

# Bolesti usne šupljine i orofacijalnog područja

---

**Gabrić Pandurić, Dragana**

Source / Izvornik: **Sindrom Down, 2009, 149 - 154**

**Book chapter / Poglavlje u knjizi**

Publication status / Verzija rada: **Published version / Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:815458>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-25**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine  
Repository](#)



Urednice

Vida Čulić  
Srđana Čulić

# **Sindrom Down**

Split, 2008.

SINDROM DOWN

Izdavači:

Udruga 21 za sindrom Down, Split  
Naklada Bošković, Split

Recenzenti:

prof. dr. sc. Jasminka Pavelić  
prof. dr. sc. Goran Dodig  
prof. dr. sc. Vjekoslav Krželj

Lektorica:

Ljiljana Lučin, prof.

Grafičko oblikovanje:

Ivan Mičić, graf. diz.

Tehnički suradnik:

Vladimir Marinić Kragić

Tisak:

Slobodna Dalmacija, Split

Naklada:

2000 primjeraka

Izdano potporom

Ministarstva znanosti,  
obrazovanja i športa  
Republike Hrvatske

© Sva prava pridržana. Ova je knjiga zaštićena autorskim pravima i ne smije se niti djelomično reproducirati, pohraniti u sustavu za reproduciranje, fotokopirati, niti prenositi u bilo kojem obliku i na bilo koji način bez pismenog dopuštenja autora i izdavača. Sve fotografije su vlasništvo autora.

## **Autori**

**DARKO ANTIČEVIĆ**, doc. dr. sc.,

specijalist ortopedije,

Klinički bolnički centar Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, Klinika za ortopediju, Zagreb

**INGEBORG BARIŠIĆ**, prof. dr. sc.,

specijalistica za dječje bolesti i subspecijalistica medicinske genetike,

Sveučilište u Zagrebu, Odjel medicinske genetike, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb

**SRĐANA ČULIĆ**, prim. doc. dr. sc.,

specijalistica za dječje bolesti i subspecijalistica dječje hematologije i onkologije,

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinika za dječje bolesti, Klinički odjel za dječju hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku, KBC Split

**VIDA ČULIĆ**, prim. doc. dr. sc.,

specijalistica za dječje bolesti i subspecijalistica medicinske genetike,

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinika za dječje bolesti, Klinički odjel za dječju hematologiju, onkologiju, imunologiju i medicinsku genetiku, KBC Split

**MARJAN ERCEG**, mr. sc.,

specijalist epidemiologije,

Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb

**DRAGANA GABRIĆ PANDURIĆ**, dr. stom.

Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb

**MATTHIAS J. GELB**, dr. med.,

specijalist za dječje bolesti,

član Znanstvenog odbora istraživačkog tima o trisomiji 21, Stuttgart, Njemačka

**NEIRA IVIĆ-PUIZINA**, doc. dr. sc.,

specijalistica za kožne bolesti,

Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinika za kožne bolesti, KBC Split

**KSENIJA KARAMAN**, prof. dr. sc.,  
specijalistica za očne bolesti,  
Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinika za očne bolesti, KBC Split

**DENI KARELOVIĆ**, doc. dr. sc.,  
specijalist ginekologije i opstetricije,  
Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinika za ženske bolesti i porode, KBC Split

**JADRANKA NOVAK**, mr. sc.,  
profesor psihologije i defektologije,  
voditeljica Međunarodnog projekta za sindrom Down, Beograd, Srbija

**BISERKA REŠIĆ**, doc. dr. sc.,  
specijalistica za dječje bolesti i subspecijalistica dječje neurologije,  
Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Klinika za dječje bolesti, Klinički odjel za dječju neurologiju i endokrinologiju, KBC Split

## Umjesto predgovora

(Povijesni osvrt)

Ljiljana Zergollern-Čupak, prof. emeritus Sveučilišta u Zagrebu

Napisati i izdati monografiju o najnovijim dostignućima dijagnostike, prognostike, liječenja, prevencije, kvalitete života, mogućim korištenjem suvremene tehnologije genetičkog inženjerstva primjenom genomike i proteomike u proučavanju nosilaca trisomije 21, nije jednostavno ni lako. Ne spomenuti pri tome one strpljive pregoce, koji su gotovo čitavo stoljeće (1866.-1958.) doprinosili znanstvenim spoznajama o pozitivnim i negativnim značajkama osoba sa sindromom Down (SD), ne bi bilo korektno. «Ne otkrivamo toplu vodu, nego samo nastavljamo započeto!» To su dobro znale savjesne liječnice i moje učenice - inicijatorke i urednice ove monografije o trisomiji 21, predloživši mi da napišem predgovor, zapravo povijesni osvrt na proučavanje SD u svijetu i u našoj zemlji. Nastavljajući i dopunjujući dosad objavljeno, pedijatrice prim. dr. sc. Vida Čulić i prim. doc. dr. sc. Srđana Čulić, pokazale su da poštuju rad i dostignuća svojih prethodnika - stručnjaka i znanstvenika, prihvaćajući maksimu «*historia est magistra vitae*»!

Uz iskustveno i znanstveno bogatstvo vrijednih informacija o suvremenim spoznajama vezanim za SD iznijetih u ovoj monografiji, svojim bih kratkim prikazom, kako napomenuh, željela upoznati čitatelje sa osnovnim povijesnim činjenicama o SD, pionirskim postignućima i dostignućima liječnika, psihologa, defektologa i drugih stručnjaka koji su nastojali doprinijeti boljem poznavanju psihosomatskih osobina - *vrijednosti i mana* - osoba sa SD, i time pomoći da život ovih ljudi bude približno jednak onom zdravih ljudi. Još u nedavnoj prošlosti, taj je život bio često težak, sveden na jedino osigurano im pravo, a to je «pravo da dišu».

U zadnjih 150-ak godina, otkada je ovaj klinički entitet postao dio stručnog i znanstvenog interesa, imali smo dvije faze u proučavanju SD.

Dok je medicinski interes za poznavanje osoba sa SD do polovice XX. stoljeća pripadao tzv. »precitogenetičkoj eri«, temeljenoj samo na promatranju i uočavanju psihofizičkih osobitosti djece sa SD, revolucionarnim razvojem znanosti i znanstvene tehnologije, enigma etiopatogeneze SD riješena je u drugoj polovici XX. stoljeća. Time je omogućena bolja dijagnostika, prognostika, konzervativno i operativno liječenje, što je bitno popravilo ne samo trajanje, nego i kvalitetu života osoba sa SD. Stoga je realno nadati se, zahvaljujući genetičkom inženjerstvu, još većem pomaku u liječenju SD, te potpunom približavanju genotipskom, a time i fenotipskom normaliziranju oboljele djece. Mada danas zvuči kao «*science fiction*» (SF), u suvremenoj znanosti, koja je bezgranično moćna i pozitivna, ali samo ako

je udružena s mudročću etična čovjeka-znanstvenika, ništa nije nemoguće! Mogućnost jako rane dijagnoze SD, već u fazi razvoja gamete, i kirurško uklanjanje suvišnog 21. kromosoma iz roditeljske (češće majčine, rjeđe očeve) gamete, možda u budućnosti neće biti nemoguće!? SF se, uz današnju tehnologiju, pretvara u zbilju brže nego li mislimo! Uzmimo samo primjer današnje uspješne mogućnosti liječenja mnogih malignoma ili, još nedavno nezamisliv, čovjekov let na Mjesec!

## Precitogenetička era

SD je u dječjoj patologiji najčešće prepoznatljiv uzrok umnoj zaostalosti, pa stoga interes za to stanje, svih onih koji se bave dječjim zdravljem, ne jenjava.

U literaturi se SD susreće pod različitim imenima: *idiotia furfuracea* (Seguin), *kretinismus furfuraceus* (Esquirol), *mongoloidna distrofija*, *mongoloidna idiotija*, *mongolizam*, *mongoloidizam* (Down, Schmid), *mongoloidna akromikrija* (Schiller), *kongenitalna akromikrija* (Benda), *Kalmack idiotia* (Fraser i Mitchell), *unfinished child*, *fetalizam* (Penrose) i *21-trisomija* (Miller) ili *tri-21* (Lejeune).

Iz pijeteta prema čovjeku koji je sav svoj život posvetio bolesnicima i sa željom da se ne povrijedi bolesnike sa SD imenicom »idiotija«, a niti narode mongolskoga podrijetla složenicom staroga naziva, jer je SD promjena koju susrećemo u svim državama svijeta, danas se najradije upotrebljava sintagma *Downov sindrom*, *trisomija 21* ili *samo tri-21*. Sa dva zadnja imena upozoravamo i na citogenetičku promjenu, koja objašnjava etiopatogenezu bolesti i daje preciznu i sigurnu dijagnozu ovoga stanja.

