Down 症候群に合併する肺高血圧の意義

佐地 勉

東邦大学医療センター小児医療センター小児循環器科

Key words:

Down syndrome, pulmonary hypertension, congenital heart disease, atrio-ventricular septal defect, nitric oxide

Clinical Implications of Pulmonary Hypertension associated with Down Syndrome

Tsutomu Saji

Department of Pediatric, Center for Pediatric Practice, Toho University, Omori Medical Center, Tokyo, Japan

Children with Down syndrome (DS) has a greater risk of pulmonary arterial hypertension (PAH) than the general pediatric patients. The reasons of PAH are mainly due to probably genetic backgrounds, specific structure of pulmonary vascular wall, certain types of congenital heart diseases, and partly due to pulmonary hypoplasia, upper and lower airway obstructive diseases, chronic infection, and neuro-muscular underdevelopment. Exposure to increased left to right shunt results in increased sheer stress on pulmonary endothelial cells and may induce endothelial dysfunction followed by irreversible pulmonary arterial remodeling.

The pathological changes are characterized by endothelial cell proliferation and thickening of pulmonary arterial vessel wall due to mechanical responses to thinner medial smooth muscle cell (SMC) layer and pulmonary hypoplasia (under development of alveoli). DS patients has decreased production of prostacycline and Nitrate, but elevated endothelin-1 and thromboxane. Perioperative periods, DS may develop post ICR PAH crisis, poorer response to nitric oxide (NO) inhalation, and prolonged PAH status.

For better management of DS patients, it is crucial to evaluate systemic complications with pediatric cardiologists, pulmonologists, neurologists, and adult cardiologists. At the cardiac catheterization, pulmonary arterial resistance is a key data for assessing the severity of PAH, and response to vasodilating agents for preventing postoperative PAH crisis, and for indication of intracardiac repair.

The advanced therapy with recently developed pulmonary vasodilating agents seems to be effective for DS patients. Operative risk is not so high even in DS patients except patients with severe AVSD compared to non-DS patients. Optimal timing and modalities for evaluation are essential.

要 旨

Down 症候群(DS)に伴う遺伝子異常は研究の途上であり、Alzheimer 病を基本とした神経系細胞の研究に比べ、*CRELD1* や *GATA4* 関連心奇形、肺動脈の組織変化に関連する経路の研究はやや乏しい感がある。基本的には、おおむね房室中隔欠損(AVSD)に伴う肺動脈性肺高血圧(pulmonary arterial hypertension: PAH)のリスクに関してはコンセンサスが得られているが、臨床医として適切な検査時期、多彩な PAH 増悪因子、そして治療介入時期の判断を間違わなければ、非 DS と同程度の手術成績が得られることに関しては全く同感である。特に呼吸器系の低形成は肺気腫に類似した組織像であり、肺血管壁の構築もストレスに対して肥厚しやすく、二次性または合併症 PAH への進展が懸念される。発見後 150 年、染色体異常確認後 50 年が過ぎたこの症候群についてはさらなる研究成果の臨床への応用が、DS 患者に多くの光を与えるであろう。

2012 年 9 月 3 日受付 別刷請求先: 〒143-8540 東京都大田区大森西 6-11-1

2012 年 10 月 26 日受理 東邦大学医療センター大森病院小児医療センター小児科 佐地 勉

緒 言

Down 症候群 (DS) は、1846 年セギン (Seguin) により発見されていたが、1866 年英国の眼科医ジョン・ラングドン・ハイドン・ダウン (Dr. John Langdon Hydon Down) が『白痴の民族学的分類に関する考察』でその存在を論文発表 (学会発表は 1862 年) し (Fig. 1), 顔貌が蒙古人種に似ていたため Mongolism と呼ばれたことがあった。1959 年、フランス人のジェローム・レジュン (Jerome Lejeune) によって、「21 番染色体がトリソミーを形成している」ことが発見された。その後 1965 年に WHO によって「Down syndrome (ダウン症候群)」を正式な名称とすることが決定された。

