

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul XI Pediatrie**

NEAMȚU (OLARIU) G. IOANA-CRISTINA



**MALFORMAȚII CONGENITALE DE CORD
LA PACIENȚII CU SINDROM DOWN – DE LA DIAGNOSTIC
LA PRONOSTIC**

REZUMAT

Conducător științific

PROF. UNIV.DR. DOROȘ GABRIELA SIMONA

**Timișoara
2021**

CUPRINS

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	VI
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	VIII
LISTA FIGURILOR	XII
LISTA TABELELOR	XIV
DEDICAȚIE	XV
MULȚUMIRI	XVI
INTRODUCERE	XVII
PARTEA GENERALĂ	1
1. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	1
1.1. CARACTERISTICI ALE SINDROMULUI DOWN	1
1.1.1. ELEMENTE DE CITOGENETICĂ	1
1.1.2. ETIOPATOGENIE	6
1.1.3. CARACTERISTICILE CLINICE ALE SINDROMULUI DOWN	7
1.1.4. CORELAȚIA GENOTIP-FENOTIP	10
1.1.5. DIAGNOSTIC	11
1.2. MANAGEMENTUL MEDICAL AL COPIILOR CU SINDROM DOWN	13
1.2.1. AFECȚIUNI CARDIACE	13
1.2.2. ALTE PROBLEME MEDICALE ASOCIATE SINDROMULUI DOWN	28
1.2.3. TRECEREA LA ÎNGRIJIREA ADULȚILOR	39
1.2.4. SUPRAVIEȚUIREA	39
PARTEA SPECIALĂ – CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	41
2. INTRODUCERE	41
2.1. IPOTEZĂ DE LUCRU	41
2.2. OBIECTIVE	42
2.3. SCOP	44
2.4. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU (METODOLOGIE GENERALĂ)	45
2.5. ETICĂ	47
3. STUDIUL I. PARTICULARITĂȚI EPIDEMIOLOGICE ÎN SINDROMUL DOWN LA COPIL	49
3.1. INTRODUCERE	49
3.2. MATERIAL ȘI METODĂ	49
3.2.1. LOTUL DE STUDIU	49
3.2.2. EVALUAREA LOTULUI DE PACIENȚI PE PERIOADA STUDIULUI	49
3.3. REZULTATE	50
3.3.1. CARACTERISTICILE GENERALE ALE LOTULUI	50
3.3.2. ANALIZA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE TIPURILE DE MALFORMAȚII CARDIACE ASOCIATE	55
3.3.3. CLASIFICAREA PACIENȚILOR ÎN FUNCȚIE PREZENȚA ALTOR MALFORMAȚII EXTRACARDIACE ȘI DE PATOLOGIA ASOCIATĂ	65
3.3.4. ANALIZA DECESELOR ÎN LOTUL DE COPII CU SINDROM DOWN	67
3.4. DISCUȚII	69
4. STUDIUL II. CANALUL ATRIOVENTRICULAR COMUN – STUDIU COMPARATIV LA PACIENȚII CU ȘI FĂRĂ SINDROM DOWN	77
4.1. INTRODUCERE	77
4.2. IPOTEZĂ/OBIECTIVE	77
4.3. MATERIAL ȘI METODĂ	77
4.3.1. LOTUL DE STUDIU	77
4.3.2. EVALUAREA LOTULUI DE PACIENȚI PE PERIOADA STUDIULUI	78