Dokaz da je SD postojao daleko prije nego li je medicinski uočen i opisan, i daleko prije nego li se znalo za genomsku promjenu – *tri-21*, jest arheološki nalaz lubanje djeteta u starom saksonskom grobu iz VIII. stoljeća koja je imala sve anatomske osobine SD (mikrokraniju, brahicefaliju, hipoplaziju orbita, prošireni sfenoidni kut). Poslije, krajem srednjeg i početkom novoga vijeka, na umjetničkim se djelima (dva portreta Madone slavnog slikara Andrea Mantegna-e koji je živio od 1431.-1506. godine) vide djeca s jezikom izvan usne šupljine, što je česti simptom SD. No, isplaženi jezik ne upućuje sa sigurnošću da su djeca uistinu bolovala od SD. Potvrda tomu je glasoviti admiral britanske flote, sir George Cockburn, kojega je čuveni engleski slikar J. Reynolds (1773. godine) prikazao s isplaženim jezikom na poznatoj slici «Lady Cockburn i njezina djeca». A sir George je bio čovjek sjajna uma, genijalac! Međutim, dojmljivi slikarski dokument da je SD već davno prisutan u čovječanstvu jest izgledom vremešna majka, koja u naručju drži dijete tipična izgleda za SD, *portret* načinjen po nizozemskom slikaru Jacobu Jordaensu (1593.-



1678.). Fraser i Mitchell su također dokumentirali SD, *fotografijama*, još daleke 1876. godine.

*Prvi pisani opis* SD načinio je liječnik Esquirol 1838. godine, a iscrpnu *kliničku sliku* psiholog Seguin 1846. godine u djelima «Pedagogija za slaboumne» i «Idiotija i njeno liječenje fiziološkim metodama». Seguin je tu djecu nazivao «ljepljivim kretenima», «furfuraceus kretenima» zbog njihove nježne, kao mlijeko bijele, suhe kože. Seguin ih smatra «nedovršenim ljudskim jedinkama» koje daju dojam nedonošenosti. Debelog jezika i usana, crvenih, ektopičnih spojnica, ta djeca su dobroćudna, mogu naučiti govoriti, čak su i brbljava, ali s nepravilnim izgovorom riječi. Usprkos svojoj lako uočljivoj mentalnoj retardaciji, mogu nagomilati praktične spoznaje potrebne za život u zajednici. Baveći se čitav život smetnjama u psihičkom razvoju djeteta, francuski (a kasnije, nakon bjekstva u Kanadu, kanadski), psiholog Seguin podijelio je mentalnu retardaciju na *gorštački oblik kretenizma* (danas vjerojatni hipotireoidizam), *nizinski oblik kretenizma* (danas vjerojatno sporadični kretenizam) i na *kretinismus furfuraceus*, koji je opisom najbliži SD.

Liječnik Langdon Down (1828.-1896.) napisao je 1866. godine djelo «Opažanja o etničkoj klasifikaciji idiota» («Observations on the ethnic classification of idiots»). U svom privatnom sanatoriju za umno zaostalu djecu nasljeđenom od oca liječnika, Down je među štíćenicima susreo oko 10% djece koja su međusobno sličila kao da su braća, pa je logično pretpostavio da je i njihovo stanje etiopatogenetski slično ili identično. Još daleke 1866. godine, Down je taj oblik slaboumnosti prvi odvojio od ostalih oblika, točno zamijetivši da je «mongolizam» ili «mongoloidizam» ili «mongoloidna idiotija», kako je Down nazivao SD, zapravo neobičan biološki fenomen koji zahtijeva posebno istraživanje, jer se ne uklapa u ostale oblike mentalne retardacije. Downova *etnička klasifikacija* sindroma izražena i imenima za to stanje, bila je u skladu sa znanošću toga vremena, tj. pod jakim utjecajem Darwinove teorije o evoluciji i podrijetlu vrsta.

Etnička teorija nije nikad postala popularnom, ali je ipak u nazivlju o SD dugo upotrebljavan pojam «mongoloid, mongolski, mongolizam». Premda je većina znanstvenika, posebno antropologa, tvrdila da osobe sa SD nemaju prave sličnosti s mongolskim narodima, Downov koncept reverzije na raniji fenotip čovjeka ipak su još dugo i odlučno podupirali neki znanstvenici. Jedan od njih, Chrookshank, još je 1924. godine smatrao SD ne samo regresijom prema primitivnom istočnjačkom tipu čovjeka, nego i prema čovjekolikom majmunu, zbog postojanja «*majmunske brazde*» na dlanu osobe sa SD, a koja se nalazi i na dlanu čovjekolikog majmuna. I očni nabor, tzv. *epicantus*, čest u osoba sa SD, smatran je izrazom regresije prema mongolskim narodima, zbog čega je u medicinsku nomenklaturu i uveden pojam «mongoloidna idiotija». Mongoli imaju nabor gornje vjeđe sličan, ali ne identičan

epikantusu djece sa SD. Njihov se nabor nalazi u dijelu gornje vjeđe, a nabor u djece sa SD je uz unutarnji očni kut.

Fraser i Mitchell su još 1876. godine opisali 62 djeteta sa SD nazvavši ih «Kalmack-idioti». Uočili su da tu djecu, nakon umjetnih prekida trudnoće, rađaju obično starije majke. Primijetili su da i djeca sa SD žive kraće zbog često prisutnih popratnih srčanih grešaka i slabijeg imuniteta (u doba kad još nije bilo preventivnog cijepljenja niti antibiotika). Obavljajući autopsiju djeteta sa SD, Fraser i Mitchell su prvi uočili siromašnu primitivnu arhitekturu mozga, osobito čeonog i sljepoočnog režnja.

W.W. Ireland je 1877. godine, u djelu «O idiotiji i imbecilnosti» («On idiocy and imbecility»), također iscrpno opisao klinički oblik SD. Petnaestak godina nakon Irelandova djela nije bilo važnijih radova o SD. Dok Jones 1890. godine proučava mozak djeteta sa SD, dotle Oliver 1891. godine upozorava na nenormalnost uške, a 1896. godine Smith uočava šaku osoba sa SD i hipoplastičnu srednju falangu petog prsta šake. Sir Archiblad Garrod, otac biokemijske genetike, otkriva 1898. godine učestalost srčanih grešaka u djece sa SD kao uzrok njihove rane smrtnosti. Thomson, a nešto kasnije i Smith (1900.) upozoravaju na fenotipsku sličnost SD s hipotiroidizmom. Sutherland (1899.) uočava siromaštvo mimike djece sa SD.

Za razliku od Engleza i Francuza, liječnici kontinentalnog dijela Europe započinju istraživanja SD znatno kasnije.

Prvi je bio Nijemac Neumann koji je 1899. godine, u Berlinskom liječničkom društvu, prikazao djecu sa SD. Tom se prikazu usprotivio veliki liječnički autoritet, patolog R. Virchow tvrdeći da je SD kao klinički entitet zapravo kongenitalni rahitis udružen sa sporadičnim kretenizmom, a ne novi sindrom.

Talijani objavljuju prve članke o SD tek 1903., a Rusi 1906. godine.

Američki liječnik Herrman opisao je SD 1905. godine, a radovi o toj kliničkoj slici u djece s drugih kontinenata (Azija, Afrika, Australija) objavljeni su još kasnije.

Od 1910.-1960. godine buja literatura uglavnom o kliničkim specifičnostima i psihofizičkim osobinama kao i prevalenciji djece sa SD diljem svijeta.

U Hrvatskoj je prvi puta, pod imenom *mongoloidna idiotija*, ovaj entitet spomenuo pedijatar Ivan Kohler na VII. skupštini Zbora liječnika Hrvatske, održanoj 30. rujna 1925. godine. Prikazao je četveromjesečno dijete sa SD. Prvi pisani rad o SD u nas objavljen je 1936. godine kada je pedijatrica Đurđa Mušić-Severova opisala dvojke od kojih je jedno dijete bilo normalno a drugo «mongoloidni idiot».

## Citogenetička era

U svom udžbeniku o očnim bolestima, nizozemski oftalmolog Waardenburg je, još 1932. godine, upozorio citologe da bolje gledaju citogenetičke preparate nekih bolesnika, jer misli da u patologiji čovjeka postoje i takve bolesti kojima je podrijetlo ne samo promjena jednog ili više gena, nego možda i veća promjena nasljedne mase, čitava kromosoma ili genoma. Waardenburg, naime, nije mogao vjerovati da jedan ili samo nekoliko gena mogu biti toliko polifeni (polifen - gen koji daje više osobina jedinki koja ga posjeduje) i načiniti toliko mnoštvo promjena na oku djeteta sa SD. Pretpostavljao je da je tridesetak često ponavljanih očnih anomalija, koje je uočio u svojih bolesnika, najvjerojatnije posljedica viška ili manjka većeg dijela nasljedne mase, dijela kromosoma koji nosi mnogo aktivnih gena, čitava kromosoma, čak i čitava genoma. Smatrao je da je u tom procesu vjerojatno poremećena *mejotska* (redukcijska) dioba kojom nastaju zametne stanice čovjeka, *gamete*. Promjena (tzv. *nerazdvajanje*) se češće događa u starijih majki.

