populációs szintű, szigorú kritériumú izraeli tanulmányban az iRAA aránya 73% volt [12]. Saját adataink szerint a vizsgált 27 esetünk kétharmada (67%) volt izolált, és ezek döntő része az U jellel járó típusba tartozott a praenatalis ultrahangvizsgálat során.

Az RAA-esetekhez társuló strukturális szívvelterések közül a leggyakoribbak a conotruncalis anomáliák, hiszen az organogenezis során a kiáramlási pályák struktúrái és az aortaív is ugyanazon embrionális garatívékből fejlődik ki, és számos, ezen a területen expresszálandó közös gén szabályozza a kialakulásukat (például a *TBX1*-gén). *Miranda és mtsai* tanulmányában a társuló ICA 76%-a [10], *Wójtcowicz és mtsai* tanulmányában 73%-a volt conotruncalis rendellenesség, a leginkább Fallot-tetralógia [15]. Más szerzők 26,7%-nak és 51%-nak találták a társuló szívrendellenességeket, melyek többsége a conotruncalis eltérések mellett VSD volt [16, 27]. A szívvelterések egy része méhen belül nem mutatható ki, egy brit tanulmányban 6,2%-ban csak a születést követően igazolták a szívhibát [13]. A társuló ICA gyakoriságát az RAA típusa is meghatározza, ennek *in utero* vizsgálata

nagy jelentőségű. *Galindo és mtsai* szerint az ICA aránya akkor a legnagyobb, amikor az RAA mellett a nyaki nagyerek lefutása tükröképszerű eredést mutat (jobb oldali V jel), és ilyen esetben kb. 300-szorosra emelkedik ez az esély [8]. Ugyanakkor amennyiben az RAA ALSA-val jár együtt, az ICA aránya jóval kisebb [6]. Saját adataink *Galindo és mtsai* eredményeihez hasonlóak, hiszen ICA csak a jobb oldali V-jel-típusban fordult elő (75%).

A társult extracardialis rendellenességek (ECA) magzati gyakoriságát egy 98 RAA-esetet vizsgáló tanulmány 31,6%-nak, egy másik, 46 esetet vizsgáló elemzés pedig 36,9%-nak találta [10, 15]. A fenti számadat tartalmazza a kromoszóma-rendellenességeket is, ami nem meglepő, hiszen ECA gyakrabban alakul ki, ha magzati kromoszómaeltérés is jelen van. A leggyakoribb ECA a thymus hypoplasiája vagy aplasiája volt, amely a leginkább DiGeorge-szindrómás magzatok esetén volt kimutatható. A magzati csecsemőmirigy vizsgálata nem rutinrész a magyarországi közepidős magzati ultrahangszűrésnek, de a mirigy ábrázolható echoszegény képlet a mediastinumban a 3VT-metszetben, a mellkasfal és a két a. mammaria között, jól elhatárolhatóan a tüdőktől. A thymus csökevényes fejlődését az jellemzi a legjobban, ha anteroposterior irányban a thymus-mellkas arányt (TT-ratio) mérjük. DiGeorge-szindrómás magzatoknál, akiknél conotruncalis szívrendellenesség is kimutatható, akár 95%-ban csökevényes magzati csecsemőmirigy igazolható [23]. Egy 82 RAA-esetet vizsgáló tanulmányban mindegyik 22q11.2-microdeletió magzattal igazolták a thymushypoplasiát [14]. Fontos kiemelni, hogy az RAA gyakrabban társul olyan gastrointestinalis rendellenességekkel, mint például a pylorusstenosis, az oesophagusatresia és az anusatresia, de ezek kimutatása gyakran csak a megszületést követően lehetséges [27].

Az RAA azon esetei, amikor érgyűrű képződik, a trachea és az oesophagus kompressziójával járó postnatalis klinikai tünetek alakulhatnak ki, mint a dysphagia, a stridor vagy a rekurrens légúti infekciók [15, 28]. Postnatalis nyomási tünetekre elsődlegesen a DAA-esetekben kell számítani [8, 27]. Hazai szerzők szerint az ALSA-val járó esetekben általában nem alakul ki mediastinalis kompresszió [4]. Érgyűrűt képező RAA esetén kb. 70–90%-ban légúti szűkület tünetei jelentkezhetnek a születést követő időszakban [29]. Általánosságban elmondható azonban, hogy mivel az RAA-esetek nagyobbik része nem jár teljes érgyűrűvel, a kompressziós tünetek az RAA-val születettek kb. egynegyedében jelentkeznek, általában mérsékeltek, és a gyermekek nagyobb része nem igényel műtétet. Az újszülöttkori tünetek ritkák, inkább később, a csecsemőkorban alakulhatnak ki, különösen felső légúti infekciót követően. Egy metaanalízis szerint elsődlegesen azok a gyermekek igényelnek műtétet, akiknél a kompressziós tünetek az első 24 hónapban jelentkeznek [13]. Tanulmányunkban a megszületett gyermekeknél az izolált esetek egyharmadában, az összes eset 42,9%-ában megszületés után kompressziós tünet

