

Down Sendromlu Çocukların Klinik ve Ekokardiyografik Değerlendirmesi

Clinical and Echocardiographic Evaluation of Children with Down Syndrome

Özlem GÜL¹, Dolunay GÜRSES¹, Mustafa DOĞAN²

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, Denizli, Türkiye
²Çocuk Kardiyoloji Uzmanı, Denizli, Türkiye



ÖZET

Amaç: Down sendromu sık rastlanan kromozomal hastalıklardan biridir. Bu hastalarda doğumsal kalp hastalıkları sık görülmekte ve sendromdaki en önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaktadır. Çalışmada, Çocuk Kardiyoloji Ünitemize Down sendromu tanısı ile başvuran hastaların demografik özellikleri, eşlik eden doğumsal kalp hastalıkları ve ek anomalileri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında Çocuk Kardiyoloji Bölümüne başvuran Down Sendromlu toplam 107 olgunun verileri değerlendirildi.

Bulgular: Down sendromlu hastaların %77.5'in de doğumsal kalp hastalığı mevcuttu. Bu hastaların %49.3'ün de sekundum tip atriyal septal defekt, %33.7'sinde ventriküler septal defekt, %18.1'inde komplet tip atriyovenriküler septal defekt, %10.8'inde patent duktus arteriyosuz, %3.7'sinde biküspit aortik kapak saptandı. Birer olguda ise pulmoner stenoz, aort koarktasyonu ve fallot tetralojisi vardı. Eşlik eden ek anomalilere bakıldığında; hastaların %38.3'ün dehipotiroidi, %6.5'inde görme bozukluğu, %5.6'sında işitme problemleri, %3.7'sinde inmemiş testis vardı. Hipotiroidisi olan hastalarda kardiyak defektlerin daha fazla olduğu gözlemlendi ($p<0.05$).

Sonuç: Down sendromlu hastalarda doğumsal kalp hastalıkları sık görülmektedir. Klinik belirti ve bulgu olmasa da bu çocukların kardiyak açıdan değerlendirilmesi, erken tanıyı sağlayacak ve ileride ortaya çıkabilecek geri dönüşümsüz komplikasyonların gelişmesini engelleyecektir.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, Doğumsal kalp hastalığı, Down sendromu

ABSTRACT

Objective: Down syndrome is one of the most common chromosomal disorders. Congenital heart diseases in patients with Down syndrome are seen frequently and the most important cause of morbidity and mortality in this syndrome. In this study, the demographic characteristics, comorbid diseases and congenital heart anomalies of patients with Down syndrome admitted to our Pediatric Cardiology Department were evaluated.

Material and Methods: The data of 107 subjects with Down syndrome admitted to our Pediatric Cardiology Department between January 2010 and December 2015 were evaluated.

Results: Congenital heart diseases were presented in 77.5% of the patients with Down syndrome. There was a secundum atrial septal defect in 49.3%, ventricular septal defect in 33.7%, complete type atrioventricular septal defect in 18.1%, patent ductus arteriosus in 10.8%, and bicuspid aortic valve in 3.7%. There was pulmonary stenosis in one case, aorta coarctation in one case and Tetralogy of Fallot in one case. As regards an additional abnormality; there was hypothyroidism in 38.3%, visual impairment in 6.5%, hearing problems in 5.6%, and undescended testicle in 3.7% of the patients with Down syndrome. Cardiac defects were observed more frequently in patients with hypothyroidism than without hypothyroidism ($p<0.05$).

Conclusion: Congenital heart diseases are common in patients with Down syndrome. Even when there are no clinical signs and symptoms, cardiac evaluation of patients with Down syndrome provides early diagnosis and prevents the development of irreversible complications that may arise in the future.

Key Words: Child, Congenital heart disease, Down syndrome

GİRİŞ

Down Sendromu yirmi birinci kromozomun üç adet olması ile karakterize; sıklığı anne yaşına göre değişmekle birlikte 600-700 canlı doğumda bir görülen bir sendromdur. Genetik analizlerde hastaların %90-95'inde regüler tip trizomi (47,XX,+21 ve 47,XY,+21), %2-4'ünde translokasyon, %1-2'sinde ise mozaik-tip trizomi görülmektedir (1,2).