Da podsjetim! Čovjek je biparentno biće, osoba s dva roditelja, pa stoga, da bi se pri začeću održala ravnoteža u prirodi, svaki roditelj oplodnjom daje polovicu nasljedna materijala koji se dobiva redukcijskom diobom, jedinstvenom i mogućom samo u jajniku žene i sjemeniku muškarca. Dok se ostale tjelesne (somske) stanice čovjeka dijele ravnomjerno, tako da iz jedne stanice-majke nastaju dvije jednake stanice-kćeri (ovo je način kojim zametak čovjeka raste), dotle redukcijskom diobom zametnih stanica, smještenih u spolnim žlijezdama, nastaju *oplodne ili zametne stanice-gamete*, koje nose polovični dio kromosomske mase, samo 23 kromosoma. Time se održava evolucijska ravnoteža genoma čovjeka ( $2 \times 23 = 46$ ).

Ne ulazeći u detalje redukcijske diobe, kojom nastaju zametne stanice žene i muškarca, vrijedno je napomenuti da tijekom te diobe mogu ponekad nastati i nepravilnosti, tzv. *mutacije*, i genske i kromosomske i genomske, i to i kvalitetne i kvantitetne. *Biparentnom* (spolnom) oplodnjom, spojem muške i ženske gamete, nastaje prva stanica (zigota) s potpunom nasljednom masom budućeg čovjeka sadržanom u 46 kromosoma. Od zigote se jednakom (ekvalnom) diobom, odnosno rastom, razvija *homo erectus*, *faber*, *homo sapiens*, *ludens* ili *homo novus*.

Ne samo Waardenburg, nego su i Bleyer (1934.), Penrose (1939.) i pedijatar Fanconi (1939.) upozoravali na moguću kromosomsku abnormalnost kao etiopatogenetski čimbenik razvoja SD. U Hrvatskoj je pedijatar profesor Ernest Mayerhofer (1939.) *pretpostavio neravnotežu genoma uvjetovanu majčinom dobi i namjernim pobačajima kao mogućim čimbenikom pri začeću ploda sa SD*.

Tehnologija dobivanja i ispitivanja kromosoma, omogućena *citogenetikom*

- znanošću koja se bavi proučavanjem nasljedne tvari u stanicama, nije bila dobra ni precizna sve do 1956. godine. Dogma čuvenog američkoga humanog genetičara Theophilus Shickel Paintera, postavljena još 1922. godine, da genom čovjeka čini 48 kromosoma, uz njegov nedodirljivi znanstveni autoritet, bila je uzrokom dugogodišnjoj zabludi da i osoba sa SD ima normalni kromosomski status. Trebalo je gotovo 30 godina (1922.-1956.) da se, tek nakon okrića dvojice mladih švedskih citogenetičara Joe Hin Tjioa i Alberta Levana 1956. godine, sruši ova znanstvena zabluda. Tjio i Levan su poboljšanom tehnologijom kultiviranja stanica embrija ustvrdili postojanje 46 kromosoma u genomu normalna čovjeka. Međutim, ipak se dogodilo da *jedna* «znanstvena» *Painterova zabluda*, odnosno neistina, *uzrokuje i drugu neistinu - zabludu* da i osobe sa SD imaju normalni broj kromosoma. Naime, Ursula Mittwoch, suradnica čuvenog engleskog populacijskog genetičara Lionel Penrose-a, dobila je zadatak, u okviru svog doktorata 1952. godine, da citogenetski ispita djecu sa SD. U to vrijeme, uz Painterov dogmatski stav o 48 kromosoma u svim somatskim stanicama čovjeka, a uz još uvijek primitivnu tehnologiju analize genoma čovjeka (ograničena mogućnost izbora tkiva-biopta za ispitivanje, mali broj ispitanika roditelja koji su spremni dati suglasnost umjesto svog djeteta, loša hranilišta, improvizirani termostat, primitivni mikroskop), citogenetička analiza biopta tkiva testisa pet dječaka sa SD nedostatno je uspjela. U siromašnim, rijetkim mejotskim metafazama, koje Mittwochova nalazi u stanicama kulture tkiva testisa, a koje su se uopće mogle analizirati, uvijek je nalazila «normalni», polovični broj kromosoma (24) !!! To je bio razlog njenog krivog zaključka da i osobe sa SD imaju u gametama 24, a u somatskim stanicama 48 kromosoma, «kao i sve normalne ljudske jedinke». Painterova dogma o postojanju 48 kromosoma u genomu čovjeka iz 1922. godine odvela je tako 1952. godine i Ursullu Mittwoch na krivu tvrdnju da SD nije etiološki objašnjiv kromosomskom abnormalnošću, kako je ispravno pretpostavio njen učitelj Penrose kad joj je dao taj znanstveni zadatak. Ginocentrično nastrojena, ja zaista žalim da ta pametna žena, Ursula Mittwoch, nije otkrila tako veliku istinu - da kromosomopatije postoje u ljudskoj patologiji !!!

Samo četiri godine kasnije, krajem 1958. godine, koristeći se poboljšanim uvjetima citogenetičke tehnike uvedene po Tjio-u i Levanu (1956.) (koji su se prvi hrabro usprotivili Painteru ustvrdivši da normalan čovjek ima u svim somatskim stanicama 46 kromosoma, što su potvrdili i ostali vodeći citogenetički laboratoriji u svijetu), francuski pedijatar Jerome Lejeune sa suradnicima ispituje kromosomski status devetero djece različita spola i podrijetla koja su imala SD. U sve te djece, Lejeune iz pripravka jezgara stanica dobivenih punkcijom koštane srži (jer metoda kultiviranja limfocita krvi i ispitivanja njihova kromosomskoga statusa još nije bila tehnološki moguća), otkriva višak jednog maloga kromosoma. Tako je broj kromo-

soma u ispitivane djece bio 47, znači abnormalni. Mladi Lejeune, bojeći se autoriteta starijih, najprije iznosi svoj rad u Montrealu 1958. godine, a tek onda, kad je njegov nalaz na svojim bolesnicima sa SD potvrdio i Frank Clarke Fraser (Toronto, 1958.), Jerome Lejeune predstavlja svoje otkriće pred francuskom Akademijom.

U Hrvatskoj su vrlo brzo nakon Lejeune-a i suradnika počela kromosomska ispitivanja djece sa SD. Pedijatrica Ljiljana Zergollern i endokrinolog Danilo Tepavčević već su u listopadu 1959. godine, znači, samo pola godine nakon Lejeune-a, uspjeli, pod vrlo primitivnim uvjetima (*camera obscura* umjesto fotomikroskopa), citogenetički ispitati kratkotrajnu kulturu stanica koštane srži i u staničnim jezgrama izbrojiti 47 kromosoma. Prvi usmeni prikaz citogenetički ispitane djece autori su iznijeli na Simpoziju pedijataru u Osijeku 1961. godine, a rad je objavljen 1962. godine (Jug. pedijatrija, br 2). Prvu doktorsku tezu naslova »Downov sindrom u svijetlu moderne citogenetike s posebnim osvrtom na djecu rođenu od mladih majki» obranila je Ljiljana Zergollern 1967. godine, a prva monografija u nas »Downov sindrom - iskustva i spoznaje» objavljena je 1998. godine (glavna urednica Lj. Zergollern sa suradnicima - defektolozima i psihopedagozima Centra za rehabilitaciju Zagreb).

Od 1968. godine pa nadalje, napisan je velik broj magisterija, doktorata ali i članaka u domaćim i svjetskim znanstvenim časopisima na temu SD. Za to su zaslužni naši znanstvenici i stručnjaci, prvenstveno liječnici pedijatri, od kojih ću spomenuti neke: Darko Antičević, Ingeborg Barišić, Davor Begović, Bojana Brajenović, Lukrecija Brečević, Nina Canki-Klain, Srđana Čulić, Vida Čulić, Željko Depeder, Vlasta Hitrec, Igor Medica, Ivo Ligutić, Dubravka Mužinić, ginekologinja Škreblin i drugi.

