**Titel:**

Isoleret muskulær VSD og association med genetiske afvigelser

**Forfattere:**

Cathrine Vedel, Center for Føtalmedicin, Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Graviditet, Rigshospitalet

Charlotte Kvist Ekelund, Center for Føtalmedicin, Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Graviditet, Rigshospitalet

Diskuteret med og med opbakning fra (i alfabetisk rækkefølge):

Helle Andersen, H.C. Andersen Børne- og Unge Hospital, Odense Universitetshospital

Sidsel Barken, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Jesper Vandborg Bjerre, Børneafdelingen, Aarhus Universitetshospital

Pia Sønderby Christensen, Børne- og Ungeafdelingen, Aalborg Universitetshospital

Marianne Christiansen, Afdeling for Kvindesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Vibike Gjørup, Afdeling for Kvindesygdomme, Aarhus Universitetshospital

Lotte Harmsen, Center for Føtalmedicin, Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Graviditet, Rigshospitalet

Ann Nygaard Jensen, Afdeling for Gynækologi, Graviditet og Fødsel, Aalborg Universitetshospital

Thea Lousen, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde

Kathinka Nyborg, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Slagelse Sygehus

Olav Bjørn Petersen, Center for Føtalmedicin, Afdeling for Gynækologi, Fertilitet og Graviditet, Rigshospitalet

Marianne Munk Sinding, Afdeling for Gynækologi, Graviditet og Fødsel, Aalborg Universitetshospital

Lene Sperling, Gynækologisk Obstetrisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Jesper Steensberg, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet
Niels Grove Vejlstrup, Afdeling for Hjertemedicin, Rigshospitalet

[Korrespondance](file:///C%3A%5CDocuments%20and%20Settings%5CMargit%20Dueholm%5CApplication%20Data%5CMicrosoft%5CSkabeloner%5Chindsgavl_skabelon.dot#_Toc132447081):

Cathrine Vedel cathrine.vedel.01@regionh.dk

[Status](file:///C%3A%5CDocuments%20and%20Settings%5CMargit%20Dueholm%5CApplication%20Data%5CMicrosoft%5CSkabeloner%5Chindsgavl_skabelon.dot#_Toc132447082):

Diskuteret på DFMS årsmøde: 17. januar 2024

**Eksternt review:**

Ikke gennemgået eksternt review

**Indholdsfortegnelse:**

Resumé af litteraturgennemgang Side 1

Forkortelser Side 2

Definitioner Side 2

Indledning Side 2

Litteratursøgningsmetode Side 2

Gennemgang Side 3

Referencer Side 5

**Resume af litteraturgennemgang:**

*Dokumentet er et statusdokument baseret på litteraturgennemgan og indeholder for nuværende ingen tvingende kliniske rekommandationer.*

Isoleret fund af muskulær VSD i 2. trimester indebærer tilsyneladende ikke en øget risiko for genetiske afvigelser hos fosteret. Der findes derfor ikke videnskabeligt belæg for rutinemæssigt at tilbyde genetisk udredning ved prænatalt fund af isoleret muskulær VSD. Litteraturgennemgang har identificeret fire studier inkluderende i alt 400 cases med isolerede muskulære VSDer. Ikke alle er genetisk undersøgt prænatalt. Børnene er dog vurderet postnatalt uden mistanke om genetisk sygdom.

Dette statusdokument vedrører ikke klinisk opfølgning præ- eller postnatalt ved muskulære VSDer.

**Forkortelser (alfabetisk):**

CMA – chromosomal microarray

VOUS – variants of unknown significance (varianter af ukendt betydning)

VSD – ventrikelseptumdefekt

mVSD – muskulær VSD

**Definitioner:**

mVSD er defineret som et hul i den muskulære del af ventrikelseptum.

Isoleret VSD er defineret som en VSD uden fund af andre misdannelser og/eller bløde markører.

**Indledning:**

Tidligere studier omkring VSD fandt en association til kromosomanomalier, herunder trisomi 21. Derfor har man i DK tilbudt genetisk undersøgelse til gravide, hvor der findes en VSD. Grundet erfaring, udstyr og uddannelse finder man nu i højere grad små mVSD’er, som ofte er isolerede. Hvorvidt denne gruppe af fostre er i øget risiko for betydende genetiske afvigelser, belyses i dette statusdokument. Dette statusdokument forholder sig ikke til klinisk opfølgning af graviditeter samt med børn med mVSD.

**Litteratursøgningsmetode:**

Til søgning af litteratur er PubMed anvendt. Nedenstående søgestrenge er benyttet:

PubMed søgestreng d. 04-12-2023: ”isolated ventricular sept\* defect AND genetic”, publikationer på engelsk og med mennesker -> 212 resultater.

PubMed søgestreng d. 07-12-2023: “isolated muscular ventricular sept\* defect”, publikationer på engelsk og med mennesker -> 117 resultater.