Bu sendrom, zekâ geriliğinin en önemli genetik nedenidir. Yirmi birinci kromozomdaki fazla genetik materyal; dismorfik bulgulara ve mental retardasyona, doğumsal kalp hastalıklarına, gastro-intestinal hastalıklara, epilepsi ve diğer nörolojik anormalliklere, immün yetmezliklere, başlıca lösemi olmak üzere hematolojik hastalıklara, görme ve işitme bozukluklarına, otoimmün ve endokrin hastalıklara yol açabilir (1,3). Doğumsal kalp hastalıkları, Down sendromlu hastaların %40-60'ında saptanmaktadır. Bunlar içinde; atriyoventriküler septal defektler ve konotrunkal anomaliler en sık görülenlerdir (4-6).

Bu çalışmada, Pamukkale Üniversitesi, Çocuk Kardiyoloji Bölümüne başvuran Down Sendromlu hastaların demografik özellikleri, eşlik eden anomalileri ve doğumsal kalp hastalıkları belirlenerek, sonuçların literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Klinik ve sitogenetik olarak Down sendromu tanısı koyulan ve kardiyak değerlendirme için Ocak 2010-Aralık 2015 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Kardiyoloji Bölümüne başvuran 107 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, fizik bakı, laboratuvar bulguları, elektrokardiyografi ve görüntüleme yöntemlerine ait (ekokardiyografi, abdominal ultrasonografi, elektroensefalografi, vb.) verileri değerlendirildi. Eşlik eden doğumsal kalp hastalıkları, ek anomalileri ve izlemlerine ait bilgiler kaydedildi. Çalışma öncesi hastane yerel etik kurulundan çalışma için onay alındı.

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi; "Statistical Package Social Sciences for Windows" (SPSS 18, Inc, Chicago, IL, USA) programında tanımlayıcı istatistikler ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalaması±standart sapma olarak verildi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 107 Down sendromlu olgunun 56'sı erkek (%52.3), 51'i kız (%47.7)'di. Yaş ortalaması 6.6 ± 5.6 yıl (2 gün-20 yıl) olarak bulundu. Doğumsal kalp hastalığı saptanan olguların 69'u (%64.5) bir yaş altındaydı. Sadece bir olguda ebeveynler arasında akrabalık öyküsü vardı. Doğum sırasında anne yaşı, ortalama 33 ± 6.2 yıl (18-45 yıl)'di ve %44'ü 35 yaş üstündeydi.

Klinik özellikler değerlendirildiğinde; sadece 12 (%11.3) hastada Down sendromuna eşlik eden bir anomali olmadığı görüldü. Olguların 95'inde ise (%88.7) eşlik eden bir hastalık vardı (Tablo I). Down sendromu ile en sık birlikte gösteren anomali, doğumsal kalp hastalığı idi ve hastaların 83'ünde (%77.5) saptandı. Olguların 41'inde (%38.3) hipotiroidi, 7'sinde (%6.5) görme bozukluğu, 6'sında (%5.6) işitme problemleri, 4'ünde (%3.7) inmemiş testis ve 3'ünde (%2.8) diyafragma hernisi vardı. Bir hastada mikropenis, bir hastada Hirschsprung hastalığı, bir hastada ise özefagus darlığı saptandı. İzlemlerde bir olgunun akut lenfoblastik lösemi (ALL), bir olgunun Wilms tümörü ve bir olgunun da kronik idiopatik trombositopenik purpura tanısı aldığı görüldü.