U eri suvremene, vrlo sofisticirane znanosti i tehnologije ne mogu a da posebno ne istaknem prilog naših znanstvenika rješavanju najsuptilnijih promjena vezanih uz SD i to kako na razini elektronske mikroskopije, tako i na razini precizne prenatalne ultrazvučne dijagnostike, ali i genomičkih istraživanja kromosoma 21 genetičkim inženjerstvom. Suvremena tehnologija omogućila je i našim znanstvenicima proučavanje rasta i razvoja (spontano) pobačenih embrija i fetusa sa SD, posebno njihovog središnjeg živčanog sustava (SŽS). Prof. Ivica Kostović sa suradnicima (Hrvatski institut za istraživanje mozga, Centar za istraživanje perinatalnog porijekla neuroloških i kognitivnih bolesti) bitno je doprinio poznavanju prenatalnog razvoja mozga plodova sa SD, posebno razvoju sinapsa u cerebralnom korteksu embrija. Zagrebački ginekolozi Bulić, Kurjak, Singer, Vujić i Podobnik napisali su vrijedne radove o ranim simptomima vidljivim na plodovima sa SD koji su uočljivi neagresivnim ultrazvučnim pregledom trudnice. Najsloženija istraživanja SD provodi prof. Dean Nižetić, nekadašnji zagrebački student medicine,

a danas svjetski poznati stručnjak za staničnu i molekulsku biologiju. Zajedno sa svojim suradnicima posvetio se proučavanju kromosomske aneuploidije i haploinsuficijencije te njihovom učinku na funkcije stanice, s posebnim osvrtom na vezu s fenotipskim osobitostima aneuploidije tipa SD. Višak inače normalnog trećeg kromosoma 21 u SD (što bi laiku predstavljalo dobitak za jedinku koja ga nosi!), *remeti homeostau proteina stanice* što pak uzrokuje nedovoljno jasne mehanizme i promjene u razvoju, posebno SŽS. I pored nejasnoća, model trisomije 21 može dati mnogo informacija o staničnoj proliferaciji, diferencijaciji, neurodegeneraciji, čak i zaštiti od malignoma. A prof. Nižetić je, kao vodeći znanstvenik u proučavanju leukemija vezanih za SD, pratio molekulske puteve i proteine izmijenjene u trisomiji 21. Zadnji «hit» u Nižetićevoj znanstvenoj aktivnosti jest istraživanje aneuploidije na modelu stanica miša u koje je pridodan 21. kromosom čovjeka. Ovaj model predstavlja veliki korak naprijed u savladavanju teškoća pri proučavanju aneuploidije tri-21, pa se nadamo da će zagrebački đak i diplomand u svojem budućem radu dati još mnogo priloga svjetskoj znanosti i riješiti bar djelomično problem hiper- i hipoaneuploidija, nerijetko prisutan i još neriješen, a važan problem humane patologije.

Na kraju, još nekoliko podataka vezanih uz SD.

Od 1968. godine nadalje, prateći zbivanja u svijetu i u našoj zemlji, mnogo je učinjeno na socijalizaciji i društvenoj asimilaciji osoba sa SD, među kojima je danas, zahvaljujući napretku kurativne medicine, i veliki broj adolescenata i odraslih, čak i onih blizu treće životne dobi.

Za to su, uz napredak medicinskih znanosti, zaslužne i majke osoba sa SD koje su izborile pravo potpune društvene integracije i prihvaćanja njihove djece, a time i omogućavanje dugogodišnje edukacije, habilitacije i socijalizacije. Uz to, usmjerenim odgojem prilagođenom njihovim mogućnostima, osobe sa SD su radno osposobljavane čime im je omogućen život u vlastitoj, po njima osnovanoj obitelji, tzv. «inkluziji», koja je uvelike uspješno prihvaćena i u nas. «E pur si muove», rekli bi Latini.

Još se živo sjećam zagrebačkih požrtvovnih majki, sad pokojnih gospođa Nade Prnić, Vesne Bošnjaković i Julijane Lešnik, koje su se zdušno borile da njihova djeca sa SD dobiju uvjete življenja i školovanja normalne djece. Obijajući pragove raznih ministarstava i ustanova, one su, u vrijeme opterećeno drugim «prioritetima», ipak probudile savjest i svijest mnogih, uvjerivši ih u potrebu veće društvene brige za sve brojniju populaciju djece sa SD koja su, uz veliki napredak kliničke, kirurške i preventivne medicine, sve češće preživljavala dojenačku dob i ulazila u adultnu. Da nije bilo pionirskog rada tih i mnogih drugih majki, a i liječnika-volontera, uvelike potpomognutog radom prvenstveno defektologa i socijalnih

radnika ondašnjeg Ministarstva za socijalnu skrb, vjerojatno još dugo ne bismo imali ni Sloboštinu, ni Orlovac, ni udruge kao što su Zagrebačka, Splitska ili Pulski Down-sindrom centar!

Prateći bar djelomično razvoj nekih od svojih 1400 bolesnika koji su prošli kliničku i citogenetičku potvrdu SD u Zavodu za humanu genetiku Klinike za dječje bolesti Rebro (razdoblje od 1959.-1991.), danas rasutih po bivšoj državi, čak i Europi, ne mogu a da ne spomenem nedavni susret s njih troje!

Prvi je Goran, sad pedesetogodišnjak. Prošao je sve zagrebačke institucije koje pripadaju Centru za rehabilitaciju Zagreb, odnosno, za djecu s posebnim teškoćama u razvoju, a ovisno o svojim godinama, bio je privremeno ili trajno smješten u Sloboštini i Paunovcu. Nakon smrti majke, završio je na Orlovcu koji, uz ostale, uspješno desetljećima vodi prof. defektologije Vesna Muraja, ravnateljica sva četiri doma zagrebačkog Centra za rehabilitaciju. Dok su roditelji bili živi često su s Goranom dolazili na Rebro, kako bi pokazali njegov napredak, no, otkad ih nema, znajući da je na Orlovcu, otišla sam ga jedan dan, nenajavljena, običi. Srela sam ga u vrtu, u grupi momaka i djevojaka, prišla im, a on, moj Goran, prepoznao me i mada se nismo vidjeli desetak godina, uzviknuo je: »Moja teta doktor!« i izdvojivši se iz grupe, toplo me zagrlio. Bila sam dirnuta. Dugo smo nakon toga pričali. Slušala sam njegovo oduševljenje za život u Domu, njegove «uspjehe» u sportu, subotnjem veselju kad se u Domu pleše, o njegovom radu i zaradama koje ostvaruje sklapajući pisaljke. Veselo me je otpratio i pozvao da ga opet posjetim...

Druga dva susreta bila su mi još upečatljiviji dokaz kako i koliko se može postići u socijalizaciji osoba sa SD i kako društveno nastojanje njihove habilitacije ima puno opravdanje. Mali, sad 45.-godišnji Željko, nekad, kao dijete Zagrepčanin, živi u centru Europe. Sin intelektualaca koji su teško primili istinu da im je dijete downovac, uložili su, uz pomoć stručnjaka, mnogo truda, ali postigli su i učinak: Željko već godinama samostalno putuje, snalazi se na aerodromima, dolazi sam u Zagreb tetama, oblači se i dotjeruje sam, birajući kravate i odijela prema prilikama; interesira ga muzika, politika i nogomet. Zараđuje džeparac radeći u Tvornici žigica. Ima i djevojku, ali «veza je platonska» - kaže on; ide s njom u kino i na ples, «možda se i oženim jednom» - priča pun vedrine.

Treća je Ana, tridesetpetogodišnjakinja, odgojena u domovima zagrebačkog Centra. Ovladala je kućnim poslovima, čak i jako dobro kuha, i tako dobro socijalizirana, Ana je ostvarila svoju veliku želju - udala se za oligofrenoga mladića iz istoga Doma. On radi, a ona brine o stanu, gotovo samostalno vodi kućanstvo uz povremeni nadzor domskih odgojiteljica. Oboje su sretni i već su nekoliko godina u braku bez djece.

Razmatrajući samo ova tri primjera, a ima ih puno više, zaključila bih da je

samoprijegorni timski rad raznorodnih stručnjaka urodio plodom. Svatko na svoj način, i svi zajedno, oni su, liječnici, defektolozi, psiholozi, pedagozi i socijalni radnici, doprinijeli, uz pomoć senzibiliziranoga društva, da život osoba sa SD ne bude «život praznih čahura», bez ljudskih kvaliteta, nego, u okviru njihovih realnih mogućnosti, kvalitetan, život dostojan čovjeka. Humanizirano društvo je shvatilo da su osobe sa SD samo nešto drugačije, stoga ih i prihvatimo sa svim njihovim prednostima i manama! Znanost je skinula koprene s mnogih tajni vezanih za SD. Praktično, primijenjena znanost obogatila je naše znanje i sposobnost da osobama sa SD maksimalno pomognemo u njihovoj socijalizaciji. Mudrost će nam pak pomoći da spoznamo kako najbolje rabiti znanje za maksimalno dobro, za kvalitetan život čovjeka - osobe sa sindromom Down.