4.3.3. ANALIZA STATISTICĂ	78
4.4. REZULTATE	78
4.4.1. CARACTERISTICILE GENERALE ALE LOTULUI	78
4.4.2. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE TIPUL DE CAVC	79
4.4.3. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA LA DIAGNOSTIC	79
4.4.4. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE ANOMALIILE CARDIACE ASOCIATE	80
4.4.5. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE ANOMALIILE EXTRACARDIACE ASOCIATE	80
4.4.6. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE MANIFESTĂRILE CLINICE	81
4.4.7. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE MODIFICĂRILE ECG ȘI RADIOLOGICE	82
4.4.8. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE DIMENSIUNEA DEFECTELOR VIZUALIZATE ECOCARDIOGRAFIC	82
4.4.9. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE PREZENȚA HIPERTENSIUNII PULMONARE	82
4.4.10. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE MODIFICĂRILE BIOMARKERILOR CARDIACI	83
4.4.11. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTA LA MOMENTUL INTERVENȚIEI CHIRURGICALE	83
4.4.12. EVALUAREA LOTULUI ÎN FUNCȚIE DE COMPLICAȚIILE POSTOPERATORII	84
4.5. DISCUȚII	86
4.6. CONCLUZII	89
5. STUDIUL III. FACTORI METABOLICI ȘI DE NUTRIȚIE CU RĂSUNET ASUPRA PROGNOSTICULUI PACIENȚILOR CU SINDROM DOWN ȘI MALFORMAȚII CONGENITALE CARDIACE	91
5.1. INTRODUCERE	91
5.2. IPOTEZĂ/OBIECTIVE	91
5.3. MATERIAL ȘI METODĂ	92
5.3.1. LOTUL DE STUDIU	92
5.3.2. EVALUAREA LOTULUI DE PACIENȚI PE PERIOADA STUDIULUI	93
5.4. REZULTATE	94
5.4.1. ANALIZA STĂRII DE NUTRIȚIE A CAZURILOR DIN COHORTĂ	94
5.4.2. EVALUAREA LOTULUI PILOT ÎN FUNCȚIE DE ANALIZA COPOZIȚIEI CORPORALE PRIN BIOIMPEDANȚĂ ELECTRICĂ (BIA)	98
5.4.3. DISCUȚII	101
5.5. ANALIZĂ ASUPRA APORTULUI DE NUTRIENȚI	103
5.5.1. REZULTATE PRIN EXPORTUL DIN BAZA DE DATE NUTRITIO	103
5.5.2. DISCUȚII	107
6. CONCLUZII GENERALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	115
7. PERSPECTIVE	119
BIBLIOGRAFIE	120
ANEXE	I

CUVINTE CHEIE: sindrom Down, malformații congenitale cardiace, afecțiuni asociate sindromului Down, sindrom metabolic.

INTRODUCERE

Sindromul Down sau Trisomia 21 este una dintre cele mai comune patologii genetice, care asociază un risc crescut pentru dezvoltarea unui spectru larg de afecțiuni.

În 1959, geneticianul francez Jérôme Lejeune a descoperit că sindromul Down este cauzat de prezența unui cromozom 21 suplimentar, rezultând astfel un număr total de 47 de cromozomi. Denumirea de „Down” provine de la medicul englez John Langdon Haydon Down, primul care a descris acest sindrom în anul 1866, cu aproape 100 de ani înainte ca acest cromozom suplimentar să fie descoperit.

Probabilitatea conceperii unui copil cu sindrom Down crește odată cu vârsta mamei, de la <0,1% în cazul mamelor de 20 de ani, putând ajunge până la 3% la femeile de 45 de ani. În România nu există o statistică privind numărul persoanelor cu sindrom Down, incidența la nivel mondial este de aproximativ 1:600-800 de nașteri, iar raportat la natalitatea din țara noastră, se poate estima că în fiecare an se nasc între 235-313 nou-născuți cu sindrom Down.

Una dintre cauzele majore de morbiditate și mortalitate în sindromul Down este reprezentată de malformațiile congenitale cardiace. Prin urmare, este important ca persoanele cu sindrom Down să fie evaluate în mod sistematic și să aibă acces la asistență medicală de specialitate cu scopul de a anticipa, preveni sau modifica eventualele complicații.

În 1929 durata medie de viață a unui copil cu trisomie 21 era de 10 ani, mortalitatea mare fiind determinată de comorbiditățile care apar frecvent, dar și de atitudinea pasivă a societății. Astăzi speranța de viață la pacienții cu sindrom Down este de peste 65 de ani, sancțiunea chirurgicală a malformațiilor cardiace având poate rolul cel mai important.

