

## Patologia tkanki płucnej u pacjentów z zespołem Downa (DS) i ubytkiem przedsionkowo-komorowym (AVSD) po zakończeniu krążenia pozaustrojowego (doniesienie wstępne)



Lung pathology following cardiopulmonary by-pass in patients with Down syndrome (DS) associated with atrioventricular septal defect (AVSD) (preliminary report)

Witold D. Pietrzykowski<sup>1</sup>, Krzysztof Zieliński<sup>2</sup>, Piotr Siermontowski<sup>2</sup>, Maciej Moll<sup>1</sup>, Jadwiga A. Moll<sup>3</sup>, Jacek J. Moll<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Kardiologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

<sup>2</sup>Zakład Patomorfologii i Cytopatologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego, Łódź

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki, Łódź

Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2006; 3 (1): 45–49

### Streszczenie

Mimo postępu krążenie pozaustrojowe (CPB) wywiera nadal niekorzystny wpływ na płuca. Korekcja chirurgiczna ubytku przedsionkowo-komorowego (AVSD) wiąże się z pooperacyjną poprawą podatności płuc i wydolności oddechowej pacjentów, jednak wczesna pooperacyjna ekstubacja pacjentów z AVSD i zespołem Downa (DS) nie zawsze jest możliwa.

Celem pracy jest określenie u pacjentów z DS stanu tkanki płucnej bezpośrednio po zakończeniu CPB oraz wyodrębnienie cech jej budowy w zespole Downa.

Badaniami objęto kolejnych 5 pacjentów z AVSD (3 z DS i 2 bez DS – non-DS) w wieku 3–7 mies. Biopsji płuca dokonywano śródoperacyjnie, bezpośrednio po zakończeniu CPB. Analizowano 25 pól mikroskopu świetlnego wybranych losowo, po 5 od każdego pacjenta. Zastosowano test t-Studenta i median (poziom istotności  $p < 0,05$ ). Po zakończeniu CPB w zespole Downa większy jest zakres krwinkotoków do podścieliska. Ponadto występuje mniejsza liczba pęcherzyków, mniejsza liczba pęcherzyków stycznych z jednym pęcherzykiem i słabszy rozwój podścieliska. Całość może sugerować pewien rodzaj niedorozwoju tkanki płucnej.

**Słowa kluczowe:** krążenie pozaustrojowe, patologia płuc, uszkodzenie niedokrwienne i reperfuzyjne, zespół Downa.

### Abstract

In spite of progress, cardiopulmonary by-pass (CPB) still has a deteriorative effect on the lung. Surgical correction of AVSD improves compliance and respiratory function. However early extubation post operation, especially in patients with DS and AVSD is sometimes impossible. The aim of this study was to determine whether pulmonary tissue in these patients had any lesions as the subject of CPB or any structural abnormalities.

Consecutive five patients (aged 3 to 7 months): three with AVSD and DS and two non-DS with AVSD were operated on. Pulmonary biopsies were taken immediately after completing CPB. Analysis was done in 25 randomly chosen microscopic fields. Student and medians tests were used and  $p < 0,05$ . Patients with DS demonstrated after CPB much more severe intra-parenchymal haemorrhagiae, decreased general alveolar number, decreased number of alveoli adjoining to one alveolus and reduced whole parenchymal development, which may suggest a kind of pulmonary tissue hypoplasia.

**Key words:** cardiopulmonary by-pass, lung pathology, ischemia and reperfusion injury, Down syndrome.

### Wstęp

Pomimo stałego postępu krążenie pozaustrojowe (CPB) wywiera nadal niekorzystny wpływ na płuca. Korekcja chirurgiczna ubytku przedsionkowo-komorowego (AVSD) wiąże się z pooperacyjną poprawą podatności płuc i wydolności od-

dechowej pacjentów [1], jednak wczesna pooperacyjna ekstubacja pacjentów z zespołem Downa (DS) nie zawsze jest możliwa [2, 3]. Jak wynika z piśmiennictwa, niedokrwienie i reperfuzyja płuc podczas operacji kardiologicznych wywołują udar tkanki płucnej [4, 5]. Dochodzi do niego na sku-

**Adres do korespondencji:** dr med. Witold D. Pietrzykowski, Klinika Kardiologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281, 93-338 Łódź, tel./faks +48 42 271 20 12, e-mail: w.pietrzykowski@wp.pl

tek odkładania się czynnych postaci granulocytów obojętno-chłonnych w sieci mikrokrążenia płucnego i miejscowych reakcji zapalnych [6–8]. Podobny obraz zmian histopatologicznych w płucach dostrzega się także po niedokrwieniu i reper-fuzji innych narządów (jelit i dolnej połowy ciała) [7, 8].