DS には、高率に肺動脈性肺高血圧 (pulmonary arterial hypertension : PAH) が合併する。一方、体血管では動脈硬化の合併が少ないことは興味深い^{1,2)}。また Alzheimer 病の発症リスクが高く、白血病は約 20 倍の発症リスクがあるが、逆に固形腫瘍や乳がんの発症は少ないといった不一致がある。

DS の頻度

最近の報告では、おおむね出生 670 ~ 700 人 (319 ~ 1,000 人) に 1 人³⁾の割合で発見される。人種差はない。合併する先天性心疾患 (congenital heart disease : CHD) の頻度はおおむね 40% 前後で、一部では 50% 近いとする報告もある⁴⁾。合併 CHD は、房室中隔欠損 (AVSD) : ~ 60%, VSD : ~ 20%, ASD : 9%, T/F : 7%, であるが、不思議なことに右胸心や大血管転位 (TGA) 等の複雑な CHD はほとんど起こらない⁵⁾。

DS の合併症 : 発症のメカニズム

1. 房室中隔欠損 (AVSD)

DS の原因は 21 番染色体のトリソミー [Human Chromosome 21 (Hsa21)] であり、責任部位は 21q22.3 である。基本的には DS と房室弁形成には強い関連性があるとされている。AVSD の発症機序には、*CRELD1* (Cystein-rich Epidermal Growth Factor-like Domain 1) と *GATA4* 遺伝子の異常が確認されている⁶⁾。*CRELD1* は cysteine に富む上皮成長因子ドメイン 1 で、脳に普遍的に発現しており、新しいアドレナリン受容体結合タンパク質であると認識されている⁷⁾。全 DS の約 20% が AVSD を合併するが⁸⁾、DS においても *CRELD1* は AVSD の発生に強く関連している⁹⁾。この *CRELD1* は 3p-症候群の原因にも関連している。microRNA gene についても報告がある。実験的には多くの DS マウスモデルでヒト DS 同様の心奇形が発見されているが、恐らく 100 種類異常の遺伝子が心臓の発達過程に関与しているのではと考えられている¹⁰⁾。また、神経学的には *Mnb / DYRK1A* 遺伝子が注目されており、Alzheimer 病や endocytosis, また細胞内 signaling に関与し、ニューロンの伝達に影響し、学習能力障害の有力な疾患遺伝子とされている。

2. Pulmonary arterial hypertension (PAH)

DS では PAH に関連するさまざまな血管作動性物質の異常が報告されている。*Endothelin-1* (ET-1) 濃度や nitrate 濃度はいずれも上昇しているが、非 DS と差がない¹¹⁾。PAH を伴う DS では、血中の arginine と nitric oxide products (NOx) が低下し、逆に asymmetric

Fig. 1 John Langdon Hydon Down

dimethylarginine (ADMA)が上昇しており、これがNO産生を低下させているとの報告がある¹²⁾。

しかしDSのeNOS多型は正常人と差がない¹³⁾。一方、人工心肺離脱後も血中で上昇していたET-1の減少率が有意に悪く、正常に戻りにくく高値が長く続きやすいとされている¹⁴⁾。術後のPAHに対するNO吸入への反応も不良である¹⁵⁾。特発性肺動脈性肺高血圧 (idiopathic PAH: IPAH) では血中カテコラミン (epinephrin)濃度が高いが、DSでは低いとされており、不一致がみられる¹⁶⁾。

さらに左右短絡性CHDを伴うDSでは、prostacyclin (PGI₂)/thromboxane (TXB₂)比が有意に低く、PGI₂産生は減少しており、逆にTXB₂産生は有意に増加しているため、血小板凝集・細胞増殖・血管収縮の傾向にあり、PAHの進展を助長することが考えられる^{17, 18)}。

DS-PAHの病理

本来、DSでは同じサイズの欠損孔と比べても早期にPAHになりやすく、肺血管床への障害が強くなりやすい特徴があることが1970年代からささやかれていた。

Chiの1976年の論文¹⁹⁾は、著者が卒業後最初に目にしたDSとpulmonary vascular bed(血管床)の興味深い論文であり、個人的には印象に残る報告である。