## Popis kratica

aCL	antikardiolipinska protutijela
ADHD	poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću
ADI	atlantodentalni interval
AF	alkalna fosfataza
AFP	alfa-fetoprotein
AGA	antiglijadinska protutijela
AIRE gen	autoimuni regulator gen
ALL	akutna limfoblastična leukemija
AMA	antimikrosomalna protutijela
AMKL	akutna megakarioblastična leukemija
AML	akutna mijeloblastična leukemija
AML-BFM	akutna mijeloblastična leukemija Berlin-Frankfurt-Münster
ANL	akutna nelimfoblastična leukemija
APP	amiloidni prekursor protein
APS I	autoimuni poliendokrini sindrom tip I
ARDS	akutni respiracijski distres sindrom
ARHGAP	Rho GTPaza aktivirajući protein
ARSA	aberantna desna subklavija
ASD	atrijski septumski defekt
ATA	antitireoidna protutijela
ATGA	tireoglobulinska protutijela
ATML	akutna prolazna megakariocitna leukemija
AVSD	atrijsko-ventrikulski septumski defekt
$\beta$ HCG	$\beta$ humani horionski gonadotropin
BPs	vezujući protein
CAF1A	čimbenik spajanja kromatina 1
CBS	cistationin beta sintetaza
CCP	protutijela na anticitrulinski protein
CD	diferencijacijska skupina antigena
ChE	holinesteraza
COL6A1	kolagen 6 A1
CRL	udaljenost tjeme trtica
CRY1A	citokrom 1A
CVS	uzorak korionskih resica

---

DAP	perzistirajući duktus arteriozus
DKS	diferencijalna krvna slika
DMG	dimetil glicin
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
DQA	lokus glavnog sustava histokompatibilnosti klasa II
DV	venozni duktus
DYRK	kodirajući gen za enzim serin-treonin kinazu
EDSA	Europsko udruženje za sindrom Down
EEG	elektroencefalogram
EFP	elektroforeza proteina
EKG	elektrokardiogram
EMA	endomizijska protutijela
EPH	edemi-proteinurija-hipertenzija
EPO	eritropoetin
ERG	ets pripadajući gen
ETS	retrovirus eritroblastoze E26
EUROCAT	Europski sustav praćenja kongenitalnih anomalija i blizanaca
FAIM3	inhibitorna molekula Fas apoptoze 3
FASTER	Studija evaluacije rizika prvog i drugog tromjesečja
FISH	fluorescentna <i>in situ</i> hibridizacija
FSH	hormon koji stimulira folikule
G-6-PD	Glukoza-6-fosfat dehidrogenaza
GAP	praznina
GALT	galaktoza-1-fosfat uridil transferaza
GART	gen za glicinamid ribonukleotid formiltransferazu
GATA1	čimbenik transkripcije globina 1
GB	Gravesova bolest
GERD	gastroezofagealnog refluksa
GM-CSF	čimbenik stimulacije kolonija granulocita i makrofaga
GSHPx	glutation peroksidaza
GTG	Giemsa Tripsin Giemsa
GUK	glukoza u krvi
HbsAg	hepatitis B površinski antigen
hCG	humani korionski gonadotropin
HDL	lipoproteini visoke gustoće
HEPES	otopina koja se koristi pri kariotipizaciji
HFA-DB	Zdravlje za sve - baza podataka
hGH	humani hormon rasta

---

HLA	humani leukocitni antigen
HR	hormon rasta
HSA21	humani kromosom 21
HT	Hashimoto tireoiditis
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
IEFP	imunoelektroforeza proteina
InhA	inhibin A
ISCN	Međunarodni sustav nomenklature u humanoj citogenetici
IFN	interferon
IGF1	inzulinu sličan čimbenik rasta 1
IL	interleukin
IQ	kvocijent inteligencije
IUGR	intrauterina retardacija rasta
IVF	in vitro fertilizacija
JAK 3	gen za Janus kinazu 3
JINNj	jedinica intenzivne njege
JINT	jedinica intenzivne njege i terapije
KF	kisela fosfataza
KPI	Kunitzov tip inhibitora proteze
LDL	lipoproteini niske gustoće
LHD	laktična dehidrogenaza
Mb	megabaze
MCH	prosječni sadržaj hemoglobina u eritocitu
MCV	prosječni volumen eritrocita
MIO IU	milijun internacionalnih jedinica
MoM	umnožak medijane vrijednosti
MR	mentalna retardacija
mRNA	glasnička RNA
MSCT	višeslojna kompjuterizirana tomografija
MSD	mijelodisplazija
MTHFR	metilen tetrahidrofolat reduktaza
MTR	gen za metionin sintetazu
NK	prirodne stanice ubojice
NN	nuhalni nabor
NRT	neurorazvojna terapija
OH	vodikov peroksid
OMIM	Online Mendelski način nasljeđivanja

OSA	opstruktivna apneja tijekom spavanja
PDB	perzistirajući duktus Botalli
PAPP-A	plazmatski protein A udružen s trudnoćom
PDGF	čimbenik rasta deriviran iz trombocita
PHA	fitohemaglutinin
POG	Pedijatrijska onkološka grupa
PSG	prirođene srčane greške
Q PCR	kvantitativna lančana reakcija polimeraze
RAC	rana amniocenteza
REST	selektivno-represivni transkriptorni čimbenik
RH	Republika Hrvatska
RNA	ribonukleinska kiselina
ROS	slobodni radikali kisika
RPD	rana prenatalna dijagnostika
RSV	respiracijski sincicijalni virus
RUNX1	transkripcijski čimbenik koji kontrolira aktivnost gena
SAG	molekula sn-1-stearoil-2-arahidonoilglicerola
SCE	izmjena sestara kromatida
SCG10	gen gornjih cervikalnih ganglija
SDCR	kritično područje za sindrom Down
SELPLG	selectin P ligand
SEP	slušni evocirani potencijali
SIAI	Institut za umjetnu inteligenciju
SIM	single-minded gen
SOD1	superoksid dismutaza 1
SQ	socijalizacijski kvocijent
STR	polimorfne ponavljajuće sekvence
SURUSS	Studija probira seruma, urina i ultrazvuka
SŽS	središnji živčani sustav
TA-CVS	transabdominalna biopsija korionskih resica
TAM	prolazna abnormalna mijelopoieza
TC-CVS	transcervikalna biopsija korionskih resica
TD1	diabetes mellitus tip 1
TGF-β	transformirajući čimbenik rasta-β
TMD	prolazna mijelodisplastična ili mijeloproliferativna bolest
TNI	ciljano liječenje prehranom
TORCH	toksoplazma-rubeola-citomegalovirus-herpes virus
TPO	trombopoetin

TSH	tiroid stimulirajući hormon
TSI	tiroid stimulirajući imunoglobulin
TT	tjelesna težina
TTG	tkivna transglutaminaza
TV	tjelesna visina
uE	nekonjugirani estriol
UK	urinokultura
UP	ukupni proteini
UZV	ultrazvuk
VEP	vidni evocirani potencijali
VPI	vezikofaringealna insuficijencija
VRAC	vrlo rana amniocenteza
VSD	ventrikulski septumski defekt
VUR	veziko-ureteralni refluks
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija

## Sadržaj

### OPĆI DIO

1. Kliničke osobitosti (V. Čulić).....	25
2. Epidemiologija (M. Erceg).....	53
3. Genetika i genetsko informiranje (I. Barišić).....	61
4. Bolesti imunskog sustava (S. Čulić).....	77
5. Razvoj mozga (B. Rešić).....	93

### POSEBNI DIO

1. Bolesti unutarnjih organa i kliničko praćenje (V. Čulić).....	103
2. Psihomotorni razvoj (B. Rešić).....	125
3. Psihološki aspekti (J. Novak).....	135
4. Bolesti usne šupljine i orofacijalnog područja (D. Gabrić Pandurić)....	149
5. Ortopedske bolesti (D. Antičević).....	153
6. Očne bolesti (K. Karaman).....	167
7. Kožne bolesti (N. Ivić-Puizina).....	177
8. Hematološke i onkološke bolesti (S. Čulić).....	189
9. Promjene metabolizma i prehrana (M. Gelb).....	201
10. Prenatalna dijagnostika (D. Karelović).....	221

### Dodatak

1. Iz kuta roditelja.....	253
2. O Udruzi 21 za sindrom Down, Split.....	259

Kazalo .....	263
--------------	-----

Atlaslika.....	269
----------------	-----



## OPĆI DIO

1. Kliničke osobitosti (V. Čulić).....	25
2. Epidemiologija (M. Erceg).....	53
3. Genetika i genetsko informiranje (I. Barišić).....	61
4. Bolesti imunosnog sustava (S. Čulić).....	77
5. Razvoj mozga (B. Rešić).....	93





# 1.

## Kliničke osobitosti

Vida Čulić

Čovjekovo tijelo izgrađeno je otprilike od trilijun stanica koje uglavnom sadrže 46 kromosoma. Djeca rođena sa sindromom Down (SD) imaju u svim svojim stanicama jedan kromosom (broj 21) više. Citogenetski razlikujemo tri tipa sindroma:

1. klasični tip nastao zbog nerazdvajanja kromosoma (učestalost 95%),
2. mozaički tip (učestalost 2-4%),
3. translokacijski tip, najčešće između akrocentričnih kromosoma 14 i 21 (učestalost 5%) (1).