## Cel

Celem pracy jest określenie, czy u badanych pacjentów z DS dochodzi do zmian czynnościowych tkanki płucnej bezpośrednio po zakończeniu CPB i czy istnieją odrębne cechy budowy tej tkanki w zespole Downa.

## Materiał i metody

Dane pacjentów zamieszczono w tab. I. Trzech kolejnych pacjentów z DS w wieku 4 i 5 mies. i dwóch kolejnych pacjentów bez tego zespołu (non-DS) w wieku 3 i 7 mies. w 1996 r. było poddanych korekcji AVSD (postaci całkowitej). Biopsji płuca dokonywano śródoperacyjnie w ciągu kilku minut po zakończeniu CPB. Na podstawie oceny histologicznej tkanki płucnej wyliczono wskaźniki histomorfometryczne (tab. II). Badania uzyskały zgodę Terenowej Komisji Bioetycznej (24.11.1994 r.).

### Znieczulenie, wentylacja, krążenie pozaustrojowe, biopsja chirurgiczna płuca

Niektóre wartości parametrów CPB i wartości pomiarów śródoperacyjnych ciśnienia krwi w tętnicy płucnej zamieszczono w tab. I. Znieczulenie ogólne do operacji przeprowadzono za pomocą fentanylu, pankuronium, diazepanu i midazolamu. Pacjenci po zaintubowaniu byli mechanicznie wentylowani w trybie objętościowym mieszanią O<sub>2</sub>

i powietrza (od 1,7 do 2,9 l/min). Po otwarciu klatki piersiowej i worka osierdziowego oraz po podaniu dożylnym siarczanu heparyny (3 mg/kg) kaniulowano aortę wstępującą i obie żyły główne. Stosowano zestaw do CPB, który działał w układzie zamkniętym i składał się z pomp rolkowych (aparatus Jostra HL 20), oksygatora membranowego (Dideco), filtra tętniczego, zbiorników krwi oraz poliwinylowych drenów łączących. Wypełniano go wstępnie koncentratem czerwonych krwinek (ok. 250 ml), roztworem wieloelektrolitowym, 20% roztworem albumin (50–100 ml), mannitolem (2,5 ml/kg masy ciała), 8,4% wodorowęglanami (5 ml) i siarczanem heparyny (15 mg). Do takiego wypełnienia wstępnego dodawano antybiotyki.

Po rozpoczęciu CPB pacjentów ochładzano, w układzie krążenia utrzymywano wymagany przepływ perfuzyjny (2,4–2,7 l/min/m<sup>2</sup>), a w drogach oddechowych dodatkowo ciśnienie późnowydechowe (2–5 cm H<sub>2</sub>O). W celu zatrzymania pracy serca do opuszki aorty podawano zimną krwistą kardioplegine (zawierającą 20 mEq K<sup>+</sup> w 100 ml), którą stosowano także okresowo podczas operacji wewnątrzsercowej. Po wykonaniu korekcji, odpowietrzeniu serca i odkleszczeniu aorty odsysano wydzielinę z dróg oddechowych, rozprężano płuca i przywracano wentylację mechaniczną (jak przed operacją). Biopsję chirurgiczną wykonywano skalpelem ze śródpiersiowej krawędzi górnego płata prawego płuca po podaniu protaminy (3 mg/kg). Wycinek tkanki płucnej o objętości ok. 1 cm<sup>3</sup> wyjmowano na igle (unikając uszkodzenia) i umieszczano w 10-% roztworze formaliny. Płuco w miejscu pobrania szczelnie zaszycano.

### Analiza histomorfometryczna

Preparaty grubości 5 µm były barwione hematoksyliną i eozyną oraz fuksyną i zielenią metylową. Przy użyciu komputernego analizatora obrazu (K-300/Zeiss), sprzężonego z mikroskopem świetlnym oceniano losowo 25 pól, po 5 od każdego pacjenta z DS (I grupa preparatów) i po 5 od każdego pacjenta non-DS (II grupa preparatów).