日本におけるPAH病理の第一人者である八巻の永年の観察結果では、ventricular septal defect (VSD)を伴うDS (DS / VSD) ではindex of pulmonary vascular disease (IPVD)指数で2.2以下が手術適応であるが、非DS / VSDでは2.1以下が手術適応であると述べている²⁰⁾。肺血管抵抗 (PVR)なら8単位以上の場合、そして酸素負荷等の試験でも4単位以上である場合は、肺

生検で手術を決定すべきと述べている。一方、DSやtransposition of the great arteries (TGA)では中膜平滑筋細胞の発達不良があるため、肺動脈圧が上昇してもそれに対応するための中膜の肥厚が起こらず、その結果、早期に内膜肥厚が進展するのではないかと推論している²¹⁾。つまり、高い肺血管抵抗に呼応した中膜の肥厚反応が起こりにくいため、単位面積当たりのストレスが高くなり、いわゆるラプラスの定理も合わせて、その分内膜肥厚が早く進展する“八巻の理論”で説明可能と紹介されている。また、DSではwedge angiographyで肺動脈の分枝や毛細血管が少なく、蛇行も少ない所見が得られている²²⁾。

これに似た所見として、臨床で経験することとして、血管の細さが存在する。DSでは末梢血管も細く、特に指先の爪床毛細血管係蹄もvariationが多く特徴的である。そこでは加齢現象の促進がみられ、肺血管のみでなく体毛細血管にも異常がみられる²³⁾。

DS-PAHの臨床

DSでは新生児期よりPAHの状態が長く続く傾向があるため、左右短絡量が増加するまでの時期がやや遅れる。これは肺動脈絞扼術 (PAB)の時期を考える上で十分考慮する必要がある (Table 1)。DSの小児は、一般的に他のCHD症例に比し、欠損口の大きさや年齢に不釣り合いなPAHの合併率が高い²⁴⁾。すなわちPAHの発症頻度は高く^{25, 26)}、しかも早期に出現する²⁷⁾。特にAVSDにおいてはPAHの合併頻度が高く²⁸⁾、さらに左房圧や肺静脈血圧が高い場合と同様に、術後PAH crisisのリスクが高い²⁹⁾。

一方、PAHに関しては差がないとする結果も報告されている。すなわち、AVSDを伴うDSではPAHを

Table 1 Risk of pulmonary obstructive disease associated with specific congenital heart disease (modified from reference 24)

Anomaly	Risk
Truncus arteriosus	~100%
TGA with a VSD	High
A-V septal defects (Down)	High
Restrictive VSDs	3%
Successfully repaired VSDs	13~14%
Unrepaired VSDs	28%
Nonrestrictive VSDs	>50%
ASDs in general	≤10%
Repaired ASDs (adults)	12%
Unrepaired ASDs (adults)	34%

ASDs: atrial septal defects, TGA: transposition of the great arteries, VSDs: ventricular septal defects

来しやすいことは事実だが³⁰⁾、その血行動態、PAHの程度、肺血管抵抗(R_p)の程度、酸素に対する反応は、非DS群と変わらないという観察もなされている³¹⁾。

Eisenmenger 症候群においては、DSは全体の45%を占めており³²⁾、BNP値、6分間歩行テスト(6MWT)、腎機能と並んで独立したリスク予測因子として予後に影響することが推測されている³³⁾。DSにおける6分間歩行テストは、CHDの合併の有無に関わらず有意差がないことがあり、それはDSの年齢、女性である場合、低いIQが影響することが疑われている³⁴⁾。ASD・VSD・AVSD等を伴う成人CHDの中では、DSは約30%程度を占め、OR:2.9と死亡のリスクが高い³⁵⁾。

