

MALFORMAȚIILE CARDIACE CONGENITALE LA COPIII CU SINDROMUL DOWN –ASPECTE CLINICO-EVOLUTIVE

Valeria Sajin

(Coordonator stiintific - Adela Stamati, dr.med., conf.univ.)
Catedra Pediatrie nr.1 USMF „Nicolae Testemitanu”

Summary

Congenital heart diseases (CHD) occur in approximately 1 in 100 live newborns (Hoffman and Kaplan, 2002). It is estimated that the mortality caused by CHD represents 10% of all causes of infant deaths worldwide (Botto and Correa, 2003). This study includes an analysis of the CHD, as well as the relationship between genetic syndromes and congenital heart anomalies in 26 children, highlighting the influence of prenatal factors and clinical features of the evolution of CHD in children with chromosomal abnormalities. Our study revealed that the most frequent of chromosomal syndromes associated with CHD is the Down syndrome (61.5%). The most common CHD in these patients was the atrioventricular canal (56.25% cases), early complicated with pulmonary hypertension by the age of 6 months.

Rezumat

Malformatiile congenitale cardiace (MCC) apar la aproximativ 1 din 100 nou-nascuti vii (Hoffman and Kaplan, 2002). Se estimeaza ca mortalitatea cauzata de MCC reprezinta 10% din toate cauzele deceselor infantile pe glob (Botto and Correa, 2003). Studiul dat a inclus analiza interrelatiei dintre MCC si sindroame genetice la 26 de copii spitalizati în sectia de cardiologie pediatrica, evidentierea factorilor etiologici prenatali si unor particularitati clinico-evolutive a MCC în raport cu anomalia cromozomiala. Studiul nostru a evidentiat ca în structura sindroamelor cromozomiale la copiii cu MCC predomina sindromul Down (61,53%). Cea mai frecventa MCC la acesti pacienti a fost canalul atrioventricular comun (56,25% cazuri), complicat timpuriu cu hipertensiune arteriala pulmonara pâna la vârsta de 6 luni.

Actualitatea temei

Statisticile mondiale arata, ca 60% din populatia generala în decursul vietii se manifesta diferite patologii cauzate de afectiuni genetice sau cu predispozitie genetica [25]. Din toate decesele copiilor, 3-5% la nou-nascuti si 20-30% din decese infantile sunt cauzate de malformatii congenitale [3,14,18]. MCC apar la 8 din 1000 nou-nascuti vii [30]. Frecvent în aparitia MCC sunt implicate diferite anomalii genetice. Aparitia unei MCC are cel mai des la baza sa un mecanism multifactorial, cauzat de interactiunea factorilor genetici cu cei de mediu. Conform celor mai recente statistici, dintr-un numar de 200.000 de nou nascuti, anual, peste 10.000 prezinta malformatii [12,16,24]. Bolile cardiace congenitale reprezinta 60-70% din totalul afectiunilor cardiace la copii [11]. MCC apar la aproximativ 1 din 100 nou-nascuti vii (Hoffman and Kaplan, 2002) si se estimeaza ca mortalitatea cauzata de MCC si prezinta circa 10% din toate cauzele deceselor infantile pe glob (Botto and Correa, 2003). Cele mai frecvente tipuri de MCC sunt defectele septale, tetralogia Fallot s.a. [23]. Incidenta prin malformatii congenitale si anomalii cromozomiale în republica moldova s-a majorat în ultimii ani de la 11,0 (1985) pâna la 19,2 (2003) la 1000 de nou-nascuti (dupa datele Registrului National de Malformatii Congenitale, 2006) [15].

Mecanismele moleculare ale patogenei MCC sunt complexe si cauzele lor sunt înca neclare. Aproximativ la 10 - 15% din nou-nascuti cu malformatii congenitale se depisteaza anomalii cromozomiale [28], ce pot fi atât ereditare (familiale), cât si sporadice, survenind doar la pacientul dat. MCC pot fi cauzate de aberatiile cromozomiale, mutatiile genelor unice (sporadice sau cu transmiterea autozomal dominanta sau recesiva) sau mutatiile multiple.