Stosowano komputerowy program autorski. Bardziej szczegółowe zasady jego działania, sposób aktywizacji i przetwarzania obrazów barwnych podano w innych opracowaniach [9–11]. Program wyznaczał i wyliczał w sposób automatyczny (z możliwością interaktywnej korekcji) profile naczyń krwionośnych, profile pęcherzyków płucnych, profile zrębu płuca i linię szkieletową zrębu, czyli *exoskeleton*. Obraz mikroskopowy był wielkości 26 569 µm<sup>2</sup> do oceny ukrwienia i unaczynienia oraz 178 929 µm<sup>2</sup> do oceny struktury tkanki płucnej. W oparciu o zebrane dane program wyliczał surowe i złożone wskaźniki analityczne, w sumie 15 różnych parametrów tkanki płucnej (tab. II). Do porównywania danych pomiędzy I i II grupą preparatów stosowano test t-Studenta dla danych niezależnych lub test median (w zależności od wyniku testu wariancji F-Snedecora). Istotność statystyczną ustalono na poziomie p<0,05.

## Wyniki

Wyniki zostały przedstawione w tab. II. Spośród 15 wskaźników badanych w dwóch grupach preparatów w 4

Tab. I. Dane pacjentów, wielkości niektórych parametrów CPB i wielkości pomiarów śródoperacyjnych ciśnienia krwi w tętnicy płucnej

Pacjent	nr 1	nr 2	nr 3	nr 4	nr 5
wiek (miesiące)	4	5	5	3	7
płeć	M	M	M	F	F
zespół Downa	tak	tak	tak	nie	nie
masa (kg)	6,2	5,0	3,7	4,0	6,0
długość (cm)	62	62	56	48	68
Htc CPB (%)	25	29	29	22	27
temp. CPB (°C)	24	26	23	28	32
Oxygenator Dideco:	701	701	901	Liliput	701
CPB (min)	115	80	82	75	66
AoX (min)	71	48	44	42	34
Preop. PAP i AoP (sys/dias mmHg)	53/23 69/37	38/15 71/45	52/21 74/37	42/22 104/67	37/26 86/54
Post. PAP i AoP (sys/dias mmHg)	39/36 83/38	25/14 107/78	35/18 101/42	24/14 75/40	25/18 92/61

wykazano istotne różnice. Obszar wynacznienia krwinek czerwonych w polu widzenia mikroskopu (parametr 14) był istotnie większy w grupie pierwszej (77%) niż w drugiej (56%). Mały rozrzut wartości mediany, wartości najmniejszej i największej tego parametru u pacjentów z DS wskazuje na jednolicie zwiększony u nich zakres krwinkotoków. W pierwszej grupie preparatów, w porównaniu z drugą, obserwowano mniejsze wartości dwóch innych współczynników opisujących morfologię końcowych dróg oddechowych (parametry 1 i 2). Liczba pęcherzyków płucnych w polu widzenia wyniosła odpowiednio 7,7 i 14, a liczba pęcherzyków płucnych sąsiadujących z jednym z pęcherzyków odpowiednio 3,8 i 4,7. Wielkość procentowego udziału podścieliska w badanym polu (parametr 11) była także istotnie mniejsza w pierwszej grupie preparatów niż w drugiej (31 wobec 40%).

Jedenaście pozostałych parametrów nie różniło się istotnie pomiędzy grupami preparatów ( $p > 0,05$ ) (tab. II). Były to parametry struktury pęcherzyków płucnych (3, 4 i 5), wewnątrzgronkowych naczyń krwionośnych (6–10) i inne pozostałe (12, 13 i 15). W żadnym z ocenianych preparatów nie wykazano cech przerostu ściany wewnątrzgronkowych naczyń krwionośnych (czyli nie stwierdzono morfologicznych cech nadciśnienia płucnego).