Doğumsal kalp hastalığı saptanan toplam 83 hastanın 43'ü (%52) kız, 40'ı (%48) erkekti. Doğumsal kalp hastalıkları arasında en sık görülenler sırasıyla sekondum tip atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), komplet atriyoventriküler septal defekt (AVSD), patent duktus arteriyozus (PDA), biküspit aortik kapak (BAV), pulmoner kapak darlığı (PS), aort koarktasyonu (AK) ve Fallot tetralojisiydi (FT). Sekundum ASD 41 hastada (%49.3), VSD 28 hastada (%33.7), komplet AVSD 15 hastada (%18.1), PDA 10 hastada (%10.8), BAV ise 4 hastada (%3.7) saptandı. Hastaların birinde PS, birinde AK ve birinde de FT vardı (Tablo II). En fazla görülen izole defektler ASD (%32.5), AVSD (%18.1), VSD (%15.7) ve PDA (%8.4) iken; en sık görülen çoklu defektler VSD ve ASD (%14.5) birlikteliğiydi. Doğumsal kalp hastalığı saptanan 83 hastanın otuzuna (%36.1) kalp operasyonu, ikisine de (%2.4) girişimsel kateterizasyon uygulanmıştı. Bu hastaların %40.6'sı AVSD, %31.2'i VSD, %9.3'ü PDA, biri FT, biri de ASD nedeniyle düzeltme operasyonu geçirmişti. Atriyoventriküler septal defektli iki hastaya ise pulmoner banting operasyonu yapılmıştı. Girişimsel kateterizasyon yapılan iki hastadan birine AK nedeniyle balon anjiyoplasti, diğerine ise cihazla PDA kapatılması uygulanmıştı. İki olgunun da; geniş membranöz VSD'ye bağlı sekonder pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger sendromu nedeniyle inoperabl olduğu görüldü.

Down sendromlu hastaların 41'inde (%38.3) hipotiroidi saptandı. Hipotiroidi saptanan çocukların 21'i (%51) erkek, 20'si (%49) kızdı. Doğumsal kalp hastalığı ile diğer anomalilerin birlikteliği değerlendirildiğinde; hipotiroidisi olanlarda doğumsal kalp hastalığı görülme sıklığının daha fazla olduğu izlendi ($p < 0.05$). Hipotiroidisi olan toplam 41 hastanın 35'inde (%85.3) doğumsal kalp hastalığı bulunuyordu.

TARTIŞMA

Down sendromu (Trizomi 21), bütün malformasyon sendromları arasında en iyi bilinen ve en sık görülen sendromdur. Bu sendromda hipotoni, kısa boy, dismorfik yüz bulguları, brakisefali, düz oksipital bölge tipik bulgulardır. Simian çizgisi, ayaklarda bir ve ikinci parmaklar arasındaki genişliğin artması, zeka geriliği, konuşma bozukluğu, davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar,

Tablo I: Eşlik eden hastalıklar.

Eşlik Eden Hastalıklar	Sayı (n)	Yüzde (%)
Doğumsal Kalp Hastalığı	83	77.5
Hipotiroidi	41	38.3
Görme Bozukluğu	7	6.5
İşitme Problemleri	6	5.6
Epilepsi	5	4.6
İnmemiş Testis	4	3.7
Hematolojik Tutulum	3	2.8
Diyafragma Hernisi	3	2.8
Özefagus Darlığı	1	0.9
Hirschsprung Hastalığı	1	0.9
Mikropenis	1	0.9

Tablo II: Doğumsal kalp hastalığı ve sıklığı.

Doğumsal Kalp Hastalığı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sekundum Atriyal Septal Defekt	41	49.3
Ventriküler Septal Defekt	28	33.7
Komplet Atrioventriküler Septal Defekt	15	18.1
Patent Duktus Arteriyozus	10	10.8
Biküspit Aortik Kapak	4	3.7
Pulmoner Stenoz	1	0.9
Aort Koarktasyonu	1	0.9
Fallot Tetralojisi	1	0.9

erken yaşlanma görülebilir. Doğumsal kalp hastalıkları, gastrointestinal sistem, genitouriner sistem, immün sistem, iskelet sistemi, endokrin ve hematolojik sistemler ile ilgili anomaliler de bildirilmektedir (7-10).

Down sendromlu çocukların %40-60'ında doğumsal kalp defektleri olduğu bildirilmektedir (8,11). Çalışmamızda doğumsal kalp hastalığı görülme sıklığı %77.5 olarak bulundu. Literatürde Down sendromunda doğumsal kalp hastalığı görülme sıklığı ve tipleri ile ilgili farklı insidanslar verilmektedir. Bermudez ve ark. (4), 1207 Down sendromlu olguda doğumsal kalp hastalığı sıklığını %50; Kim ve ark. (12) ise, %56.9 olarak bildirmişlerdir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda da, Acar ve ark. (3) %47, Kuzucu ve ark. (8) ise %53 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda doğumsal kalp hastalığı oranının yüksek olması; çocuk kardiyoloji polikliniğimize kardiyak muayenesi normal olan hastaların daha az yönlendirilmesiyle ilişkili olabilir.