alakult ki, műtétre pedig 28,6%-ban volt szükség, döntően a DAA-esetekben.

A nemzetközi szakirodalomban összesen 17 nagyobb esetszámú tanulmány található, amely a magzati RAA és a kromoszóma-rendellenességek összefüggéseit vizsgálta, 2 eset-kontroll tanulmány kivételével retrospektív módon (1. táblázat) [6–22]. A társuló magzati kromoszómaeltérések gyakoriságát 0–16% közöttinek találták, a leggyakoribb eltérés a Down- és a DiGeorge-szindróma volt. Vizsgálataink során kariotipizálással nem találtunk kromoszóma-rendellenességet, célzott FISH-vizsgálattal pedig 1 esetben (3,7%) DiGeorge-szindrómát igazoltunk. A genetikai rendellenességek prevalenciáját magzati RAA esetén eddig 2 nagy összefoglaló metaanalízis vizsgálta. 2016-ban *D'Antonio és mtsai* 16 tanulmány és 312 RAA-magzat adatainak feldolgozását végezte el: a kromoszóma-rendellenesség gyakorisága 9%-nak, a 22q11.2DS gyakorisága pedig 6%-nak bizonyult, de ez az arány izolált esetben (iRAA) 4,6%, illetve 5,1% volt. A társult ECA gyakorisága 14,6%, az érgyűrű aránya 25,2%, a 2 éves korban műtétet nem igénylő gyermekek aránya pedig 83% volt [13]. A másik nagy metaanalízis 2019-ben 22 tanulmányt dolgozott fel 670 igazolt RAA-magzattal [30]. Az összesített adatok szerint a kromoszómaeltérés prevalenciája 7,5%, a 22q11.2DS prevalenciája 4,3% volt, mely iRAA-esetben 4,7%-nak, illetve 2,4%-nak bizonyult.

A praenatalis közleményekhez képest a megszületett gyermekeket vizsgáló kardiológiai tanulmányokban általában az RRA-hoz társult rendellenességek nagyobb gyakoriságát írják le. A jelenleg legnagyobb ilyen adatbázis 204 gyermeknél azt találta, hogy 45% volt az iRAA aránya, 53%-ban intracardialis eltérés társult, és ezen betegeknél 35% volt a 22q11.2DS gyakorisága [31].

A DiGeorge-szindróma a leggyakoribb szubmikroszkópos kromoszómaeltérés (OMIM 188400), melynek oka általában a 22q11.2 kromoszomális locus microdeletiója, ritkábban microduplikációja. A 22-es kromoszóma hosszú karjának 11.2-es régiója egymás után 8 kevés kópiaszámú, instabil szerkezetű, ismétlődő DNS-szakaszt tartalmaz, amely az ivarsejtek meiosis során DNS-törésekre hajlamos, így könnyen alakulnak ki hiányok, többletek vagy inverziók [32]. A kórképre általában jellemző, 3 millió bázis nagyságú klasszikus microdeletióban a hiányzó szakasz 90 génje közül a DiGeorge-szindróma fenotípusának kialakításában főszereplő gén, a *TBX1*-gén az ébrényi fejlődés során a garatívek endo- és mesoderájában, illetve a distalis garatapparátus ectoderájában expresszálódik. Egérmodellen igazolták, hogy a gén által kódolt transzkripciós faktor a magzati másodlagos szívmező progenitor sejtjeit irányítja, így fontos szerepet játszik a szív méretének növekedésében, a myocardium fejlődésében, a pitvarok, kamrák, kiáramlási pályák és a magzati nyak, szájjad kialakulásában [33, 34]. Az állatkísérletes modellek molekuláris eredményei arra utalnak, hogy a gén közvetlenül felelős a jellemző craniofacialis és cardialis tünetek kialakításáért.