În studiul efectuat, o cohortă semnificativă de pacienți cu sindrom Down a fost urmărită prospectiv, atât din punctul de vedere al prezenței și tipului malformațiilor cardiace cât și din punctul de vedere al asocierilor dintre sindromul Down și diferitele comorbidități. Au fost consemnate relația temporală dintre intervențiile chirurgicale și evoluția post-operatorie a acestor pacienți. Au fost analizate și aspecte privind caracteristicile creșterii și dezvoltării, dar și ale modificării compoziției corporale. Aceste aspecte sunt cu atât mai importante cu cât, în ultimii ani, s-a făcut o conexiune între prezența diagnosticului de sindrom Down și apariția, începând cu perioada pubertală a riscului de tulburări metabolice care pot duce la sindrom metabolic. Tot în acest scop a fost analizat aportul de alimente, printr-o metodă standardizată, pentru a putea evalua gradul în care sunt îndeplinite recomandările experților privind aportul unor nutrienți și compoziția în macroelemente a dietei.

Malformațiile congenitale cardiace (MCC) sunt unele dintre cele mai comune anomalii congenitale, reprezentând o importantă cauză de mortalitate și morbiditate, în special în primul an de viață. Asocierea dintre sindromul Down și MCC este bine cunoscută, incidența raportată a MCC la pacienții cu sindrom Down fiind între 40-60%. Se recomandă screening-ul cardiac de rutină al tuturor nou-născuților cu SD. Grupurile de experți sugerează că starea cardiacă a tuturor copiilor cu SD trebuie stabilită până la vârsta

de 6 săptămâni pentru a permite un tratament adecvat și în timp util, evitând instalarea bolii vasculare pulmonare ireversibile care ar face imposibilă intervenția chirurgicală reparatorie.

Progresele în chirurgia cardiovasculară au determinat la aproximativ 85% dintre pacienții cu MCC supraviețuirea la vârsta de adult. Creșterea ratelor de supraviețuire a pacienților cu malformații cardiace este determinată de diagnosticarea precoce, de îmbunătățirea rezultatelor medicale, de intensificarea preocupărilor pentru calitatea vieții copiilor cu acest diagnostic. Având în vedere creșterea populației cu astfel de afecțiuni către vârsta adultă trebuie evaluate problemele cu care acești pacienți se confruntă. Calitatea vieții din perspectiva stării de sănătate, reprezintă o preocupare constantă în practica medicală.

PARTEA GENERALĂ

În partea generală am făcut o revizuire a cercetărilor de până în prezent a sindromului Down. Pornind de la diagnosticul sindromului Down, cu recunoasterea tuturor posibilelor afecțiuni care pot fi asociate în cadrul sindromului, de la simple trăsături fizice caracteristice, până la malformațiile cardiace care se pot regăsi la peste 50% dintre acești pacienți. Tipul de anomalie cromozomială și genele implicate în diferite manifestări ale sindromului au fost intens cercetate, astfel se cunoaște regiunea critică pentru sindromul Down (*DSCR – Down syndrome critical region*) de pe cromozomul 21. Atât diagnosticul anomaliei cromozomiale cât și depistarea intrauterină a malformațiilor cardiace se pot face, teoretic, la un număr foarte mare de fete, prin screening activ (screening de trimestru 1 – dublu test, screening de trimestru 2 – triplu test, amniocenteză, cordonocenteză, etc). Cu toate acestea, în România multe sarcini sunt nedispensarizate prin lipsa de adresabilitate a gravidelor, fie din motive financiare, fie din lipsa educației sanitare.

Pe lângă malformațiile cardiace, pacienții cu sindrom Down pot asocia malformații extracardiace, cele mai frecvente fiind cele digestive. O serie de afecțiuni endocrinologice, hemato-oncologice, ortopedice, neurologice pot fi întâlnite pe parcursul vieții persoanelor cu sindrom Down, fiind astfel obligatorie monitorizarea permanentă a acestora.

Depistarea prenatală a anomaliilor cromozomiale și a MCC, inițierea unui program național de monitorizare a gravidelor cu fete depistați cu sindrom Down cu sau fără MCC, ulterior preluarea acestor pacienți în centre specializate de cardiologie pediatrică și de chirurgie cardiovasculară pediatrică în vederea unui tratament optim chirurgical cu scopul de a ameliora evoluția și prognosticul pacienților cu MCC conduce la îmbunătățirea calității vieții acestora prin scăderea ratei complicațiilor.

Argumentele epidemiologice cantitative pot determina programe de sănătate care să intervină în complexitatea interacțiunii factorilor predictibili implicați în etiopatogenia MCC, ducând la scăderea numărului de decese precoce prin aplicarea procedurilor de diagnostic și tratament specific.