DS-PAHのPAH増悪因子 —特に呼吸器疾患に注目して—

DSには全身に多彩な合併症があり(Fig. 2)、そのうちの多くがPAHの増悪因子として密接に関連する⁵⁾。

CHDを合併したDSの6.9%は消化器系の合併症があり、1.8%は泌尿生殖器系の異常がある。アメリカ小児科学会からのDS年齢別健康管理スケジュール表(2001年)では、胎児期と2カ月以前の新生児期には全員心エコー検査を受けるよう指示されている³⁶⁾。

また、DSにはさまざまな呼吸器系の異常が合併する。まず基本的には肺低形成があり、肺胞の数が少なく個々の肺胞の拡大がある³⁷⁾。このため毛細血管の肺胞上の面積が少なくPAHとなりやすい。この原因としては胎内呼吸や羊水中の異常物質が疑われていた。この肺低形成と肺気腫様変化は、八巻らも指摘して

Fig. 2 Systemic Complications in Down Syndrome (modified from reference 6)

いる。すなわち間質の気腫、末梢気道の拡張、肺胞壁の低形成が認められ、弾性線維が通常の半分以下の所見が肺胞壁で観察されている³⁸⁾。そのほか、慢性の上気道閉塞、扁桃・アデノイド肥大、巨舌、舌根沈下、喉頭軟化症、睡眠時無呼吸症候群(SAS)³⁹⁾、mid-facial hypoplasia(鼻根部平低)、筋緊張低下、低換気、GERDや嚥下性肺炎の合併⁴⁰⁾、脆弱な ariepiglottic fold や食道気管瘻、肺血管の plexogenic arteriopathy⁴¹⁾がある。肺胞毛細血管異形成(alveolar capillary dysplasia)、高地での肺水腫発症の傾向⁴²⁾、Cheyne-Stokes 呼吸、一過性骨髄異常増殖(TAM)に伴う肺血栓塞栓⁴³⁾なども、低酸素、高炭酸ガス血症、肺胞低換気を介して PAH 発症に関連する。このため、呼吸障害を伴う DS では夜間の polysomnography 検査が必須であり、特に扁桃・アデノイド摘出後の SAS の改善不良や、肥満、顔面形態異常で上気道閉塞を来しやすい症例、神経疾患合併では要注意である⁴⁴⁾。そのほか、胃食道逆流現象(GER)に伴う下気道の慢性炎症と気管れん縮による PAH 増悪、門脈-肝内動脈瘻、門脈性肺高血圧の合併もある⁴⁵⁾。これらの肺合併症を有する症例は 1 歳以下でも強度の PAH を合併する可能性がある⁴⁶⁾。胸郭では第 12 肋骨の欠損や痕跡的低形成、胸骨柄の異常もみられる⁴⁷⁾。

さらに、DS は RS virus による細気管支炎のリスクと重症化のリスクが高く、また PAH を合併した DS は肺動脈による気道閉塞が元々あり、すでに肺胞の拡張が感染前から存在することから、十分な予防措置が必須である^{48, 49)}。RS virus 感染では、急性肺損傷(acute lung injury) / 急性呼吸促進症候群(acute respiratory distress syndrome)に至ることもある。これらの、呼吸器系異常は PAH の発症と増悪に影響する重要な因子であり、十分な小児科医としての臨床能力が要求される。

DS と新生児遷延性肺高血圧(PPHN)

DS では新生児遷延性肺高血圧(PPHN)の頻度も有意に高い(1.2 ~ 5.2%)⁵⁰⁻⁵²⁾。この原因には、eNOS, ACE, AT1 受容体や、一部では BMP2⁵³⁾が関与して

いる。最近、ミトコンドリアの carbamoyl-phosphate synthetase 1 (CPS1) 遺伝子多型が PPHN で報告されているが、この CPS1 の変異には、術後 PAH を起こしやすい特徴があるとの報告がある⁵⁴⁾。