Vizsgálata a hagyományos G-sávós kromoszómavizsgálattal nem lehetséges, hiszen a hiányzó kromoszomális szakasz mérete (2–5 millió bázis) a fénymikroszkópos vizsgálat felbontási határa alatt van. A diagnosztikus módszerek között sokáig a FISH volt a vezető technika, mely a *TBX1*-gén kimutatására fókuszál, a 3 Mb méretű deletio területére hibridizál. A FISH-próba azonban nem alkalmas pontmutációk és a ritka deletiók kimutatására, kb. 2-3%-ban így nem ad információt, diagnosztikus pontossága kb. 97–98% [35]. Hazánkban DiGeorge-szindróma tüneteit mutató gyermekeknél jellemzően FISH-módszerrel történik a vizsgálat, a praenatalis centrumok egy részében van lehetőség a célzott magzati diagnosztikára is [36].

Az elmúlt évtizedben a fejlett országokban az aCGH a szubmikroszkópos kromoszómaeltérések vizsgálatának alapvető eljárásává vált, így ma már ez tekinthető a 22q11.2DS-diagnosztika arany standardjának. Hazánkban a módszert nem finanszírozza a NEAK, így tanulmányunkban akkor tudtuk alkalmazni, ha azt a szülők saját költségükön kérték. Az aCGH hazai finanszírozott bevezetését a praenatalis klinikai gyakorlatba munkacsoportunk 2019 óta szorgalmazza [37]. RAA esetén a világ vezető centrumai az elmúlt években kezdték el az aCGH alkalmazását [16–18, 38]. Egy ausztrál tanulmányban 30 magzathoz igazolt RAA esetén elvégzett CMA-vizsgálat a 12%-ban igazolt 22q11.2DS mellett 4 esetben mutatott ki klasszikus kariotipizálással nem látható egyéb kópiaszám-variációt [38]. *Luo és mtsai* nagy metaanalízise összehasonlította a CMA és a kariotipizálás hatékonyságát RAA esetén, és úgy találta, hogy a CMA 8,2%-ban, a mikroszkópos kromoszómavizsgálat pedig 5,1%-ban tudott genetikai eltérést igazolni [30].

Tanulmányunk hátránya a kis esetszám és az, hogy eseteink 11%-ában a kimenetel ismeretlen maradt. Elképzeltető, hogy az aCGH rutinalkalmazása emelte volna a társult kópiaszám-variációk felismerését anyagunkban.

Következtetés

A második trimeszteri ultrahangvizsgálat során a magzati szív kiterjesztett vizsgálati síkjainak alkalmazásával az aortaív-rendellenességek hazai körülmények között is felismerhetők, ennek rutinalkalmazása javasolt. A jobb oldali aortaív eseteinek kétharmada izolált rendellenesség, mely a terhesség kimenetelét és a szülés módját önmagában nem befolyásolja. Mikroszkópos és szubmikroszkópos kromoszóma-rendellenességek (DiGeorge-szindróma) társulhatnak RAA-hoz, ezért a genetikai elemzéshez az aCGH NEAK-finanszírozott bevezetésére nagy szükség lenne. Invazív beavatkozás és genetikai vizsgálat az izolált esetekben is javasolt. A „mirror-image branching” esetekben (jobb oldali V jel) gyakori a conotruncalis szívrendellenességekkel történő társulás, mely a prognózist nagymértékben befolyásolja. A szülést követően a jobb oldali aortaív (főleg a komplett DAA)

eseteinek egyharmadában várható nyelőcső/légcső kompressziós tünet, és ezen esetek döntő részében mellkasebészeti műtét is szükséges. Az RAA-esetek multidiszciplináris kórképek, hiszen magzati kardiológiai és praenatalis genetikai ellátást, majd a megszületést követően gyermekkardiológiai követést és gyakran sebészeti beavatkozást igényelnek.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása és a kutatómunka során a szerzők anyagi támogatásban nem részesültek.

Szerzői munkamegosztás: T. Zs.: A közlemény megírása, az ultrahang- és az invazív beavatkozások elvégzése. P. T. E.: A közlemény megírása, a kariotipizálás és a FISH-vizsgálatok elvégzése. L. A. és H. J.: A magzati kardiológiai vizsgálatok elvégzése, a kézirat javítása. B. I. és S. E.: A statisztikai adatok feldolgozása és elemzése, a kariotipizálás és a FISH-vizsgálatok elvégzése. S. J. és D. J.: A kézirat véleményezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ Genetikai Laboratóriuma dolgozóinak áldozatos munkáját.