Doğumsal kalp hastalıkları içinde en sık görülenleri AVSD, VSD ve ASD olarak bildirilmektedir (11,13). Brezilya'da yapılan iki çalışmada en sık görülen kalp hastalığı ASD iken (1,4); ülkemizden Kuzucu ve ark. (8) yaptığı çalışmada VSD'nin daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Çalışmamızda ise; ASD %49, VSD %34, komplet AVSD ise %18 olarak saptandı.

Down sendromlu hastalarda doğumsal kalp hastalıkları önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Sol-sağ şantlı doğumsal kalp hastalığı olan Down sendromlu çocuklarda pulmoner hipertansiyonun daha sık ve daha erken geliştiği bilinmektedir (8,11). Bu çocuklara erken tanı ve zamanında müdahale sayesinde yaşam beklentileri uzamakta ve mortalite azalmaktadır (14). Çalışmamızda hastalarımızın %38.5'ine doğumsal kalp hastalığı nedeniyle operasyon ve girişimsel kalp kateterizasyonu uygulanmıştır. İki olgumuzda ise, geniş membranöz VSD'ye bağlı sekonder pulmoner hipertansiyon ve Eisenmenger sendromu geliştiği görüldü. Bu iki hastanın belirgin santral siyanozu mevcuttu.

Bu sendromda otoimmün subklinik hipotiroidi, konjenital hipotiroidi ve daha nadir olarak hipertiroidi ile tiroid hormon disfonksiyonları da görülebilmektedir (10,14). Down sendromunda hipotiroidi sıklığı çeşitli çalışmalarda %13.7-51 arasında bildirilmiştir (3,15,16). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak olgularımızın %38.3'ünde hipotiroidi mevcuttu. Hipotiroidisi olan hastalarda da doğumsal kalp hastalığı görülme sıklığının arttığı izlendi. Literatürde konjenital hipotiroidili bebeklerde başta sol-sağ şantlı kardiyak defektler olmak üzere kardiyak anomalilerin normal popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmektedir (13,17). Olivieri ve ark. (17) 1372 konjenital hipotiroidili bebekte yaptıkları çalışmalarında; en sık görülen malformasyonun %5.5 ile doğumsal kalp hastalıklarına ait olduğunu bildirmişlerdir. Bulgularımız Down sendromuna eşlik eden konjenital hipotiroidinin doğumsal kalp hastalığı insidansını artırdığına işaret etmektedir.

Epilepsi sıklığı Down sendromunda genel popülasyona oranla fazla görülmekle birlikte, prevalansı yaşla birlikte artmaktadır. Down sendromunda epilepsi sıklığı ortalama %1-13 oranında görülmektedir (3,12). Görme ve işitme bozuklukları da bu çocuklarda daha sık görülmektedir (3). Bu nedenle, Down sendromlu hastalar görme ve işitme açısından düzenli aralıklarla değerlendirilmeleri gerekir. Çalışmamızda, hastalarımızın %4.6'sında epilepsi, %5.6'sında işitme kaybı ve %6.5'unda görme bozukluğu tespit edilmişti.

Gastrointestinal malformasyonların ve ürogenital anomalilerin de Down sendromlu hastalarda fazla olduğu gösterilmiştir. Gastrointestinal malformasyonlar %10-18 oranında görülmektedir. Diyafragma hernileri de sık görülmektedir (3,5,15). Serimizde de üç hastamızda diyafragma hernisi saptandı. Bir hastamızda Hirschsprung hastalığı, bir hastamızda özefagus darlığı, dört hastamızda inmemiş testis, bir hastamızda da mikropenis vardı.

Down sendromunda immün yetmezliğin; enfeksiyonlara yatkınlığa, lösemi, neoplazi ve otoantikör gelişimine yol açtığı bildirilmektedir (5). Lösemi benzeri geçici proliferatif bozukluk, lösemi insidansında artış, izole trombositopeni ve trombositoz gibi değişik hematolojik bozukluklar olabilmektedir. Akut lösemi özellikle de megakaryoblastik lösemi genel popülasyona göre Down sendromlu çocuklarda daha fazla görülmektedir. Geçici myeloproliferatif bozukluğu olan olgularda yaşamın ilk yıllarında %20-30 oranında tipik lösemi gelişme riski vardır (9). İzlemde

olgularımızın biri ALL, biri Wilms tümörü ve biri de kronik idiopatik trombositopenik purpura tanısı almıştı.