DS は術後 PAH のリスク因子か？

短絡性疾患を合併する DS の心カテテル検査の結果では、酸素負荷に対する反応性は非 DS と差がなく、wedge angiography 造影上も有意差がなかったとの報告がある³¹⁾。開心術後のリスク／予後に関しては、非 DS とほとんど同じとする報告⁵⁵⁻⁵⁷⁾がある一方で、死亡率も低く、重症弁逆流の頻度も少ないが、感染のリスクは高率である⁵⁸⁾との見解もある。しかし Rastelli 分類 A 型の AVSD を合併する DS は、やはり乳児期に PAH のリスクが高く、1 歳以上でも PAH の合併率が有意に高いことはほぼ理解の得られていることだが、逆に結果は良いとする一部の報告もある⁵⁹⁾。一方 C 型は年齢に関係なく非 DS と PAH の程度に関しては、有意差はなかったという観察がある^{60, 61)}。一部の PAH 症例では、PAB に際して生検を行い、その後 two-stage の手術を計画したほうが組織学的改善も認められ、予後が良いとの成績がある⁶²⁾。

一方、VSD 術後の左心機能(LVSW / EDV)の回復遅延⁶³⁾や、NO 吸入の必要性が高いとする結果もある⁶⁴⁾。事実、抜管までの期間が長く⁶⁵⁾、ほかの PAH 合併症例と同じく抜管しにくい⁶⁶⁾という特徴は否めない。単心室を伴う DS では、房室弁逆流や PAH のために両方向性グレン手術(BCPS 手術)のリスクが高くなる⁶⁷⁾。DS 症例は心移植後の術後合併症の頻度が高く、また、移植後の拒絶反応抑制薬に関連する悪性腫瘍の発症(移植後リンパ球増殖性疾患:PTLD)の頻度が高いとされている⁶⁸⁾。さらに DS の術後では急性期以後に発症する房室ブロックの危険性も高い⁶⁹⁾。

Table 2 に、PAH の発症・進展に関与する因子を示した。

Table 2 Risk factors of developing PAH in Down syndrome

1. Congenital Heart Diseases (ADSD >> PDA > VSD > ASD)
2. Sleep Oapnea Syndrome
3. Emphysema after RSV Infections
4. Reccurent Lower Respiratory Infections
5. Low Birth Weight Baby
6. TAM
7. Factors associated with Hypoxia

PAH 治療薬への反応

エンドセリン受容体拮抗薬である bosentan は、DS-PAH でも非 DS-PAH でも、ほぼ同程度に有効である⁷⁰⁻⁷²⁾との意見が多い。一方、一部の報告では、6MWT や SF-36 (MOS 36 Item Short-Form Health Survey) の QOL が非 DS よりも改善が少なかったとの報告もある⁷³⁾。DS に伴う Eisenmenger 症候群に対してもいわゆる disease-targeting therapy が極めて有効である⁷⁴⁾。