Irodalom

- [1] Yagel S, Arbel R, Anteby EY, et al. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20: 340–345.
- [2] Kozsurek M. The anatomy of the heart and the great vessels. In: Hajdú J, Masszi Gy. (eds.) *Practical fetal echocardiography. [A szív és a nagyerek anatómiája.* In: Hajdú J, Masszi Gy. (szerk.) *Gyakorlati magzati echocardiographia.*] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2022; pp. 15–18. [Hungarian]
- [3] McElhinney DB, Hoydu AK, Gaynor JW, et al. Patterns of right aortic arch and mirror-image branching of the brachiocephalic vessels without associated anomalies. *Pediatr Cardiol.* 2001; 22: 285–291.
- [4] Hartyánszky I, Bogáts G. Clinical significance of the aortic arch and its malformations from fetus to adulthood. [Az aortaív-anomáliák klinikai jelentősége a magzattól a felnőttkorig.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1920–1923. [Hungarian]
- [5] Hajdú J. The anomalies of the aortic arch: right aortic arch, double aortic arch. In: Hajdú J, Masszi Gy. (eds.) *Practical fetal echocardiography. [Az aortaív rendellenességei: jobb oldali aortaív, kettős aortaív.* In: Hajdú J, Masszi Gy. (szerk.) *Gyakorlati magzati echocardiographia.*] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2022; pp. 124–127. [Hungarian]
- [6] Berg C, Bender F, Soukup M, et al. Right aortic arch detected in fetal life. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 882–889.
- [7] Zidere V, Tsapakis EG, Huggon IC, et al. Right aortic arch in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 876–881.
- [8] Galindo A, Nieto O, Nieto MT, et al. Prenatal diagnosis of right aortic arch: associated findings, pregnancy outcome, and clinical significance of vascular rings. *Prenat Diagn.* 2009; 29: 975–981.
- [9] Li S, Luo G, Norwitz ER, et al. Prenatal diagnosis of congenital vascular rings and slings: sonographic features and perinatal outcome in 81 consecutive cases. *Prenat Diagn.* 2011; 31: 334–346.
- [10] Miranda JO, Callaghan N, Miller O, et al. Right aortic arch diagnosed antenatally: associations and outcome in 98 fetuses. *Heart* 2014; 100: 54–59.
- [11] Razon Y, Berant M, Fogelman R, et al. Prenatal diagnosis and outcome of right aortic arch without significant intracardiac anomaly. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27: 1352–1358.
- [12] Bronshtein M, Blumenfeld Z, Naroditsky I, et al. Outcome of a right aortic arch diagnosed in utero. *Prenat Diagn.* 2016; 36: 194–196.
- [13] D'Antonio F, Khalil A, Zidere V, et al. Fetuses with right aortic arch: a multicenter cohort study and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47: 423–432.
- [14] Perolo A, De Robertis V, Cataneo I, et al. Risk of 22q11.2 deletion in fetuses with right aortic arch and without intracardiac anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48: 200–203.
- [15] Wójtcowicz A, Respondek-Liberska M, Słodki M, et al. The significance of a prenatal diagnosis of right aortic arch. *Prenat Diagn.* 2017; 37: 365–374.
- [16] Peng R, Xie HN, Zheng J, et al. Fetal right aortic arch: associated anomalies, genetic anomalies with chromosomal microarray analysis and postnatal outcome. *Prenat Diagn.* 2017; 37: 329–335.
- [17] Maya I, Singer A, Baris HN, et al. Prenatal microarray analysis in right aortic arch – a retrospective cohort study and review of the literature. *J Perinatol.* 2018; 38: 468–473.
- [18] Vigneswaran TV, Allan L, Charakida M, et al. Prenatal diagnosis and clinical implications of an apparently isolated right aortic arch. *Prenat Diagn.* 2018; 38: 1055–1061.
- [19] Bitumba I, Lévy M, Bernard JP, et al. Isolated right aortic arch: prenatal diagnosis characteristics, pregnancy outcomes and systematic review. [Crosse aortique droite isolée: caractéristiques du diagnostic anténatal, issues de grossesses et revue de la littérature.] *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2019; 47: 726–731. [French]
- [20] Campanale CM, Pasquini L, Santangelo TP, et al. Prenatal echocardiographic assessment of right aortic arch. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019; 54: 96–102.
- [21] Topbas Selcuki NF, Senol G, Esin D, et al. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes of right aortic arch anomalies. *Arch Gynecol Obstet.* 2022; 306: 745–752.
- [22] Babaoğlu K, Doğan Y, Başar EZ, et al. Prenatal diagnosis of the right aortic arch: change in detection rate, the status of associated anomalies, and perinatal outcomes in 137 fetuses. *Pediatr Cardiol.* 2022; 43: 1888–1897.
- [23] Chaoui R, Heling KS, Lopez AS, et al. The thymic–thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 397–403.
- [24] Tidrenczel Zs, Tardy EP, Sarkadi E, et al. Prenatal screening and diagnosis of DiGeorge syndrome. [A DiGeorge-szindróma prénatalis szűrése és diagnosztikája.] *Magy Nőorv L.* 2019; 82: 174–183. [Hungarian]
- [25] Achiron R, Rotstein Z, Heggesh J, et al. Anomalies of the fetal aortic arch: a novel sonographic approach to in-utero diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20: 553–557.
- [26] Vigneswaran TV, Jabak S, Syngelaki A, et al. Prenatal incidence of isolated right aortic arch and double aortic arch. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 34: 2985–2990.
- [27] Wood JA, Carachi R. The right-sided aortic arch in children with oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur J Pediatr Surg.* 2012; 22: 3–7.
- [28] Li S, Luo G, Norwitz ER, et al. Prenatal diagnosis of congenital vascular rings and slings: sonographic features and perinatal outcome in 81 consecutive cases. *Prenat Diagn.* 2011; 31: 334–346.