PARTEA SPECIALĂ

Partea specială este împărțită în 3 studii. În primul studiu al acestei cercetări a fost evaluat profilul epidemiologic al pacienților pediatrici diagnosticați și dispensarizați cu sindrom Down. În studiu au fost incluși 242 de pacienți cu sindrom Down. Am evaluat existența malformațiilor cardiace, dar în același timp am notat și malformațiile extracardiace identificate, respectiv alte probleme de sănătate depistate la acest grup de pacienți, în încercarea de a stabili corelații între existența/tipul afecțiunilor medicale și evoluția pacienților pediatrici cu sindrom Down.

Studiul epidemiologic propus a permis evaluarea incidenței MCC la copiii cu sindrom Down în special în zona de vest a țării, date care pot motiva introducerea unor evidențe la nivel național a acestor anomalii.

Deși sindromul Down este cea mai cunoscută anomalie cromozomială, în țara noastră sunt încă multe deficite în monitorizarea și tratarea pacienților cu acest diagnostic. Persoanele cu sindrom Down necesită urmărire medicală continuă, pluridisciplinară, fiind susceptibile pentru a dezvolta diverse patologii pe tot parcursul vieții. Fiecare nou-născut cu sindrom Down ar trebui să aibă o evaluare medicală cuprinzătoare, axată pe posibilele probleme medicale asociate sindromului. Bolile cardiace congenitale pot să nu fie evidente la examenul clinic inițial, iar screeningul și evaluarea cardiacă adecvată de către experți în cardiologie pediatrică trebuie inițiate înainte de externarea din maternitate. Verificarea neonatală prin hemoleucogramă completă pentru tulburarea mieloproliferativă tranzitorie, evaluarea oftalmologică, screeningul audiologic și screening-ul nou-născutului pentru hipotiroidie sunt deosebit de importante, având în vedere prevalența crescută pentru cataractă, hipoacuzie și hipotiroidism în sindromul Down. Pacienții cu sindrom Down au o incidență mare de reflux gastroesofagian cu microaspirare, infecții respiratorii recurente și apnee în somn. Pot prezenta hipoxie cronică prin obstrucția căilor respiratorii superioare sub formă de traheobronchomalacie, sau stenoză subglotică. De la ginecolog, genetician, neonatolog, pediatru, cardiolog, gastroenterolog, imagist, oftalmolog, ORL-ist, endocrinolog, etc, toate specialitățile medicale sunt implicate în monitorizarea și tratarea acestor pacienți.

Metoda de lucru: s-a analizat fiecare caz din punct de vedere anamnestic, clinic și paraclinic. Pentru stabilirea diagnosticului de MCC s-au efectuat: examen clinic, electrocardiogramă, ecocardiografia transtoracică, investigații de laborator.

În studiile realizate au fost analizate datele colectate în mod obișnuit ca parte a îngrijirii clinice a pacientului. A fost obținut consimțământul informat al părinților/ tutorilor legali ai tuturor pacienților pediatrici incluși în studiu. Studiul a fost condus respectând normele de etică stipulate în Declarația de la Helsinki, cu respectarea normelor de protecție a datelor.

Lotul studiat a fost împărțit în două grupuri, în funcție de prezența sau absența malformațiilor cardiace. Primul grup, reprezentând pacienți cu SD și MCC, a inclus 144 de cazuri (59,5%), iar al doilea grup (pacienți cu SD, fără MCC) 98 de cazuri (40,5%). Din cei 144 de pacienți din grupul 1, 129 (89,6%) au prezentat forme necianogene de MCC, iar 15 forme cianogene, reprezentând 10,4%.

Analizând lotul în ceea ce privește tipul afecțiunii cardiovasculare prezente, am constatat că pacienții au fost diagnosticați cu următoarele tipuri de leziuni necianogene: pe primul loc se situează comunicările la nivelul septului interatrial – defect septal atrial (DSA) ostium secundum, la 44 de pacienți (30,55%), urmate de malformațiile complexe de tip CAVC - 33 de cazuri (22,9%), defecte la nivelul septului interventricular (DSV) – la 27 (18,75%) de pacienți, canalul arterial persistent (CAP) a fost vizualizat la 24 pacienți (16,6%); într-un număr mult mai mic s-a întâlnit coarctația de aortă (la 2

pacienți). MCC cianogene au fost depistate la 15 pacienți (10,4%), din care 12 (8,33%) au fost Tetralogie Fallot și 3 ventricul drept cu dublă cale de ieșire (double outlet right ventricle, DORV).