Actualmente se estimeaza ca 8-10% MCC sunt de origine pur genetica, 90% - de etiologie multifactoriala, rezultând din interactiunea dintre factorii genetici si cei de mediu [9,10].

Mai frecvent MCC se asociaza cu diverse anomalii cromozomiale (aproximativ 1/3 (36%) si malformatii polisistemice (în 25% la copii cu MCC se atesta malformatii extracardiace). Cel mai frecvent cu MCC se asociaza trisomiile 21, 18, 13. Datele statistice publicate au prezentat diverse corelari dintre sindroamele genetice si MCC în diferite zone geografice (Tabelul 2, Tabelul 3), cele mai comune anomalii cardiace s-au dovedit a fi defectele septale atrioventriculare, tetralogia Fallot, canal arterial permeabil [4,6,8,17,29].

Tabelul 2

Interrelațiile dintre MCC și sindroamele cromozomiale asociate frecvent întâlnite

Malformația congenitală cardiacă	Riscul apariției	Sindroame genetice asociate
Tetralogia Fallot	6-10% 10-15% 10-15%	trisomia 21 trisomia 13 trisomia 18
Ventricul drept cu dubla iesire	5%	trisomia 13 trisomia 18
CAV, DSA, DSV	50%	trisomia 21 trisomia 13 trisomia 18
Coarctatia de aorta	10%	Sdr. Turner
Hipoplazia ventricolului stâng	Nu sunt date	Sdr. Turner

Tabelul 3

Interrelațiile fenotip (MCC) și genotip (sindroame genetice) după catalogul OMIM [26]

Sindromul genetic	Prevalența ^[10]	Tipul de MCC	Frecvența MCC
Sindromul Down , trisomia 21 ^[13,20] (OMIM #190685)	1:700	CAV, DSA, CAP, TF	45–55%
Sindromul cri-du-chat ^[21] Deletia 5p (OMIM #123450)	nu sunt date certe	DSV, CAP	30–50%
Sindromul Turner ^[8] (OMIM #300706)	1:2500	Coarctatia de aorta, valva aortica bicuspida, SA, HVS, DORV, PVM	25%
Sindromul Klinefelter ^[4] (OMIM 118100)	1 :800 nou-nascuti 153 din 100,000 persoane de gen masculin	Anomaliile arcului aortei, PVM, DSV, DSA	rareori PVM
Sindromul Edwards , trisomia 18 ^[13] (OMIM %300484)	1:9500	Valvulopatii displastice, ,DSV, TF, CAV, DORV	95%
Sindromul Patau , trisomia 13 ^[7]	1:9500	CAV, DORV, HVS, PCA, TF	50–80%

Legendă comună pentru Tabelele 2 și 3: CAP- canal arterial permeabil; CAV- canal atrioventricular comun, DSA- defect septal interatrial, DSV- defect septal interventricular, DORV – ventricul drept cu cale dubla de ieșire, DVPA- drenaj venos pulmonar aberant; HVS- hipoplazia ventriculului stâng; PVM –prolaps de valva mitrală, SA – stenoza aortică; TF – tetralogia Fallot;