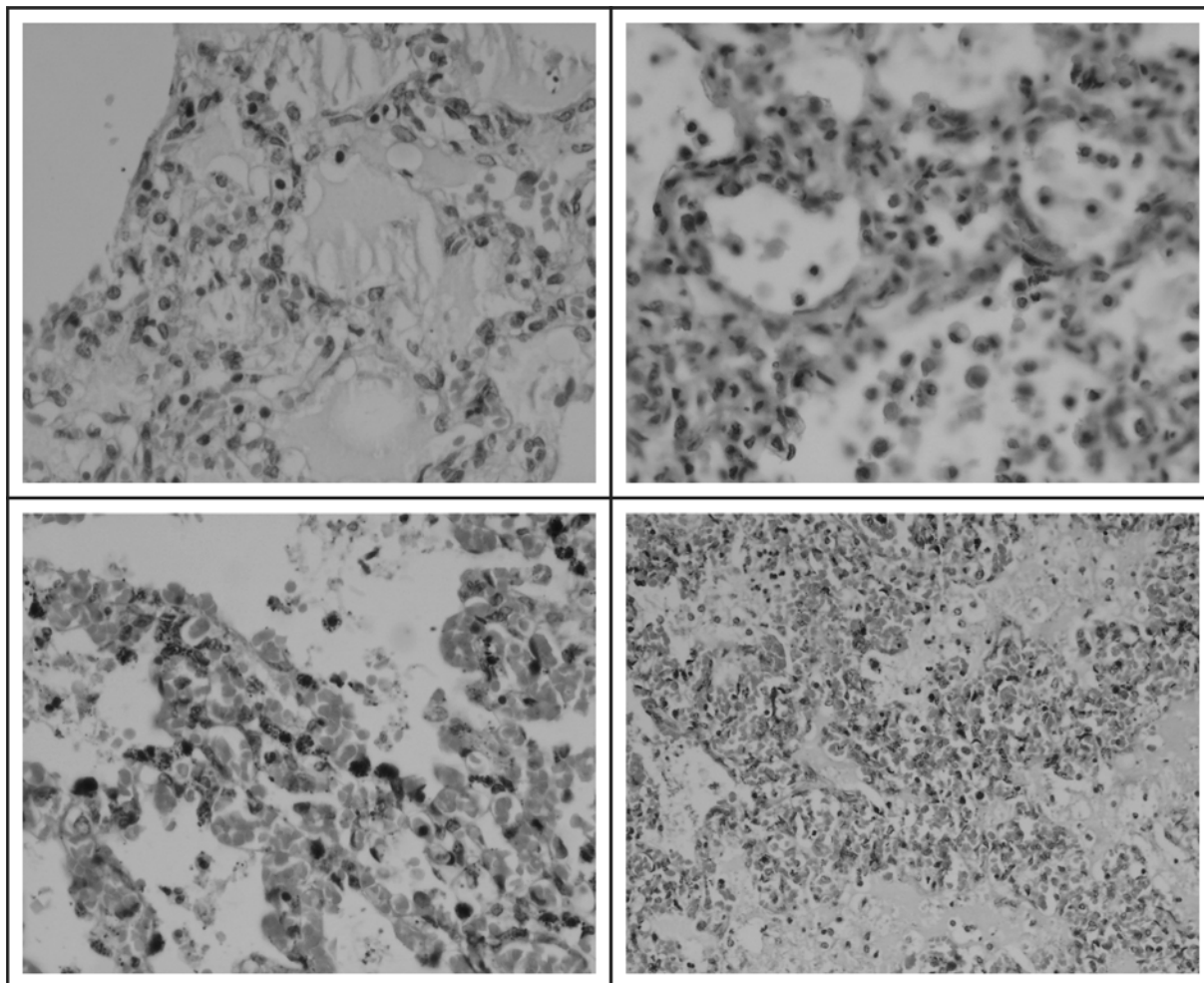
## Dyskusja

### *Dyskusja zagadnień związanych z płucną patologią CPB*

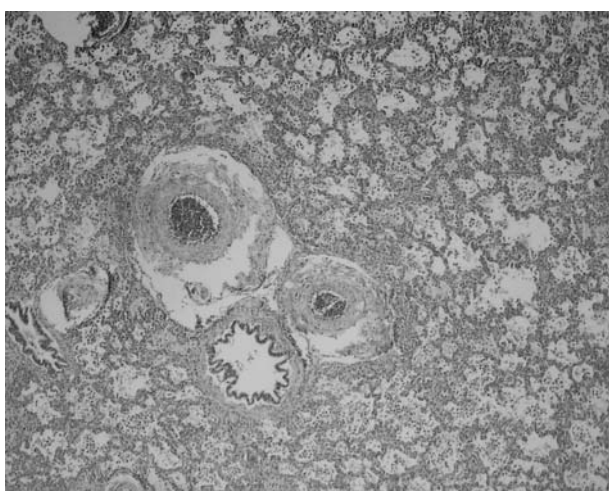
Dokładny obraz płuca poperfuzyjnego w mikroskopie świetlnym i elektronowym podali Asada i Yamaguchi w 1971 r. [12]. Analizowali materiał pobierany śródoperacyj-

**Tab.II.** Wartości średnie i odchylenia standardowe (w nawiasach) histoparametrów tkanki płucnej w grupach preparatów: I – od pacjentów z AVSD i DS i II – od pacjentów z AVSD i non-DS. Istotność statystyczna (p) różnic wartości średnich

Lp	Wskaźnik	Grupa I	Grupa II	Istotność różnic wartości średnich
1	liczba pęcherzyków płucnych w polu widzenia	7,7 (4,62)	14,0 (3,53)	$p < 0,01$
2	liczba sąsiadów dla jednego pęcherzyka płucnego	3,77 (1,007)	4,69 (0,51)	$p < 0,05$
3	średnica pęcherzyka płucnego ( $\mu\text{m}$ )	52,09 (12,89)	52,92 (12,94)	$p > 0,05$
4	obwód pęcherzyka płucnego ( $\mu\text{m}$ )	226,73 (35,08)	245,33 (60,63)	$p > 0,05$
5	pole pęcherzyka płucnego ( $\mu\text{m}^2$ )	3 352,45 (1 537,49)	3 831,18 (1 556,68)	$p > 0,05$
6	liczba profili naczyń w polu widzenia	5,7 (6,9)	5,8 (3,7)	$p > 0,05$
7	średnica światła naczyniowego ( $\mu\text{m}$ )	7,836 (7,61)	5,53 (0,93)	$p > 0,05$