Anomaliile valvulare pe fond displastic sau malformativ valvular au fost depistate la 16 pacienți, iar 12 pacienți au prezentat alte leziuni malformative cardiace, mai rar întâlnite în asociere cu sindromul Down (ventricul drept cu dublă cale de ieșire, coarctăție de aortă, stenoze periferice de ramuri ale arterei pulmonare, venă cavă superioară persistentă stângă).

Cele mai frecvente complicații asociate malformațiilor cardiace sunt reprezentate de insuficiența cardiacă, prezentă la 93 (64,5%) dintre pacienți, și hipertensiunea pulmonară (HTAP) la 83 (57,6%) de pacienți.

Hipertensiunea arterială a fost depistată la 5 pacienți cu sindrom Down, dintre care 2 cu coarctăție de aortă, un pacient a dezvoltat HTA secundar corticoterapiei urmând protocolul pentru tratamentul leucemiei, iar 2 pacienți au fost diagnosticați cu boală renală cronică. Ultimii 3 copii nu au asociat MCC.

Analiza lotului cu privire la malformațiile extracardiace și alte comorbidități asociate a relevat o frecvență mare a malformațiilor digestive (stenoze duodenale, jejunale, stenoza esofagiană, pancreas inelar, agenezie anală) și a bolii Hirschprung între pacienții cu sindrom Down. Un număr foarte mare de pacienți cu SD din studiul nostru au fost diagnosticați cu patologie tiroidiană, 45 dintre aceștia fiind cu hipotiroidism, iar 2 cu hipertiroidie.

Analiza deceselor în lotul de copii cu sindrom Down. Din cei 242 de pacienți cu sindrom Down, pe parcursul urmăririi studiului de cohortă, 21 au decedat. Dintre aceștia, 19 (90.47%) au asociat malformații cardiace, cei mai mulți fiind cu CAVC (9 pacienți, 44%), 4 (25%) au avut MCC cianogene (3 Tetralogie Fallot și 1 DORV), iar 6 pacienți au prezentat alte tipuri de MCC. Alte afecțiuni care au dus la decesul pacienților, în număr mult mai mic comparativ cu MCC, au fost patologii maligne. Niciunul dintre cele 2 cazuri nu a asociat malformații cardiace.

Obiectivul celui de-al doilea studiu al acestei cercetări l-a reprezentat analizarea canalului atrioventricular comun (CAVC), cea mai frecvent descrisă în literatură malformație cardiacă la copiii cu sindrom Down și compararea cu un lot cu același tip de malformație cardiacă, la copiii fără Down. În studiu au fost incluși 31 de pacienți cu sindrom Down care au asociat ca malformație de cord canalul atrioventricular comun, diagnosticați și dispensarizați în Clinica III Pediatrie a Spitalului „Louis Turcanu” Timișoara.

Au fost evaluate aspectele anatomopatologice și clinico-evolutive ale CAVC la copiii cu și fără sindrom Down pentru a stabili rolul diagnosticului precoce și al tratamentului chirurgical, optim, înainte de apariția complicațiilor ireversibile.

Forma completă a CAVC a fost mai frecventă în grupul cu sindrom Down, cu prognostic mai nefavorabil, în timp ce CAVC nebalansată a fost observată predominant în grupul fără Down (ND). Vârsta la diagnostic a variat între 1 zi și 15 ani. Nu au existat diferențe semnificative între vârsta la diagnostic și vârsta la intervenția chirurgicală între cele două grupuri, cu toate acestea, îngrijirea postoperatorie pentru copiii cu SD a necesitat o atenție specială din cauza riscului de HTAP. Rezultatele postoperatorii au fost încurajatoare, cu toate acestea, un număr mare de copii cu CAVC nu au fost operați. Diagnosticul tardiv a fost un factor important de risc pentru prognosticul nefavorabil. Deși mortalitatea postoperatorie a fost scăzută, mortalitatea infantilă înainte de operație rămâne ridicată. Diagnosticul precoce al CAVC și tratamentul chirurgical realizat la momentul optim, înainte de apariția HTAP ireversibilă, conduc atât la creșterea speranței de viață, cât și la creșterea calității vieții pentru acești pacienți.