Dupa datele Centrul Republican de Reproducere Umana, Genetica Medicala și Planificarea Familiei, incidenta adevarata a persoanelor cu sindromul Down în Republica Moldova nu este cunoscuta cu certitudine, dar anual sunt înregistrate circa 40-42 de cazuri (adulți și copii). este bine cunoscut, ca sindromul Down reprezinta cea mai frecventa anomalie genetica la nou-nascuti vii, cu o incidenta în lume de 1:700 - 1:800 de nasteri. Apare mai frecvent în cazurile în care mamele au peste 35 de ani. Speranta de viata a unei persoane cu sindromul Down se situeaza între 45 și 55 de ani. Boala se caracterizeaza prin retard psihic și fizic (defecte morfologice, malformatii cardiace în 30-60% de cazuri) [1]. Conform datelor publicatiilor specializate copii cu sindromul Down asociaza în 50-75% de cazuri diverse tipuri de canal atrioventricular; în 20% - defecte septale atriale sau ventriculare persistente canalului arterial. În acelasi timp, autorii mentioneaza, ca aceasta categorie de pacienti se dezvoltă timpuriu hipertensiunea arteriala pulmonara (HTP) chiar în primele 6 luni de viata. [5,19,31]. Acesta forma de evolutie nefavorabila necesita corectia chirurgicala a MCC în primele luni de viata. Riscul dezvoltării complicatiilor intraoperatorie este determinat de efectuarea mai dificila aintubatiei copiilor cu acest sindrom (instabilitatea coloanei vertebrale cervicale, gâtul scurt; limba mare; laxitate marita a muschilor faringieni; nas mic; hipotonie generalizata, artera radiala tortuoasa). În cazul unei interventii reusite, acesti copii adesea necesita o supraveghere de durata a complicatiilor postoperatorii [19].

Deoarece majoritatea sindroamelor genetice asociate cu MCC cuprind și alte malformatii, pentru aprecierea corecta a gravitatii starii pacientului și elaborarea metodelor de management adecvate, în centrele de chirurgie pediatrica a fost propusa urmatoarea clasificare a sindroamelor genetice asociate cu MCC, care permite stratificarea riscului vital chirurgical la acesti copii [32]:

1. sindroame ce nu influenteaza asupra evolutiei clinice a MCC;
2. sindroamele ce influenteaza asupra anatomiei și functiei sistemului cardiovascular(ex.: în sindromul Down sunt afectate vasele sangvine pulmonare, în sindromul Turner – vasele sangvine sistemice etc.);
3. sindroamele ce influenteaza asupra functiei altor organe și sisteme de organe;
4. sindroamele potential letale (ex.: sindroamele Edwards, Patau etc.).

Cunoasterea sindroamelor genetice asociate cu diferite MCC permite aprecierea reala a riscului de aparitie acestor malformatii la copil, diagnosticarea lor precece, initierea la timp a tratamentului, indicarea precece la necesitate a corectiei chirurgicale, prevenirea și corectia complicatiilor post-chirurgicale, cu ameliorarea pronosticului de viata

Scopul studiului a vizat aprecierea unor particularitati clinico-evolutive la copii cu MCC asociate cu sindromul Down.

Material și metode de cercetare

În perioada anilor 2008 - prima jumătate a anului 2009 a fost selectati și examinati consecutiv 26 de pacienti internati în sectia de cardiologie pediatrica a ICSDOSMSiC cu diagnosticul clinic de MCC, asociate cu sindroame cromozomiale constatate anterior sau cu suspiciune (fenotipic) la prezenta unui sindrom genetic. Am efectuat un studiu prospectiv, examinând pacientii dupa un protocol elaborat, care a inclus: colectarea anamenezei pre-natale cu evidentierea unor factori de risc prenatali presupusi cauzali în aparitia anomaliilor genetice/cardiace (principiul multifactorial) cu precizarea anamnezei eredocolaterale; examinarea cartelelor de ambulator și fiselor de observatie curente; examenul clinic complex al pacientilor dupa organe și sisteme cu evidentierea anomaliilor cardiace și non cardiace asociate

(tabloul clinic, datele testelor de laborator si instrumentale:, electrocardiografia (EKG), ecocardiografia (EcoCG), radiologia cardiopulmonara, USG organelor abdominale); semnelor sindroamelor genetice (consultul geneticului, rezultatele testelor citogenetice – cariotiparea).

Prin analiza datelor consemnate la spitalizarile repetate am apreciat: prezenta aparitiei si evolutiei complicatiilor MCC (semne obiective de HTP, insuficienta cardiaca), raspunsul la tratament medicamentos si chirurgical.