SD je najčešća mentalna retardacija u populaciji i to naročito u djece čije majke imaju 35 godina i više. Učestalost u općoj populaciji iznosi 1 na 600-800 poroda. Veliki broj plodova sa SD pobaci se spontano (1).

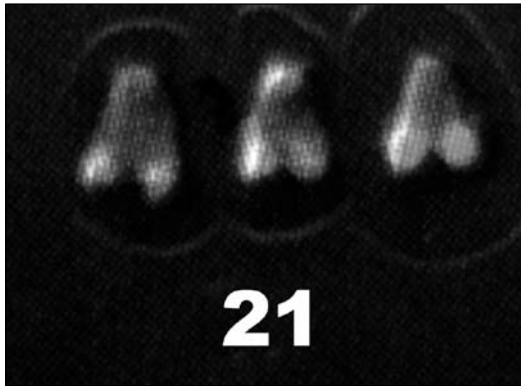
Uzroci nerazdvajanja kromosoma u klasičnom tipu trisomije 21 još se istražuju. Nedavno su Ramos i suradnici (2) ustvrdili da nerazdvajanje kromosoma može biti uzrokovano prisutnošću kriptične pericentrične translokacije u stanicama oca (2). Metodom fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) opazili su da stanice fenotipski normalnog oca, s muškim djetetom sa SD, imaju dicentrični kromosom 22 koji je nastao kriptičnom translokacijom između kratkog kraka kromosoma 13 ili 21 i kromosoma 22. Očevo podrijetlo prekobrojnog kromosoma 21 u stanicama sina sa SD dokazano je mikrosatelitnim STR segregacijskim analizama. Nadalje, FISH analizom očevih spermatozoida za područje 21q22.13-q22.2 pokazano je da se u te osobe nerazdvajanje kromosoma 21 događa češće nego što je normalno (2,3).

Trisomija 21, u većine bolesnika, nastaje u starijih trudnica za vrijeme oogeneze tijekom prve mejotske diobe (slika 1-1). Greške tijekom druge majčine mejotske diobe nalaze se u 20% oboljelih, a samo u 5% nastaju za vrijeme spermatogeneze i to tijekom druge mejotske diobe. Greške tijekom mitoze nađene su u 5%. Postoji sklonost, u nekim obiteljima, smanjenju učestalosti broja rekombinacija u

cijelom genomu i u njih je veća mogućnost nastanka nerazdvajanja.

Sve *de novo* translokacije 14;21 nastaju obično u majčnim zametnim stanicama. Srednja dob majki je 29,2 godine. *De novo* translokacija 21;21 nastaje kao izokromosom (dup21q) jednakom učestalošću u majčnim i očevim gametama (1).

Kritično područje za SD (engl. *Down Syndrome Critical Region* - DSCR) nalazi se na dugom kraku kromosoma 21 (21q22.3). Unutar tog područja nalaze se razni geni koji u triplicatu uzrokuju promjene tipične za sindrom - karakteristične fenotipske promjene lica, srčane greške, mentalnu retardaciju, promjene na mozgu.



Slika 1-1. Metoda fluorescentne in situ hibridizacije, DSCR

Prenatalna dijagnoza trisomije 21 je moguća. Provodi se invazivnim metodama - analizom stanica dobivenih amniocentezom tijekom 14.-18. tjedna gestacije ili horion frondozum tehnikom tijekom 10.-12. tjedna gestacije. Amniocentezu radi ginekolog iglom za punkciju plodove vode kroz trbuh trudnice uz pomoć ultrazvuka. Komplikacije i spontani pobačaji javljaju se u 5% trudnica. Horion frondozum tehnikom, iz fetalnog dijela posteljice, uzorak se dobije vaginalnim putem, te se kromosomi analiziraju izravnom metodom. Rizik za komplikacije je 10%.

Već je dugo poznato da se za vrijeme gestacije male količine djetetovih stanica i slobodne deoksiribonukleinske kiseline (DNA) nalaze u krvotoku majke. Temeljem toga danas se pokušava, raznim molekulskim i metodom fluorescentne in situ hibridizacije (FISH), uspostaviti neinvazivna prenatalna dijagnostika genetskih osobina fetusa iz krvi majke (4,5). Osnovni je problem ove dijagnostike u razlikovanju DNA majčinih i djetetovih stanica.

Moguće rješenje ovog problema je određivanje metilacijskog statusa gena (hipermetilirani – neaktivni geni, hipometilirani – aktivni geni) majčinih i djetetovih stanica (6,7,8). Tri gena smještene na 21q22.3: autoimuni regulator gen (AIRE),

SIM2 (engl. *single minded gene*) i ets pripadajući gen (engl. *ets-related gene* - ERG) hipometilirana su u stanicama periferne krvi, a hipermetilirani su u stanicama korionskih resica i posteljice (stanice djeteta) tijekom cijelog gestacijskog razdoblja (9). Razlike u stupnju metiliranosti između majke i fetusa nađene su i za gene koji se ne povezuju sa SD. To su CD48 i inhibitorna molekula Fas apoptoze (engl. *Fas apoptotic inhibitory molecule 3* - FAIM3) (1q32.1), gen Rho GTPaza aktivirajući protein 1 (engl. *Rho GTPase activating protein 1* - ARHGAP25) (2p14) i gen selektin P ligand (engl. *selectin P ligand* - SELPLG) (12q24). Važnost ovih nalaza još je nepoznata (9).

Dijete sa SD lako je uočiti već pri rođenju jer, uz ostale fenotipske osobitosti, takva djeca često imaju smanjenu porođajnu težinu i dužinu. Međutim, tek analiza kromosoma (kariogram) potvrđuje kliničke dijagnoze. Različite kliničke, biološke, fiziološke i morfološke fenotipske osobitosti osoba oboljelih od SD prikazane su u tablici 1-1.

Tablica 1-1. Učestalost kliničkih, bioloških, fizioloških i morfoloških fenotipskih osobitosti osoba oboljelih od SD

Osobine	SD (%)	Opća populacija (%)
<b>Lubanja</b>		
Brahicefalija	75	
<b>Oči</b>		
Koso postavljeni očni rasporci	85-98	
Epikantus	57-79	6-8
Brushfieldove pjege	35-75	
Miopija	12-22,5	
Hipermetropija	18-20,9	
Astigmatizam	22-35	15
Strabizam	37-43	1-2
Nistagmus	10	
Blefarokonjunktivitis	46	
Katarakta		
Dojenčad	3-4	
Odrasli	42	

Osobine	SD (%)	Opća populacija (%)
Keratokonus	15	0,1
Hipoplazija optičkog živca	10,1	
<b>Nos</b>		
Udubljeni korijen nosa	83-87	
<b>Uši</b>		
Presavijeni heliks/neppravilni oblik uški	34-43	
Obostrani gubitak sluha	64	
Jednostrani gubitak sluha	14	
Uski vanjski slušni kanal	80	
Stenoza	39	
<b>Usta i usne</b>		
Otvorena usta	40-65	
Spušteni usni kutovi	84	
Jezik izbačen izvan usne šupljine	38-58	
Neppravilna gornja ploha jezika	22	
Visoko nepce	68	
Usko nepce	68-85	
Malokluzija	40	
Abnormalno oblikovani zubi	31	
Mucanje		
<b>Vrat</b>		
Kratak vrat	70	
Višak kože na vratu	60-87	
<b>Srce</b>		
Prirođene anomalije	46-62	7
Atrioventrikulski kanal	52-59	
VSD	19-28	
ASD	9	
Tetralogija Fallot	6-7	
PDB	2-4	