În cea de-a treia parte am efectuat un studiu de caz cu privire la compoziția corporală și statusul nutrițional al copiilor cu sindrom Down.

Obiectivul acestui studiu l-a reprezentat evaluarea stării de nutriție a pacienților cu sindrom Down, aceștia fiind predispuși la dificultăți de alimentare, defecte cardiace congenitale și aport de energie inadecvat, deși sunt deseori supraponderali în comparație cu semenii lor.

Studiul a vizat, pe lângă datele antropometrice, analize de laborator, analiza compoziției corporale, investigarea alimentației prin interviu telefonic și analiza datelor obținute. În funcție de încadrarea pe curbele de creștere pentru vârstă și sex, din cei 242 de pacienți cu sindrom Down, 63 (26%) au fost subponderali, 90 (37,2%) au avut greutate normală, iar 89 (37%) au fost cu supraponderalitate sau obezitate.

Pentru un număr de 18 copii cu sindrom Down s-a efectuat un studiu de caz prin care au fost analizate compoziția corporală prin bioimpedanță electrică și aportul alimentar. Din cei 18 participanți la studiu, 7 pacienți au asociat și malformație cardiacă, 11 fiind diagnosticați cu sindrom Down fără MCC. S-a constatat că procentul de țesut gras a fost mai mare la aproape toți pacienții evaluați. Țesutul slab și masa musculară nu au fost afectate. Aportul de macronutrienți se situează în limite recomandate de Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA – European Food Safety Authority) pentru carbohidrați la 61% (11) din pacienți și pentru lipide la 50% (9) din pacienți. Aportul de proteine este adecvat pentru întreg lotul. Un procent de 40% (7) din pacienți consumă lipide peste limita recomandată. Acizii grași saturați și mononesaturați au cele mai mari contribuții la aportul alimentar. În lotul analizat, 70% din copii își ating nivelul recomandat de fibre, dar nici unul nu își atinge aportul recomandat de apă.

Obezitatea este o afecțiune comună de importanță clinică și de sănătate publică în multe țări din întreaga lume. Cea mai importantă cauză a supraponderiei și obezității la pacienții înrolați în studiu este consumul de diete nesănătoase (dietă bogată în grăsimi și /sau bogată în zahăr) și lipsa exercițiului fizic, susceptibilitatea genetică dată de trisomia cromozomului 21 având, de asemenea, un rol important.

CONCLUZII GENERALE

- Sindromul Down sau trisomia 21 este cea mai frecventă anomalie cromozomială și cea mai bine studiată. Are implicații majore atât prin asocierea malformațiilor congenitale cardiace și extracardiace, cât și prin multiplele afecțiuni medicale și comorbidități care pot să apară pe parcursul vieții acestor pacienți.
- Deși diagnosticul trisomiei 21 poate fi stabilit prenatal în 90-95% din cazuri, în România multe sarcini rămân nedispensarizate. Cauza cea mai frecventă a nedispensarizării gravidelor este nivelul socio-economic scăzut, dar nivelul redus de educație sanitară în populație are un rol important.
- Diagnosticul malformațiilor cardiace poate fi stabilit prenatal, pentru această performanță fiind necesari mai mulți factori. Personalul medical foarte bine instruit și aparatura medicală de înaltă performanță pot contribui la realizarea acestui deziderat.
- În perioada ianuarie 2015 – iulie 2021 am efectuat un studiu în cadrul Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara în care au fost incluși 242 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 0-18 ani, diagnosticați cu sindrom Down, cu sau fără MCC asociate.
- Din cei 242 de copii din lot, doar 12 au avut stabilit diagnosticul de sindrom Down prenatal, ceea ce face necesară creșterea ratei de diagnostic în special prin metode neinvazive din sângele venos matern – *non-invasive preantatal screening (NIPS)* prin care, începând cu vârsta gestațională de 10 săptămâni de sarcină, se pot detecta, cu o acuratețe de 99,9% toate aneuploidiile fetale. Nu au fost incluși în studiu feții diagnosticați cu sindrom Down *in utero*, la care s-a optat pentru întreruperea sarcinii.
- Scopul studiului a fost de a analiza copiii cu sindrom Down din punct de vedere al asocierii malformațiilor cardiace, fiind totodată notate și alte afecțiuni medicale prezente la acești pacienți, malformații extracardiace sau comorbidități care pot influența evoluția fiecărui caz.
- Ghidurile internaționale recomandă evaluarea cardiologică a tuturor nou-născuților cu sindrom Down pentru screening-ul malformațiilor cardiace în primele 2 săptămâni de viață dacă aceștia prezintă semne clinice sugestive pentru MCC sau au ECG modificat, și nu mai târziu de 6 săptămâni de viață în absența acestor modificări.
- Am pornit de la premiza că malformațiile cardiace la pacienții cu sindrom Down sunt diagnosticate tardiv prin întârzierea evaluării cardiologice inițiale. O concluzie importantă a acestui studiu este că diagnosticul MCC este stabilit, de obicei, suficient de devreme (89,7% dintre copiii din lotul studiat au fost evaluați cardiologic în primele 6 săptămâni de viață), dar momentul operator optim este de foarte multe ori întârziat. Vârsta la diagnostic a variat între 1 zi și 15 ani.