8	obwód koła wpisanego w profil naczyniowy ( $\mu\text{m}$ ) VESDCIRC	9,018 (8,27)	6,95 (1,90)	$p > 0,05$
9	sumaryczne pole zajmowane przez światło naczyń w polu widzenia ( $\mu\text{m}^2$ )	159,2 (370,2)	47,95 (31,91)	$p > 0,05$
10	udział pola naczyniowego w zrębie płucnym (%), czyli unaczynienie	6,16 (10,69)	3,49 (3,47)	$p > 0,05$
11	udział zrębu tkanki płucnej (%)	31,08 (9,55)	40,09 (7,36)	$p < 0,05$
12	współczynnik grubości przegród pęcherzykowych	0,036 (0,005)	0,033 (0,006)	$p > 0,05$
13	udział krwinek czerwonych w podścielisku (%), czyli ukrwienie	6,16 (7,35)	3,25 (1,49)	$p > 0,05$
14	pozanaczyniowe obszary wylewów krwi do podścieliska (%)	76,82 (16,01)	56,20 (25,31)	$p < 0,05$
15	wskaźnik obszaru wymiany pomiędzy krwią a podścieliskiem	0,016 (0,012)	0,017 (0,014)	$p > 0,05$



Ryc. 1. Obrazy histologiczne rozmaicie nasilonych zmian krwotocznych w płucach u badanych chorych (H+E, pow. 400–600 x)



Ryc. 2. Obraz histologiczny płuca niemowlęcia z ubytkiem przedsionkowo-komorowym pobranego śródoperacyjnie (H+E, pow. 100 x)

nie od dorosłych pacjentów poddawanych korekcji nabytych wad serca z użyciem CPB. Wyszczególnili następujące cechy płuca poperfuzyjnego: obrzęk podścieliska, wylewy krwawe wokół naczyń krwionośnych, poszerzenie płynowe przegród