【参考文献】

- 1) Patterson D, Costa AC: Down syndrome and genetics – a case of linked histories. *Nat Rev Genet* 2005; **6**: 137-147
- 2) Lott IT, Head E, Doran E, et al: Beta-amyloid, oxidative stress and down syndrome. *Curr Alzheimer Res* 2006; **3**: 521-528
- 3) Wiseman FK, Alford KA, Tybulewicz VLJ, et al: Down syndrome—recent progress and future prospects. *Hum Mol Genet* 2009; **18**(R1): R75-R83
- 4) Patterson D: Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet* 2009; **126**: 195-214
- 5) Neill CA, Zuckerman AL: Syndromes and congenital heart defects, in Nichols DG, Cameron DE, Greeley WJ, et al (ed): *Critical Heart Disease in Infants and Children*. Mosby, 1995, pp987-1012
- 6) Sarkozy A, Esposito G, Conti E, et al: *CRELD1* and *GATA4* gene analysis in patients with nonsyndromic atrioventricular canal defects. *Amer J Med Genet* 2005; **139A**: 236-238
- 7) Nishimune A, Suzuki F, Yoshiki H, et al: Identification of cysteine-rich epidermal growth factor-like domain 1alpha (*CRELD1*alpha) as a novel alpha1A-adrenoceptor-down-regulating protein and establishment of an alpha1A-adrenoceptor-expressing cell line. *J Pharmacol Sci* 2010; **113**: 169-181
- 8) Freeman SB, Bean LH, Allen EG, et al: Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 2008; **10**: 173-180
- 9) Maslen CL, Babcock D, Robinson SW, et al: *CRELD1* mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; **140**: 2501-2505
- 10) Moore CS: Postnatal lethality and cardiac anomalies in the Ts65Dn Down syndrome mouse model. *Mamm Genome* 2006; **17**: 1005-1012
- 11) Sungur M, Ocal B, Oguz D, et al: Plasma endothelin-1 and nitrate levels in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect-associated pulmonary hypertension: a comparison with non-Down's syndrome. *Eur J Pediatr* 2009; **186**: 593-597
- 12) Cua CL, Rogers LK, Chicoine LG, et al: Down syndrome patients with pulmonary hypertension have elevated plasma levels of asymmetric dimethylarginine. *Eur J Pediatr* 2011; **170**: 859-863
- 13) Cua CL, Cooke G, Taylor M, et al: Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms associated with abnormal nitric oxide production are not over-represented in children with Down syndrome. *Congenit Heart Dis* 2006; **1**: 169-174
- 14) Kogeyama K, Hashimoto S, Nakajima Y, et al: The change of plasma endothelin-1 levels before and after surgery with or without Down syndrome. *Paediatr Anaesth* 2007; **17**: 1071-1077
- 15) Cannon BC, Feltes TF, Fraley JK, et al: Nitric oxide in the evaluation of congenital heart disease with pulmonary hypertension: factors related to nitric oxide response. *Pediatr Cardiol* 2005; **26**: 565-569
- 16) Knirsch W, Eiselt M, Nurnberg J, et al: Pulmonary catecholamine levels and pulmonary hypertension in congenital heart disease. *Kardiol* 2002; **91**: 1035-1043
- 17) 橋口玲子: 先天性心疾患における肺高血圧へのプロスタノイドの関与—Thromboxane A2 と Prostaglandin I2 の検討. *日小児循環器会誌* 1991; **7**: 253-260
- 18) Fukushima H, Kosaka K, Sato K, et al: Mechanisms underlying early development of pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome: An imbalance in biosynthesis of thromboxane A2 and prostacyclin. *Am J Med Genet Part A* 2010; **152A**: 1919-1924
- 19) Chi TPL, Krovetz J: The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. *J Pediatr* 1975; **86**: 533-538
- 20) 八巻重雄: VSD, PDA の肺生検診断. 臨床家のための肺血管病変肺生検診断, 第1版, メディカルレビュー社, pp124-139
- 21) Yamaki S, Horiuchi T, Sekine Y: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in simple cardiac anomalies with the Down syndrome. *Am J Cardiol* 1983; **51**: 1502-1506
- 22) 藤山純一, 吉田芳郎, 尾形 寛, ほか: Pulmonary wedge angiography によるダウン症候群心疾患児の肺血管床の検討. *心臓* 1988; **20**: 823
- 23) 有村 章: ダウン症候群の爪床毛細血管の変化について. *脈管学* 1983; **23**: 43-48
- 24) Lopes AA: Pre-operative pulmonary hypertension in congenital heart disease and aspects of Eisenmenger's syndrome, In Beghetti M, Brast RJ, Berger RMF, et al (ed): *Pediatric Pulmonary Hypertension*. Elsevier 2011, Munich, 2011, pp187-207
- 25) Thieren M, Stijns-Cailteux M, Tremoureaux-Wattie M, et al: Congenital heart diseases and obstructive pulmonary vascular diseases in Down's syndrome. A propos of 142 children with trisomy 21. *Arch mal Coeur Vaiss* 1988; **81**: 655-661
- 26) Hasegawa N, Oshima M, Kawakami H, et al: Changes in pulmonary tissue of patients with congenital heart disease and Down syndrome: a morphological and histological study. *Acta*