- Pacienții cu sindromul Down asociază în 40-60% din cazuri malformații congenitale cardiace. Rezultatele sunt concordante și la lotul studiat, astfel malformațiile cardiace au fost depistate la 144 de pacienți, ceea ce reprezintă 59,5% din cei 242 de pacienți evaluați.
- Deși, în literatura de specialitate, cea mai frecventă MCC asociată sindromului Down este CAVC, în lotul studiat defectul septal interatrial a fost cea mai frecventă malformație cardiacă, fiind depistată la 44 de cazuri, ceea ce reprezintă 30,55% din toate MCC diagnosticate. CAVC este al doilea tip de malformație ca frecvență, în 33 de cazuri (22,9%), urmate de DSV la 27 de pacienți (18,75%), CAP la 24 (16,6%). MCC cianogene au fost diagnosticate la 15 pacienți din lot, reprezentând 10,4%.
- Cele mai multe decese au fost la pacienți care au asociat malformație cardiacă, astfel 90% dintre decesele din lot au survenit la pacienți cu MCC (19 din 21 de decese). CAVC rămâne malformația cardiacă cea mai frecventă printre cazurile de deces în rândul pacienților cu sindrom Down din lotul studiat. Un număr mare de copii cu CAVC nu au fost operați.
- Din analiza comparativă a cazurilor de CAVC la copii cu și fără sindrom Down a reieșit că forma completă a CAVC a fost mai frecventă și cu prognostic mai nefavorabil la cazurile care au asociat sindrom Down. Nu au existat diferențe semnificative între vârsta la diagnostic și vârsta la care s-a efectuat intervenția chirurgicală la copiii cu sindrom Down comparativ cu lotul de pacienți cu CAVC fără sindrom Down.
- La cazurile care au beneficiat de tratament chirurgical rezultatele postoperatorii au fost încurajatoare, dar îngrijirea postoperatorie pentru pacienții cu sindrom Down necesită o atenție specială din cauza riscului de persistență a HTAP.
- Diagnosticul tardiv a fost un factor important de risc pentru prognosticul nefavorabil. Deși mortalitatea postoperatorie a fost scăzută, mortalitatea infantilă înainte de operație rămâne ridicată. Diagnosticul precoce al MCC, în special al CAVC, și tratamentul chirurgical realizat la momentul optim, înainte de apariția HTAP ireversibilă, conduc atât la creșterea speranței de viață, cât și la creșterea calității vieții pentru acești pacienți.
- Dintre malformațiile extracardiace asociate, în lotul studiat, malformațiile digestive au fost cele mai frecvente. Unele dintre acestea, precum stenoza duodenală sau pancreasul inelar, au necesitat intervenții chirurgicale în perioada neonatală sau în perioada de sugari mici. Evoluția fiecărui pacient cu sindrom Down și MCC, care asociază alte afecțiuni medicale poate fi particulară.
- Pentru tratamentul chirurgical de corecție al MCC pacienții sunt redirecționați în centrele specializate în chirurgie cardiovasculară pediatrică din țară sau din străinătate. Deoarece în România sunt puține astfel de centre, aglomerate prin numărul mare de copii care se nasc cu MCC și necesită intervenție, programările se obțin uneori cu întâziere. Concluzia este că, pentru evaluarea optimă a nou-născuților cu sindrom Down, este nevoie de un număr mai mare de specialiști în cardiologie pediatrică atât pentru diagnosticul cât și pentru