międzypęcherzykowych i obecność wodniczek w komórkach pęcherzyków płucnych i komórkach śródbłotka. Z kolei w oparciu o dane zebrane od dorosłych pacjentów operowanych z powodu schorzeń aorty, ale bez użycia CPB, stwierdzono zwiększoną przepuszczalność naczyń mikrokrążenia płucnego, prowadzącą do obrzęku podścieliska płucnego i obrzęku pęcherzykowo-komórkowego [13]. Zdaniem autorów, zmiany te są wtórne do okresowego niedokrwienia narządów dolnej połowy ciała podczas zakleszczenia aorty i ich reperfuzji po wykonaniu operacji naczyniowej. Zwiększona przepuszczalność mikrokrążenia płucnego, zdaniem autorów, wynika z odkładania się w nim czynnych postaci granulocytów obojętnochłonnych i wywoływania miejscowych reakcji zapalnych. Zwiększonej przepuszczalności ulegają zarówno substancje białkowe, jak i upostaciowane elementy krwi, takie jak krwinki czerwone. W naszej pracy krwinkotoki do podścieliska płucnego występowały we wszystkich ocenianych preparatach, były jednak znacząco większe w zespole Downa (ryc. 1).

W pracy doświadczalnej na szczurach [7] stwierdzono, że w wyniku niedokrwienia i reperfuzji jelit czynne postaci granulocytów obojętnochłonnych odkładają się przede wszystkim w takich narządach, jak płuca i wątroba. Zmiany

płucne w mikroskopie świetlnym i elektronowym obejmują obrzęk podścieliska, wylewy krwawe do podścieliska, odkładanie się w nim włókniaka, a także obrzęk pęcherzykowo-komórkowy. W całości także przypominają obraz płuca poperfuzyjnego [12]. Nieswoista reakcja obrzękowa pęcherzyków płucnych była obecna również w preparatach ocenianych przez autorów niniejszej pracy. Występowała powszechnie, nawet w tych przypadkach i obszarach, w których nasilenie krwinkotoków było małe (ryc. 2.).

### **Dyskusja zagadnień związanych z odmiennością budowy tkanki płucnej w zespole Downa**

W zespole Downa występuje wiele odmienności budowy tkanki płucnej, które opisali w 1982 r. Cooney i Thurlbeck [14]. Ogólne ograniczenie liczebności pęcherzyków płucnych w tym zespole (o 45%) dotyczy zarówno dzieci z wadami serca, jak i bez nich. W naszym materiale takie ograniczenie liczebności występowało u pacjentów z DS i AVSD (parametr 1, tab. II). Zdaniem wspomnianych autorów, w zespole Downa zmianie ulega rysunek histotopograficzny pęcherzyków płucnych tak, że przewód pęcherzykowy łączy się z mniejszą liczbą pęcherzyków. W niniejszej pracy zanotowano zbieżne spostrzeżenie, wynikające z analizy parametru 2 (tab. II). Z kolei obwód pęcherzyka płucnego (parametr 4, tab. II) był zbliżony w obu pracach, w cytowanym doniesieniu wynosił od 241–269 µm.

Cooney i Thurlbeck [14] w zespole Downa stwierdzili mniejszą niż w naszej ocenie (o 1/6) ilość podścieliska płucnego (parametr 11, tab. II). Badane przez nas wycinki (inaczej niż w omawianej pracy) były pobierane śródoperacyjnie, bezpośrednio po zakończeniu CPB. Powodowało to, że występowały określone morfologiczne zmiany czynnościowe, uniemożliwiające ilościowe porównywanie. Jeżeli jednak w naszym materiale oszacuje się ilość tkanki łącznej podścieliska pośrednio, przez odjęcie od pola bezpowietrznych struktur pola wylewów krwi i pola światła naczyń, to wyniesie ona w zespole Downa zaledwie 5,28% (w porównaniu z 16,26% w grupie pacjentów non-DS).

Cytowani autorzy [14] opisali u 2 pacjentów z DS (jednego w wieku 4 mies. i jednego w wieku 4 lat) z wrodzonymi wadami serca z przeciekiem lewo-prawym podwójną siatkę naczyń włosowatych, otaczającą pęcherzyki płucne. Z powodu wspomnianych, spostrzeganych przez nas zmian czynnościowych nie możemy odnieść się do tego opisu. Jednakże w naszym materiale ukrwienie podścieliska (parametr 13, tab. II) było wyraźnie większe w zespole Downa niż w grupie non-DS.