Informatiile obtinute, concluziile asupra rezultatelor au fost supuse prelucrarii statistice a lotului din punct de vedere descriptiv: incidenta asociierilor de MCC cu diverse sindroame congenitale, ponderea sindromului Down, frecventa si tipurile de MCC la acesti pacienti, complicatiile evolutive ale acestor asocieri congenitale si dificultatile de management medical.

Rezultate și discuții

În urma analizei documentatiei medicale (fiselor de observatie si cartelelor de ambulator) a fost constatat, ca toti copii au efectuat consultatia medicului-genetician din cadrul Centrului Republican de Reproducere Umana, Genetica Medicala si Planificarea Familiei. Astfel, în functie de anomaliiile genetice depistate, cei 26 de pacienti s-au repartizat în felul urmator: 16 pacienti cu maladia Down; 1 pacienta cu sindromul Turner; 2 pacienti cu sindromul Marfan; 1 pacienta cu sindromul Cornelia de Lange; 1 pacient cu sindromul Klippel-Feil; 5 pacienti cu afectiuni cromozomiale sau genice suspectate, dar nedeterminate la moment (suspiciune fenotipica, care necesita investigatii ulterioare). În total pe grupul de studiu s-au determinat: în 63,38% din cazuri (17copii) au fost detectate sindroame cromozomiale si 4 pacienti (15,38%) au fost depistati cu sindroame genice. Din lotul de studiu general, rata pacientilor cu sindromul Down a constituit 61,53%. La cei 16 pacienti cu MCC asociate cu maladia Down s-au depistat mai multe tipuri de MCC (figura 1).

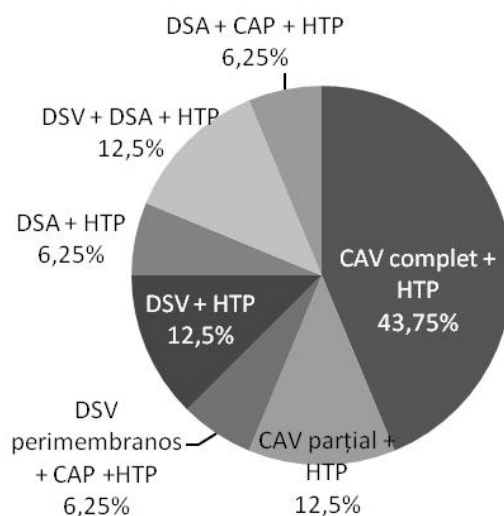


Figura 1. Tipurile de MCC la copii cu sindromul Down

Legendă: CAV – canalul atrioventricular; HTP – hipertensiunea pulmonara; DSA – defectul septului interatrial; DSV – defectul septului interventricular; CAP – canalul arterial persistent

Asadar, în 56,25% cazuri (la 9 persoane din 16) la pacienti cu sindromul Down a fost depistat canalul atrioventricular (CAV) asociat cu hipertensiune pulmonara (Fig.1), dintre care la 2 persoane (12,5%) – CAV partial – si la 7 persoane (43,75%) – CAV complet. Frecvent se întâlneste si defectul septului interventricular (31,25%), care în toate cazurile s-a asociat cu HTP (care era deja prezenta chiar si la copiii de vârsta de 3 luni) si în unele cazuri era asociat cu alte MCC: cu canalul arterial persistent (12,5%) si defectul septului interatrial (6,25%). Datele obtinute coreleaza cu cele publicate de Aquino et al. (1998) si Batisse A (2004) [1,2].

Hipertensiunea pulmonara s-a evidentiat practic la toti pacienti, ceea ce explica si cauzeaza o frecventa înalta a afectiunilor bronhopulmonare la acesti pacienti, fiind o cauza de spitalizari frecvente repetitive (4-5 recaderi anuale). De asemenea, toti copii au dezvoltare psihomotorie mai mult sau mai putin întârziata, la 2 copii se atesta sindroame convulsive în antecedente, majoritatea sufera de subnutritie.