- Paediatr Jp 1990; **32**: 60-66
- 27) Greenwood RD, Nadas AS: The clinical course of cardiac disease in Down's syndrome. *Pediatrics* 1976; **58**: 893-897
  - 28) Freedom RM, Yoo S-J, Coles J: Atrioventricular septal defects, In Freedom RM, Yoo SJ, Mikailian H, et al (ed): *The Natural and Modified History of Congenital Heart Disease*. Blackwell, 2004, pp44-55
  - 29) Adatia I, Beghetti M: Immediate postoperative care in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Cardiol Young* 2009; **19**(Suppl 1): 23-27
  - 30) Clapp S, Perry BL, Farooki Q, et al: Down's syndrome, complete atrioventricular canal, and pulmonary vascular obstructive disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; **100**: 115-121
  - 31) Vazque-Antona CA, Lomeli C, Buendia A, et al: Pulmonary hypertension in children with Down's syndrome and congenital heart disease. Is it really severe? *Arch Cardiol Mex* 2006; **76**: 16-27
  - 32) Van de Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al: The Belgian Eisenmenger syndrome registry: Implications for treatment strategies. *Acta Cardiol* 2009; **64**: 447-453
  - 33) Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Kempny A, et al: B-type natriuretic peptide concentrations in contemporary Eisenmenger syndrome patients: predictive value and response to disease targeting therapy. *Heart* 2012; **98**: 736-742
  - 34) Vis JC, Thoosen H, Duffles MG, et al: Six-minute walk test in patients with Down syndrome: validity and reproducibility. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; **90**: 1423-1429
  - 35) Rodriguez FH, Moodie DS, Parekh DR, et al: Outcomes of hospitalization in adults in the United States with atrial septal defect, ventricular septal defect, and atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2011; **108**: 290-293
  - 36) American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001; **107**: 442-449
  - 37) Cooney TP, Thurlbeck WM: Pulmonary hypoplasia in Down syndrome. *N Engl J Med* 1982; **307**: 1170-1173
  - 38) Yamaki S, Horiuchi T, Takahashi T: Pulmonary changes in congenital heart disease with Down's syndrome: their significance as a cause of postoperative respiratory failure. *Thorax* 1985; **40**: 380-386
  - 39) Shott SR, Amin R, Chini B, et al: Obstructive sleep apnea: should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head neck Surg* 2006; **132**: 432-436
  - 40) Javobs IN, Teague WG, Bland JW Jr: Pulmonary vascular complications of chronic airway obstruction in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; **123**: 700-704
  - 41) Hawkins A, Langton-Hewer S, Henderson J, et al: Management of pulmonary hypertension in Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2011; **170**: 915-921
  - 42) Durmowicz AG: pulmonary edem in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. *Pediatrics* 2001; **108**: 443-447
  - 43) Hoskote A, Chessells J, Pierce C: Transient abnormal myelopoiesis (TAM) causing multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2002; **28**: 758-762
  - 44) Aurora RN, ak RS, Karipott A, et al: Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep* 2011; **34**: 379-388
  - 45) Bogert JN, Potter DD, Crow S, et al: An unusual presentation of a congenital intrahepatic arterioportal fistula in an infant with Down syndrome. *J Pediatr Surg* 2011; **46**: 252-255
  - 46) Spicer RL: Cardiac disease in Down syndrome. *Pediatric Clinics of North America* 1984; **31**: 1331-1343
  - 47) Perloff JK: The chest x-ray in congenital heart disease. In Warnes CA (ed): *Adult Congenital Heart Disease*. Wiley-Blackwell, 2009, pp208-220
  - 48) Bloomers BL, van Furth AM, Weijerman ME, et al: Down syndrome: a novel risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis; a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007; **120**: e1076-1081
  - 49) achariah P, Ruttenber M, Simoes EAF, et al: Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: A population-based study. *J Pediatr* 2012; **160**: 827-831
  - 50) Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren, et al: Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; **169**: 1195-1199
  - 51) Cua CL, Blankenship A, North AL, et al: Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates. *Pediatr Cardiol* 2007; **28**: 250-254
  - 52) Shah PS, Hellmann J, Adatia I: Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension. *J Perinat Med* 2004; **32**: 168-170
  - 53) Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al: BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J* 2004; **24**: 371-374
  - 54) Canter JA, Summar ML, Smith HB, et al: Genetic variation in the mitochondrial enzyme carbamyl-phosphate synthase 1 predisposes children to increased pulmonary artery pressure following surgical repair of congenital heart defects : a validated genetic association study. *Mitochondrion* 2007; **7**: 204-210
  - 55) Baciewicz FA, Melvin WS, Basilius D, et al: Congenital heart disease in Down's syndrome: A decade of surgical experience. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; **37**: 369-371
  - 56) Reller MD, Morris CD: Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects? *J Pediatr* 1998; **132**: 738-741
  - 57) Michelion G, Marino B, Oricchio G, et al: Impact of DEL22q11, Trisomy 21, and other genetic syndromes on surgical outcome of cohort of conotruncal heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; **138**: 565-570