Sonuç olarak; Down sendromu başta doğumsal kalp hastalıkları olmak üzere çok çeşitli konjenital malformasyonlar ve hastalıklarla birliktelik gösterebilir. Sendroma eşlik edebilecek durumların çocuk hekimlerince bilinmesi ve izlenmesi hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında oldukça önemlidir. Çalışmamızda Down sendromlu hastalarda literatür ile uyumlu olarak doğumsal kalp hastalıklarının sık görüldüğü ve özellikle hipotiroidi ile birliktelik gösterdiği tespit edildi. Bu çalışma ile Down sendromlu çocuklarda hiçbir klinik belirti ve bulgu olmasa da ayrıntılı kardiyak değerlendirilmenin yapılmasının gerekli olduğu vurgulanmak istendi. Eşlik eden kalp hastalığının erken tanısı ve zamanında müdahalesi Down sendromundaki mortalite ve morbidite riskinin azalmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Pavarino Bertelli EC, Biselli JM, Bonfim D, Goloni-Bertollo EM. Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55:547-52.
2. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwalet S. Down syndrome: An insight of the disease. *J Biomed Sci* 2015;22:41.
3. Acar M, Zorlu P, Tos T, Koca SB, Şenel S. Down sendromlu hastaların demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi: Tek merkez deneyimi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2014;2:71-4.
4. Bermudez BE, Medeiros SL, Bermudez MB, Novadzki IM, Magdalena NI. Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. *Sao Paulo Med J* 2015;133:521-4.
5. Alp MN, Oral D, Budak T. Down sendromu ön tanılı 584 olguda sitogenetik çalışma. *Dicle Tıp Dergisi* 2007;34:283-9.
6. Alp H, Karaarslan S, Karataş Z, Baysal T, Şap F, Altın H ve ark. Doğuştan kalp hastalığı bulunan Down sendromlu çocuklarda vücut ısısı. *Selçuk Tıp Derg* 2012;28:144-8.
7. Li H, Cherry S, Klinedinst D, DeLeon V, Redig J, Reshey B, et al. Genetic modifiers predisposing to congenital heart disease in the sensitized Down syndrome population. *Circ Cardiovasc Genet* 2012;5:301-8.
8. Kuzucu A, Vidinlisan S, Kibar AE, Ekici F, Alpan N, Çakır HT. Down sendromunda konjenital kalp hastalığı sıklığının ve ekokardiyografik bulguların değerlendirilmesi. *Genel Tıp Derg* 2008;18:105-10.
9. Karagöl BS, Karagöl A. Down sendromu ve trombositopeni. *Çocuk Dergisi* 2011;11:97-101.
10. Temoçin AK, Ulucan H, Ünüvar T, Soylu S, Türkmen M. Translokasyon tipi Down sendromlu bir olguda konjenital hipotirodizm. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;6:35-8.
11. Ko JM. Genetic syndromes associated with congenital heart disease. *Korean Circ J* 2015;45:357-61.
12. Kim MA, Lee YS, Yee NH, Choi JS, Choi JY, Seo K. Prevalence of congenital heart defects associated with Down syndrome in Korea. *J Korean Med Sci* 2014;29:1544-9.
13. Park MK. *Pediatric cardiology for practitioners*. 5th ed. St. Louis: Elsevier Health Sciences, 2007.
14. Keçelgil HS, Demirağ MK, Ersoy G, Çetinkaya MC, Baysal K, Kolbakır F. Down sendromlu çocukların doğumsal kalp defektlerinde cerrahi tedavi sonuçları. *T Klin Kalp-Damar Cerrahisi* 2003;4:86-9.
15. Kılıç M, Taşkın E, Aygün AD, Özdiller Ş. Down sendromlu 51 vakanın retrospektif değerlendirilmesi. *T Klin Pediatri* 2003;12:222-9.
16. Ali FE, Bayoumy HA, MohammadAS, Al-Busairi WA, Al-Othman AN. Thyroid function in Kuwaiti subjects with Down's syndrome. *Med Princ Pract* 2002;11:206-9.
17. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:557-62.