Osobine	SD (%)	Opća populacija (%)
<b>Prsni koš</b>		
Anomalije XII. rebra	15 M 26 Ž	
Pectus excavatum	14-18	
Pectus carinatum	6-11	
<b>Trbuh</b>		
Dijastaza rektusa	76-87	
Pupčana kila	89	
<b>Udovi</b>		
Široke kratke šake	38-61	
Brazda četiri prsta	57-60	5-6
Kratki peti prst	51	
Savijen peti prst	43-51	
Brahiklinodaktilija	48-50	
Klinodaktilija	55	
Brahimezofalangija	21-25	
Sindaktilija	10,7-11,4	
Razmak između palca i drugog prsta stopala	64-96	
<b>Želučano-probavni sustav</b>		
Kronično tvrda stolica	30	
Celijakija	0,8-4,7	0,012-0,43
Prirođene anomalije	10-12	
Duodenalna stenoza	4-7	30-50 od svih sa SD
Hirschsprungova bolest	3-4	0.02
Neperforirani anus	3	
<b>Mišićno-koštani sustav</b>		
Hiperfleksibilnost zglobova	60-92	
Mišićna hipotonija	40-85	
Atlanto-okcipitalna nestabilnost	14,6	

Osobine	SD (%)	Opća populacija (%)
Skolioza	11	
Lordoza	14	
Epifizioliza	1-2	
Subluksacija patele	19	
Dislokacija patele	4	
Hondromalacija patele	6	
<b>Endokrine/autoimune bolesti</b>		
Alopecija areata	9	0,1
Leukemija		10-20 puta češće
Akutna tranzitorna megakariocitna leukemija	17	500 puta češće
Perzistentna primarna kongenitalna hipotireoza	0,7-10	0,015-0,020
Stečena hipotireoza	13-54	0,8-1,1
Hipotireoza odraslih	40	
Kriptorhizam	27	
Šećerna bolest	0.8	
<b>Psihološke promjene</b>		
Psihijatrijske promjene	25-26	
Opsesivna kompulzivna bolest	0,8	
Autistički spektar bolesti	5-7	
Depresija	6,1	
Agresivno ponašanje	8	
<b>Doživljenje u godinama</b>		
1929.	9	
1940.	~12	
1950.	~18	
1982.	35	
1983.	25	
1986.-1991. (teška mentalna retardacija)	43	
1986.-1991. (blaga/umjerena retardacija)	55	
1999.	25-60	

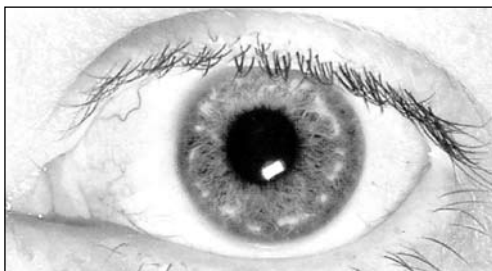
### 1.1. Kliničke promjene uključuju:

**Glava i lice** - mikrocefalija, brahicefalija, zaravnjeni okciput (slika 1-2).



*Slika 1-2. Djevojčica sa SD*

**Oči** - postavljene koso, epikantus, keratokonus, Brushfieldove pjege, telekantus, katarakta, strabizam, nistagmus, česti blefaritis, konjunktivitis, slabovidnost, refrakterne anomalije (slike 1-3 i 1-4).



*Slika 1-3. Brushfieldove pjege na šarenici*





*Slika 1-4. Hipertelorizam i epikantus (treći očni kapak)*

**Nos** - udubljeni korijen nosa, nosnice uvrnute prema gore, zaravnjeni filtrum nosa (slika 1-5).



*Slika 1-5. Udubljeni korijen nosa*

**Usta** - veliki, izbočeni, izbrazdani (*lingua scrotalis*), geografski jezik (*lingua geographica*), široko otvorena usta, mala donja čeljust, nepravilna denticija, široko nepce, rascjep usnice i nepca (rijetko), spuštteni kutovi usana (slika 1-6).



*Slika 1-6. Usta mala, spuštteni kutovi, jezik plazi, geografski i izbrazdani*

**Uši** - male dismorfične, loše položene uške; u 90% oboljelih javlja se i naglušost konduktivnog tipa (slika 1-7).



*Slika 1-7. Uške male, niže i straga položene, nepravilnog oblika*

**Vrat** - kratak s pojačanim kožnim naborima, atlanto-okcipitalna subluksacija javlja se u 20% oboljelih (slika 1-8).



*Slika 1-8. Rendgenski prikaz atlanto-okcipitalne subluksacije*

**Srce i prsni koš** - razmaknute bradavice, kratka prsna kost, srčane greške (javljaju se u 30-40% oboljelih), a uključuju prolaps mitralne valvule,atrijski septumski defekt (ASD), ventrikulski septumski defekt (VSD), zajednički atrioventrikulski kanal, tetralogiju Fallot, otvoren *foramen ovale*, perzistirajući duktus Botalli (PDB) (1,10).

**Želučano-probavni i mokraćno-spolni sustav** - traheoezofagealna fistula, nisko položeni pupak, anularni pankreas, duodenalna atrezija ili stenoza, Hirschsprungova bolest, analna atrezija, kriptorhizam, sklonost celijakiji, anomalije mokraćnog sustava kao što je veziko-ureteralni refluks (VUR), umbilikalna fistula (1,10).

**Mišićno-koštani sustav** - malformacije kostura, slabost mišića, pupčana kila (slika 1-11), hiperelasticitet zglobova, nestabilna patela (1,10).

**Udovi** - široke šake, brahidaktilija, klinodaktilija petog prsta, transversalna brazda na dlanu, tj. brazda 4 prsta, široki razmak između palca i drugog prsta na stopalu, dismorfija noktiju, hiperelasticitet zglobova, nestabilnost patele (1,10) (slika 1-9).



*Slika 1-9. Brazda 4 prsta na šaci*

Opisane su također sindaktilija, polidaktilija te prsti različite dužine i položaja. Zglobovi su izrazito pokretljivi.



*Slika 1-10. Široki razmak između palca i drugog prsta na stopalu*



Slika 1-11. Pupčana kila

**Ponašanje i mozak** - mentalna retardacija srednja do blaga, usporen razvoj govora, sklonost Alzheimerovoj bolesti, konvulzije (u 6% oboljelih), psihički poremećaji, demencija, usporen neurološki razvoj (1,10,11,12,13).

Djeca sa SD, za razliku od zdravih osoba, više upotrebljavaju desnu hemisferu mozga za razumijevanje govora, a lijevu za složene pokrete (14). Danas se sve više ispituje i radna memorija osoba sa SD (15).

**Žlijezde** - hipotireoza (novorođenčad ima snižene vrijednosti T4, a povišene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona (TSH), rano sijede, imaju alopeciju, niskog su rasta, skloni su debljanju i šećernoj bolesti, djevojčice su fertile. Opće je mišljenje da su dječaci nefertilni, ali su ispitivanja pokazala da dječaci sa SD mogu biti očevi zdrave djece (1).

Razlog niskog rasta osoba sa SD je nedostatak inzulinu sličnog čimbenika rasta (engl. *insulin like growth factor 1* - IGF1). Oboljele osobe dobro reaguju na liječenje hormonom rasta (engl. *human growth hormone* - hGH) (16,17).

**Imunosni sustav** - niže vrijednosti CD4+ i CD8+ limfocita, niži totalni broj T- i B-limfocita, česte upale dišnih putova i ostale infekcije, prolazna leukemoidna reakcija, akutna megakarioblastična leukemija (AMKL), druge vrste leukemija, sklonost aterosklerotskim promjenama, sklonost autoimunom tireoiditisu i šećernoj bolesti (1).

**Metabolizam** – Poznato je da djeca sa SD imaju smanjenu razinu homocisteina u plazmi (ukazuje na funkcionalni deficit folata) kao posljedicu pretjerane ekspresije gena za cistation ss-sintetazu. Poznato je također da na razinu homocisteina u plazmi djeluju i polimorfizmi nekih gena. Tako je nedavno pokazano povoljno djelovanje (povećanje razine homocisteina) jednog polimorfizma (A2756G) gena za metionin sintetazu (MTR) na razinu homocisteina u djece sa SD (18). Ispitivanja mozga u mišjim modelima SD pokazuju da je broj receptora za acetilholin smanjen

u hipokampusu (19-22).

Rođenje djeteta s nekom genetskom bolešću za roditelje je uvijek dramatičan trenutak. Njihovi osjećaji u tim trenucima su jednaki, neovisno o tome jesu li prenatalni testovi već potvrdili postojanje kromosomopatije ili ne. Izazivaju frustracije, bijes i odbijanje, a katkad i osjećaj krivice. SD najčešće nije nasljedna bolest, već nastaje kao *de novo* promjena broja kromosoma. Stoga roditelje treba dobro informirati o uzroku bolesti, načinu skrbi i odgoja djeteta, te im pružiti psihološku potporu da bi što prije i bez straha započeli s rehabilitacijom svojeg djeteta (13).