La 5 copii (31,25%) vârsta mamei la momentul nasterii copilului depasea 35 de ani, la ceilalti copii mamele aveau de la 16 pâna la 33 de ani (în mediu la mamele mai tinere de 35 de ani vârsta era de 24,25 ani). La 2 copii vârsta mamelor nu se cunoaste.

Manifestarile sindroamelor cromozomiale, atât cele cardiace, cât si cele extracardiace sunt grave, afectând calitatea si longevitatea vietii pacientilor. Depistarea precoce a anomaliei cromozomiale (existând posibilitatea depistarii antenatale), cunoasterea manifestarilor fenotipice posibile specifice acestui sindrom si evidentierea lor cât mai rapid posibil, determina posibilitatea unui management corect al pacientilor cu sindromul Down, orientat spre ameliorarea starii sanataii si prevenirea dezvoltarii complicatiilor posibile. În acest scop este bine venita elaborarea unui program de profilaxie preconceptionala la nivel national cu implicarea specialistilor implicati în ocrotirea sanataii familiei [22,27].

. Studiul a fost efectuat pe un lot limitat de pacienti, spitalizati în sectia de cardiologie pediatria pe perioada de câteva luni. Rezultatele si concluziile nu reflecta pe deplin aspectele clinico-evolutive complexe al nozologiilor date, fiind posibila doar o estimare a datelor obtinute la pacientii cu sindromul Down. O alta latura care a prezentat o dificultate în efectuarea studiului a fost lipsa datelor statisticii pe tara cu referire la un Registru national al cazurilor de sindroame cromozomiale (sindromul Down) care ar include aspectele morbide si evolutive ale pacientilor respectivi.

Concluzii

1. La copii cu MCC mai frecvent se asociaza sindroame cromozomiale (63,38%) versus sindroame genice (15,38%).
2. Sindromul Down este cel mai frecvent sindrom genetic care asociaza o MCC (61,53% cazuri în studiul nostru)
3. Vârsta mamei de peste 35 de ani creste riscul nasterii copiilor cu sindrom Down (31,25% cazuri).
4. Tipul de MCC cel mai frecvent asociat sindromului Down este canalul atrioventricular (56,25%).
5. Toti copii din studiul nostru cu MCC asociate sindromului Down au dezvoltat timpuriu hipertensiune arteriala pulmonara importanta pâna la vârsta de 6 luni (100%), ceea ce prezinta cauza maladiilor bronhopulmonare frecvente cu necesitatea spitalizarilor repetitive (în medie 4-5 recaderi anuale) si dificultati în managementul corectiei chirurgicale si complicatiilor postoperatorii precoce si tardive.
6. Pentru prevenirea nasterilor copiilor cu anomalii genetice este necesar de a elabora si de a implementa un program de profilaxia preconceptionala la nivel national.

Bibliografie

1. Aquino A. Correlation Between Down's Syndrome and Malformation. *Journal of Pediatric Surgery*, 1998, vol. 33, p.1380-1382.
2. Batisse A., *Cardiologie pédiatrique pratique*; 2^{-ième} édition, Paris, 2004, p. 36.
3. Berry RJ, Buehler JW, Strauss LT, et al., Birth weight-specific infant mortality due to congenital abnormalities, 1960 and 1980, 1987, Public Health Report, vol.102, p.171-181.
4. Bojesen A., Svend J, and Hojbjerg C. The Endocrine Society. Prenatal and Postnatal Prevalence of Klinefelter Syndrome: A National Registry Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 88 (2), p. 622-626.
5. Duffels MGJ. Down patients with Eisenmenger syndrome: Is bosentan treatment an option?; *International Journal of Cardiology*, 2008, vol. 134 (3), p. 378-383.