monitorizarea acestor pacienți. De asemenea, ar fi de importanță majoră înființarea de noi centre specializate în chirurgia cardio-vasculară pediatrică sau mărirea capacității centrelor deja existente. În Timișoara, la Institutul de Chirurgie Cardio-Vasculară, se pun bazele unei secții pediatrice, dar lipsa specialiștilor în domeniu întârzie deschiderea.

- Tulburările de alimentație sunt raportate imediat postnatal și continuă să influențeze în mod negativ creșterea și dezvoltarea pacienților. Sunt datorate în principal hipotoniei și protruziei limbii prin pseudomacroglosie care duc la dificultăți de masticatie și deglutiție. Anchetele alimentare au scos în evidență consumul alimentelor pasate și predominant a alimentelor moi peste vârsta de copil mic.
- Copiii reușesc în totalitate să își atingă proporțiile recomandate de EFSA pentru grupa de vârstă și sex de proteine din dietă, dar în ceea ce privește consumul de lipide, 40% din grup consumă diete hiperlipidice (25% la copiii cu MCC și 50% la cei fără MCC). Nici unul, în schimb, nu atinge recomandarea de consum de EPA și DHA sau apă.
- O mică parte dintre copiii luați în studiu, sub 10%, îndeplinesc criteriile EFSA pentru grupa de vârstă și sex pentru nutrienții implicați în ciclul metabolic cu un atom de carbon, respectiv colina, betaina, folați, vitaminele B6 și B12.
- Gradul de conformitate al alimentației pe grupe de vârstă și sex cu criteriile EFSA este mai bun pentru copiii cu MCC decât la cei ce nu prezintă aceste malformații. O posibilă explicație a acestui fenomen ar fi creșterea nivelului cunoștințelor mamelor prin contactul cu serviciile de sănătate, de-a lungul internărilor repetate și gradul de complianță mai mare al familiilor spre o alimentație sănătoasă în cazul prezenței malformațiilor cardiace la acești copii.
- Sindromul metabolic reprezintă una dintre cele mai serioase complicații ale sindromului Down. Dacă până în perioada prepubertară, indicele de masă corporală se menține în limite normale pentru aproximativ 80% dintre copiii investigați, peste vârsta de 14 ani proporția supraponderabilității și obezității ajunge la 40%.
- Datele în ceea ce privește compoziția corporală, prin care am măsurat procentul de grăsime, au arătat modificări marcate, care preced creșterea masei corporale. Au fost raportate, în medie, procente de grăsime de 43,6 +/- 14,7% la fete și de 22,2 +/- 3,8% la băieți. Pentru mai mult de 90% dintre pacienții investigați, procentul de grăsime depășește 20% din masa corporală, situându-se între un minim de 18,3% și un maxim de 65,5%.
- Hipotonia și hiperlaxitatea ligamentară influențează în mod negativ nivelul de activitate fizică raportat de către copii cu sindrom Down (doar 1 singur pacient fiind implicat în activități fizice regulate și de intensitate moderată/crescută).

PERSPECTIVE

- Înființarea registrelor naționale atât pentru copiii cu malformații cardiace, cât și pentru pacienții cu sindrom Down ar crește gradul de monitorizare și, implicit, ar îmbunătăți calitatea actului medical.
- Crearea unor rețele de follow-up a pacienților cu sindrom Down, prin echipe multidisciplinare, loco-regionale, care să evalueze starea de sănătate a acestor pacienți după protocoale specifice, bine stabilite, accesibile oricărei specialități medicale.
- Prevenția activă a sindromului metabolic prin consiliere de nutriție integrată în follow-up, astfel studiul compoziției corporale și al aportului nutrițional pot duce atât la evaluarea riscului cât și la intervenție prin aplicarea unor programe de complexe de educație pentru sănătate.