### **Wstępne wnioski**

1. Pacjenci z ubytkiem przedsionkowo-komorowym i zespołem Downa wykazują po korekcji ubytku przedsionkowo-komorowego i po zakończeniu krążenia pozaustrojowe-

go większy obszar krwinkotoków do podścieliska płucnego niż pacjenci bez tego zespołu operowani z powodu tej samej wady serca.

2. Taki zwiększony zakres wynacznienia krwinek czerwonych może sugerować udar niedokrwienno-reperfuzyjny płuc cięższego stopnia u pacjentów z pierwszej grupy w porównaniu z pacjentami z drugiej.
3. Utkanie histologiczne płuc u pacjentów z zespołem Downa charakteryzuje się mniejszą liczbą pęcherzyków płucnych (mniejszą *gęstością strukturalną*), słabiej rozwiniętym rysunkiem histotopograficznym pęcherzyków płucnych i mniej obfitym zrębem. Całość zmian strukturalnych może sugerować pewnego rodzaju niedorozwój tkanki płucnej.

*Praca została wygłoszona podczas XV World Congress of the World Society of Cardio-Thoracic Surgeons, 20.06.2005 r., Wilno.*

### **Piśmiennictwo**

1. Baraldi E, Filippone M, Milanese O, Magagnin G, Vencato F, Barbieri P, Pellegrino A, Zacchello F. Respiratory Mechanics in Infants and Young Children Before and After Repair of Left-to-Right Shunts. *Pediatr Res* 1993; 34: 329-33.
2. Woskowicz A, Moll J, Sysa A, Lipiec J, Jarosik P, Miłkowski J, Muszyński T. Leczenie kardiologiczne i prowadzenie pooperacyjne wrodzonych wad serca u dzieci z zespołem Downa. *Przeg Ped* 1993; Supl. 1: 229-35.
3. Twedell JS, Litwin SB, Berger S, Friedberg DZ, Thomas JP, Frommelt MA, Frommelt PC, Pelech AN, Lewis DA, Fedderly RT, Mussatto KA, Kessell MW. Twenty-year experience with repair of complete atrioventricular septal defects. *Ann Thorac Surg*. 1996; 62: 419-24.
4. Suzuki T, Fukuda T, Ito T, Inoue Y, Cho Y, Kashima I. Continuous Pulmonary Perfusion During Cardiopulmonary Bypass Prevents Lung Injury in Infants. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 602-6.
5. Suzuki T, Ito T, Kashima I, Teruya K, Fukuda T. Continuous perfusion of pulmonary arteries during total cardiopulmonary bypass favorably affects levels of circulating adhesion molecules and lung function. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 242-8.
6. Paśnik J, Arendarczyk J, Cywińska-Bernas A, Baj Z, Moll JA, Moll JJ, Sysa A, Zeman K. Zaburzenia równowagi cytokin zapalnych i przeciwzapalnych u dzieci z wrodzoną wadą serca w trakcie zabiegu kardiologicznego. *Kardiochir Torakochir Pol* 2004; 4: 185-92.
7. Turnage RH, Guice KS, Oldham KT. Pulmonary Microvascular Injury Following Intestinal Reperfusion. *New Horizons* 1994; 2: 463-75.
8. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Dabritz S, Koch D, Alzen G, Hornchen H, Messmer BJ, von Bernuth G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 687-97.
9. Zieliński KW. Zarys zasad histomorfometrii w badaniach patomorfologicznych. *Polish J Pathol* 1994; 45 (supl. 4): 1-94.
10. Zieliński KW, Strzelecki M. Komputerowa analiza obrazu biomedycznego. Wstęp do morfometrii i patologii ilościowej. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa, 2001.
11. Wagenvoort CA. Open lung biopsies in congenital heart disease for evaluation of pulmonary vascular disease: predictive value with regard to corrective operability. *Histopathology* 1985; 9: 417-36.
12. Asada S, Yamaguchi M. Fine Structural Change in the Lung following Cardiopulmonary Bypass. *Chest* 1971; 59: 478-83.
13. Raijmakers PG, Groeneveld AB, Rauwerda JA, Schneider AJ, Teule GJ, Hack CE, Thijs LG. Transient Increase in Interleukin-8 and Pulmonary Microvascular Permeability following Aortic Surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 698-705.
14. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 1982; 307: 1170-3.