- 58) Malec E, Mrocek T, Pajak J, et al: Results of surgical treatment of congenital heart defects in children with Down's syndrome. *Pediatr Cardiol* 1999; **20**: 351-354
- 59) Formigari R, Di Donato RM, Gargiulo G, et al: Better surgical prognosis for patients with complete atrioventricular septal defect and Down's syndrome. *An Thorac Surg* 2004; **78**: 666-672
- 60) Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, et al: Pulmonary vascular disease in Down's Syndrome with complete atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 434-437
- 61) Vazquez-Antona CA, Lomeli C, Buendia A, et al: Pulmonary hypertension in children with Down's syndrome and congenital heart disease. Is it really more severe? *Arch Cardiol Mex* 2006; **76**: 16-27
- 62) Ohashi N, Matsushima M, Maeda M, et al: Two-stage procedure for pulmonary vascular obstructive disease in Down syndrome with congenital heart disease. *Circ J* 2006; **70**: 1446-1450
- 63) Kawai T, Wada Y, Enmoto T, et al: Comparison of hemodynamic data before and after corrective surgery for Down's syndrome and ventricular septal defect. *Heart Vessels* 1995; **10**: 154-157
- 64) Turanlahti MI, Iitinen PO, Pesonen EJ: Preoperative and postoperative response to inhaled nitric oxide. *Scand Cardiovasc J* 2000; **4**: 46-52
- 65) Ip P, Chiu CS, Cheung YF: Risk factors prolonging ventilation in young children after cardiac surgery: Impact of noninfectious pulmonary complications. *Pediatr Crit Care Med* 2002; **3**: 269-274
- 66) Harrison AM, Cox AC, Davis, et al: Failed extubation after cardiac surgery in young children: Prevalence, pathogenesis, and risk factors. *Pediatr Crit Care Med* 2002; **3**: 148-152
- 67) Wada N, Takahashi Y, Ando M, et al: Single ventricle repair in children with Down's syndrome. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008; **56**: 104-108
- 68) Leonard H, Eastham K, Dark J: Heart and Lung transplantation in Down's syndrome. *BMJ* 2000; **320**: 816-817
- 69) Banks MA, Jenson J, Kugler JD: Late development of atrioventricular block after congenital heart surgery in Down syndrome. *Am J Cardiol* 2001; **88**: A7, 86-89
- 70) Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, et al: Down patients with Eisenmenger syndrome: is bosentan treatment an option? *Int J Cardiol* 2009; **134**: 378-383
- 71) Kermeen FD, Franks C, O'Brien K, et al: Endothelin receptor antagonists are an effective long term treatment option in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with or without trisomy 21. *Heart Lung Circ* 2010; **19**: 595-600
- 72) D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al: Therapy for pulmonary hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol* 2011 [Epub ahead of print]
- 73) Duffels MGJ, Vis JC, van Loon RLE, et al: Effect of Bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 1309-1315
- 74) Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Dimopoulos K, et al: Disease targeting therapies in patients with Eisenmenger syndrome: response to treatment and long-term efficacy. *Int J Cardiol* 2012 [Epub ahead of print]