- [29] Bonnard A, Auber F, Fourcade L, et al. Vascular ring abnormalities: a retrospective study of 62 cases. *J Pediatr Surg.* 2003; 38: 539–543.
- [30] Luo Q, Chen J, Zhang Y, et al. Incidence of chromosomal anomalies in fetuses with isolated right aortic arch: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2020; 40: 294–300. (First published: 17 November 2019.)
- [31] Evans WN, Acherman RJ, Berthoty D, et al. Right aortic arch with situs solitus. *Congenit Heart Dis.* 2018; 13: 624–627.
- [32] Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, et al. Genotype-phenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *BMC Med Genet.* 2012; 13: 122.
- [33] Scambler PJ. 22q11 deletion syndrome: a role for *TBX1* in pharyngeal and cardiovascular development. *Pediatr Cardiol.* 2010; 31: 378–390.
- [34] Rana MS, Théveniau-Ruissy M, De Bono C, et al. *TBX1* coordinates addition of posterior second heart field progenitor cells to the arterial and venous poles of the heart. *Circ Res.* 2014; 115: 790–799.
- [35] Beaujard MP, Chantot S, Dubois M, et al. Atypical deletion of 22q11.2: detection using the FISH *TBX1* probe and molecular characterization with high density SNP arrays. *Eur J Med Genet.* 2009; 52: 321–327.
- [36] Szumutku F, Kádár K, Kovács ÁF, et al. Clinical aspects of 22q11.2 microdeletion syndrome. [A 22q11.2-microdeletions szindróma klinikai jellemzői.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 21–30. [Hungarian]
- [37] Tidrenczel Zs, P Tardy E, Pikó H, et al. Chromosomal microarray comparative genome hybridization (arrayCGH) in prenatal settings. Proposal for Hungarian application in clinical practice. [A microarray-komparatív genomhibridizálás (arrayCGH) prae-natalis alkalmazása. Javaslat a hazai bevezetésre.] *Orv Hetil.* 2019; 160: 484–493. [Hungarian]
- [38] O'Mahony EF, Hutchinson DP, McGillivray G, et al. Right-sided aortic arch in the age of microarray. *Prenat Diagn.* 2017; 37: 440–445.

(Tidrenczel Zsolt dr.,
Budapest, Podmaniczky u. 111., 1062
e-mail: tidrenc@hotmail.com)

ÁLLÁSAJÁNLAT

A Nemzetközi Gyermekmentő Szolgálat 2 székes,
korszerűen felszerelt, Teréz körúti rendelőjébe
és mozgófogászati kezelőegységébe heti 40 órás munkaidőben,
vagy részmunkaidőben, lehetőség szerint azonnali kezdéssel,
fogszakorvost/gyermekfogszakorvost keres.

Jelentkezni szakmai önéletrajzzal az ngysz@gyermekmento.hu email címen lehet.

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)