PubMed søgestreng d. 11-12-2023: ”isolated [Title/Abstract] AND muscular[Title/Abstract] AND vsd[Title/Abstract], publikationer på engelsk -> 63 resultater

Importeret til Covidence, hvor systematisk screening er foretaget. Der blev fjernet 70 duplikationer.

282 studier frasorteret på titel -> 40 publikationer screenet på abstract, hvor 17 publikationer blev ekskluderet -> 23 publikationer gennemgået ved fuld læsning, hvoraf 19 blev ekskluderet ->

**4 publikationer inkluderet**

**Gennemgang:**

*Konklusion:*

*Isoleret fund af muskulær VSD i 2. trimester indebærer tilsyneladende ikke en øget risiko for genetiske afvigelser hos fosteret.*

Litteraturgennemgang:

I Tabel 1 ses en oversigt over de fire studier, der har undersøgt sammenhængen mellem isolerede mVSD og genetiske afvigelser. Alle studier beskriver isoleret mVSD som værende uden andre misdannelser. Ét af studierne inkluderer cases med bløde markører som isolerede(1). Dette er ikke eksplicit beskrevet i de andre studier(2-4). I de fire studier findes der i alt 410 cases med isoleret mVSD, hvoraf der findes 4 VOUS, 2 tilfældige fund samt 2 benigne fund. Ikke alle 410 cases er genetisk undersøgt, og det kan ikke præcist udledes, hvor mange der er undersøgt. Stort set alle børn er dog vurderet postnatalt uden mistanke om genetisk sygdom.

Studiet af Cheng et al(1) undersøger værdien ved brug af CMA, hvorfor de ekskluderer to cases med kromosomafvigelser fundet ved PCR inden videre analyse. Det drejer sig om T21 samt 45,X/46,XX mosaicisme. Det står ikke beskrevet, hvilken type VSD de havde.

To af studierne er fra Tel Aviv, Israel med let overlappende inklusionsperiode, hvoraf det ene center har screenet, og det andet har udført genetisk rådgivning. Forfattergrupperne overlapper ikke, og det kan ikke udelukkes, at nogle af VSD-casene indgår i begge studier. Dette ville i så fald nok dreje sig om få cases, og ændrer ikke de overordnede resultater.

**Tabel 1:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Titel | Årstal | Antal | Definition af isoleret | Analyse-metode | Fund | Betydende genetiske afvigelser | Andet |
| Should prenatal chromosomal microarray analysis be offered for isolated ventricular septal defect? A single-center retrospective study from China(1)  | 2022 | 170 cases hvoraf**90 muskulære** | Cases med bløde markører inkluderede | CMA | **4 VOUS** | **0/90 (0**%**)** |  |
| Isolated ventricular septal defects demonstrated by fetal echocardiography: prenatal course and postnatal outcome(4) | 2022 | 75 cases hvoraf**64 muskulære** | Ingen andre fund | Karyotype + CMA | 0 abnorme23 genetisk undersøgt (af alle 75 cases) | **0/64 (0%)**  |  |
| The genetic and clinical outcome of isolated fetal muscular ventricular septal defect(2) | 2019 | **40 muskulære** | Ingen andre fund | CMA | **2 abnorme, tilfældige fund**: Klinefelter mosaicisme samt deletion på kromosom X involverende *STS*-genet (familiær ichtyosis) 30 genetisk undersøgt | **0/40 (0%)** | Manglede postnatal opfølgning på 3 af de pt., som ikke fik udført genetisk us. |
| Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year(3) | 2014 | 248 cases hvoraf**216 muskulære** | Ingen andre fund  | CMA | **2 benigne fund**119 genetisk undersøgt (af alle 248 cases)  | **0/216 (0%)** |  |

**Referenceliste:**

1. Cheng K, Zhou H, Fu F, Lei T, Li F, Huang R, et al. Should prenatal chromosomal microarray analysis be offered for isolated ventricular septal defect? A single-center retrospective study from China. Front Cardiovasc Med. 2022;9:988438.

2. Svirsky R, Brabbing-Goldstein D, Rozovski U, Kapusta L, Reches A, Yaron Y. The genetic and clinical outcome of isolated fetal muscular ventricular septal defect (VSD). J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(17):2837-41.

3. Gomez O, Martinez JM, Olivella A, Bennasar M, Crispi F, Masoller N, et al. Isolated ventricular septal defects in the era of advanced fetal echocardiography: risk of chromosomal anomalies and spontaneous closure rate from diagnosis to age of 1 year. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014;43(1):65-71.

4. Raucher Sternfeld A, Sheffy A, Tamir A, Mizrachi Y, Assa S, Shohat M, et al. Isolated ventricular septal defects demonstrated by fetal echocardiography: prenatal course and postnatal outcome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(1):129-33.