6. Earing M, Ackerman MJ, Driscoll DJ, Cardiac phenotype in the chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2002, vol.15, p.119– 123.
7. Lehman CD. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology*, 1995; vol.194, p.217–222.
8. Lin AE. Management of cardiac problems. In: Saenger P, Pasquino AM. *Proceedings of the 5th International Turner symposium—optimizing health care for Turner patients in the 21st century*. Amsterdam, Elsevier, 2001, p.115– 122.
9. Lin A.E, Ardinger H.H. Genetic epidemiology of cardiovascular malformations. *Progress in Pediatric Cardiology*, 2005, vol. 20, p. 117– 118.
10. Manning N., Kaufman L, Roberts P. Genetics of cardiological disorders, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2005, vol. 10, p. 262.
11. Marino B, Digilio M. Congenital Heart Disease and Genetic Syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathology*, 2000, vol.9á p.303–315.
12. McEhlinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype–phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation* 2002, vol. 106, p. 2567– 2574.
13. Musewe NN. Echocardiographic evaluation of the spectrum of cardiac anomalies associated trisomy 13 and 18. *Journal of the American College of Cardiology*, 1990, vol 2, p.673-677.
14. Robinson A, Linden MG. *Clinical Genetic Handbook*, Boston, Blackwell Scientific Publications, 1993, p.614.
15. Sacara Victoria, Mosin V., Stratila M., et al. Morbiditatea prin maladii ereditare si congenitale. Masurile de profilaxie. *Buletin de perinatologie*, 2007, vol. 4, p.23-26.
16. Sletten LJ, Pierpont ME, Variation in severity of cardiac disease in Holt–Oram syndrome. *American Journal of Medical Genetics* ,1996, vol.65, p.128– 132.
17. Steclari T., Malformatiile congenitale cardiace, Vol.2: Sindroame congenitale: profilaxie, diagnostic prenatal; Chisinau, 2008, Tipografia Centrala, p.136-202.
18. Stephensen SS et al., Congenital cardiac malformations in Iceland from 1990 through 1999, *Cardiol Young.*, 2004 vol.14(4), p.396-401;
19. Tinica Gr, Colar I, Ciucu A. Notiuni de chirurgie cardiaca congenitala. 2005, Bucuresti, 128 p.
20. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. *American Journal of Medical Genetics*, 1998, vol. 77, p.431–438.
21. Wilkins LE et al., Clinical heterogeneity in 80 home-reared children with cri du chat syndrome. *Journal of Pediatrics*, 1983, vol.102, p. 528–533
22. <http://www.cincinnatichildrens.org/health/heart-encyclopedia/disease/syndrome/down.htm>
23. <http://www.chircardio-lyon.org/dl/cce2006.pdf> <http://www.chircardio-lyon.org/>
24. http://www.copilul.ro/a_104_589_Anuar_se_nasc_10.000_de_copii_cu_malformatii-859.html
25. <http://www.gig.org.uk/education3.htm>
26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim;>
27. http://www.ndss.org/index.php?option=com_content&view=category&id=35&Itemid=57
28. [http://www.stjohnsmc.org/services/pnc/chromabnorm.asp;](http://www.stjohnsmc.org/services/pnc/chromabnorm.asp)
29. Áãéí çãđí â Ð . Ì . Í ãñëääñòääí í û á áí èãçí è ñãðäöà ó äãðäé. Áèðòäèüí û á âí î ðí ñü èãðäèí èí äè è äãðñèí ãí âí çðãñðà. 1997; ñðð.137.
30. Áãéí êí í ü Í .Ä., Áðí æãáí í û á è ñãí áéí í -í ãñëääñòääí í û á çãáí èããáí è ý ñãðäã-í î -ñí ñóäèñòí é ñè ñòäí û ó äãðäé, ß ðí ñëääèü 1987; ñðð.137;
31. Ì î èèí Ì ., Áèðò äð Ð, Ñãèðäòú í äãèäððèè, Ñãí èð-Ðãðãðáóðã, 1999, ñðð. 311-336.
32. Ø äðü èèí Á.Ñ., Áðí æã, í í û á î ðí èè ñãðäöà, Ì î ñèää, 2005, ñðð. 329-340