Za roditelje, a posebno za majku, najbolnija je prva informacija koju dobiju u rodilištu. Stoga je potrebno, u više navrata, postupno objašnjavati vrstu bolesti, prognozu, način liječenja, načine praćenja bolesti te mogućnosti rehabilitacije i uključivanja djeteta sa SD u normalni život. Osobe sa SD su prijateljske, rijetko agresivne, tople, ekstrovertirane, osjećajno postojane i popustljive. Sklonost prema umjetnosti izražavaju već u predškolskoj dobi, pa glazbu i likovno izražavanje treba uvesti u liječenje (slika 1-12). Priprema za samostalni život osigurava se uz pomoć profesionalne orijentacije. Treba im omogućiti život u zajednicama i osigurati zaposlenje (23).



Slika 1-12. Rehabilitacijsko jahanje

Oboljeloj djeci treba omogućiti uključivanje u zajednicu kroz predškolske ustanove, specijalne škole i inkluzijske jedinice. U budućnosti se očekuje rađanje više djece sa SD zbog sve učestalijih trudnoća u kasnijoj životnoj dobi. Nitko ne planira i ne očekuje da će mu se roditi dijete sa smetnjama u razvoju te društvo i država moraju pomoći tim hrabrim roditeljima, koji sami nose na svojim leđima veliki teret. Udruge su zato velika pomoć roditeljima i društvu (24,25,26,27,28,29,30).

## 1.2. Kariotip

Ljudsko tijelo izgrađuje približno 100 bilijuna stanica, a većina je promjera manjeg od desetinke milimetra. U svakoj stanici nalazi se jezgra s dva cjelovita genoma (osim u jajnim stanicama i spermatozoidima, koji imaju samo jednu kopiju genoma), jedan genomski skup potječe od majke a drugi od oca. U svakom se skupu nalazi istih 50.000 gena na istih 23 kromosoma. Na sljedeći se naraštaj prenosi samo jedan cjeloviti genomski skup, ali tek poslije zamjenjivanja dijelova očevih i majčinih kromosoma procesom rekombinacije. Tijekom jednog naraštaja nakupi se stotinjak mutacija, ali jedna jedina može biti kobna ako se nalazi na krivom mjestu. Svaki kromosom je par (vrlo) dugih molekula DNA. Osnovna obilježja kromosma su: broj, veličina, oblik, dužina krakova i njihov odnos, te položaj centromere. Broj i veličina kromosoma su konstantni i specifični za svaku vrstu: čovjek ima 46 kromosoma, pas 78, grah 12, a čovjekoliki majmun 48. Usprkos stalnim strukturnim promjenama (sabijanja i rasplitanja) svaki kromosom zadržava svoj strukturni kontinuitet i individualnu razliku tijekom svih sljedećih staničnih ciklusa i tako tijekom cijelog života svake jedinice.

Mitoza osigurava rast, zamjenu i popravak tjelesnih stanica i tkiva. Interfazno razdoblje je vrijeme najintenzivnije sinteze proteina i replikacije DNA. Na kraju interfaze nastupa mitozna. Značajni postotak nasljednih bolesti u čovjeka posljedica je prisustva kromosomskih konstitucijskih abnormalnosti. Među kromosomskim promjenama razlikujemo promjene u broju kromosoma (numeričke) i promjene u strukturi kromosoma (strukturne aberacije). Učestalost pojedinih kromosomskih aberacija prikazana je u tablici 1-2. Promjena u broju kromosoma nastaje kada je njihov broj manji ili veći od 46. Strukturne kromosomske promjene rezultat su kromosomskih lomova i često ponovnog spajanja slomljenih krajeva na isti ili izmijenjen način.

Kromosome je 1842. god. otkrio von Nägel, a naziv im potječe od grčke riječi koja znači obojeno tjelešce. Nalaze se u jezgri stanica, a izgrađeni su od jedne molekule DNA i brojnih proteina. Kromosom je izgrađen od dva dijela (kromatida)

odvojenih centromerom. Kratki krak označava se slovom «p» (prema francuskoj riječi petit = mali), a dugi krak s «q» prema sljedećem slovu abecede. Žena ima 46, XX, a muškarac 46, XY. Kromosomi se, tj. parovi kromosoma, označavaju brojevima od 1-23. Prema veličini i položaju centromere svrstani su u sljedeće skupine: A (metacentrični veliki: 1-3), B (submetacentrični veliki: 4 i 5), C (submetacentrični manji: 6-12 i kromosom X), D (akrocentrični: 13-15), E (submetacentrični mali: 16-18), F (metacentrični mali: 19 i 20), G (akrocentrični mali: 21 i 22 i kromosom Y). Kromosomi označeni brojevima od 1- 22 nazivaju se autosomi, a kromosomi X i Y gonosomi.

Tablica 1-2. Učestalost pojedinih kromosomskih aberacija

Učestalost pojedinih kromosomskih aberacija	(%)
u spontanim pobačajima	40-60
uz kasnu mrtvorodenost i perinatalnu smrt	5-7
u živorođenih	0, 5
autosomne trisomije	1 : 500-800
trisomija 21 (SD)	1 : 10-1600
strukturne aberacije kromosoma	1 : 440
balansirane translokacije	1 : 500
nebalansirane translokacije	1 : 2400

Nepravilni broj pojedinog para kromosoma naziva se aneuploidija, tj. >46 i <46. Osnovi mehanizma nastanka aneuploidije je nerazdvajanje kromosoma tijekom mejoze ili mitoze. Javlja se u 4% svih klinički prepoznatih trudnoća. Vodeći su uzrok gubitka trudnoće i rođenja djeteta s višestrukim malformacijama i često mentalnom retardacijom. Na završecima svakog kraka kromosoma (molekule DNA) nalaze se telomere. To su specijalizirani dijelovi DNA sastavljeni od uzastopno ponovljenih nizova nukleotida s bazama TTAGGG. Centromera je posebni dio kromosoma na koji se, tijekom mitoze, vezuju niti diobenog vretena. Nitima diobenog vretena kromatide se, tijekom anafaze mitoze, odvajaju, odnosno «putuju» na suprotni pol stanice. Centromera je heterokromatin izgrađen od satelitne DNA.

Interfaza je razdoblje prividnog mirovanja stanice a dijeli se na: presintetički ili G1-period, sintetički ili S-period te postsintetički ili G2-period. G1-period je pod genskom kontrolom u kojoj se sintetizira najveća količina RNA i proteina, a traje od 12 do 24 sata. S-period je doba sinteze DNA kada se kromosomi dupliciraju i u najpogodnijem su stanju za replikaciju, stanju maksimalne despiralizacije i

traje od 6 do 8 sati. G2 je period u kojem se jezgra povećava, jer sadrži dvostruko više DNA nego u S-periodu. Proteini sintezom daju materijal za diobeno vreteno te pripremaju kromosome za spiralizaciju u profazi mitoze. Ovaj je period uvod u aktivnu diobu stanice u kojoj se troši mnogo više stanične energije za razliku od G1 i S-perioda.

Metafaza je razdoblje mitoze u kojem se, pod kontrolom potpuno polariziranog mitotičkog aparata, kromatide postavljaju prema odgovarajućem polu, a centromere se nalaze točno na sredini. Ovo razdoblje završava odvajanjem kromatida. Anafaza je razdoblje u kojem nastaje dioba centromera i rastavljanje kromatida kromosoma. Odvojene kromatide kreću prema odgovarajućim polovima diobenog vretena.

Telofaza započinje kad kromosomi dođu do polova diobenog vretena. Maksimalno spiralizirani kromosomi počinju se postepeno despiralizirati i vraćati u stanje karakteristično za interfazu.

Profaza nastupa neposredno nakon G2-perioda. U ovom periodu, spiraliziranjem, kromosomi postaju deblji, kraći, a kromosomska veza između kromatida slabi. Završava fragmentiranjem jezgrine membrane.

Prometafaza je period kada kromosomi mijenjaju svoj položaj, kreću se centromerom i postavljaju se na ekvatorsku ploču. Diobeno vreteno, nastalo već u interfazi, pomaže u usmjeravanju kromosoma prema centru. Telofaza nastupa kada diobeno vreteno nestaje, a fuzijom dijelova endoplazmatskog retikuluma formira se jezgrina membrana te nukleolus. Pri kraju telofaze stvaraju se pregrade između jezgara, te se stanica dijeli na dvije nove stanice. Mitotička dioba završava i diobom citoplazme, tzv. citokinezom. Novonastala stanica sadrži iste elemente koji su postojali i u stanice-majke, jer se oko novonastale stanice skupljaju približno jednaki dijelovi staničnih organela i citoplazme. Mejotička dioba je redukcijska ili genetička rekombinacija, tj. dioba spolnih stanica, a kao rezultat nastaju stanice s polovičnim nasljednim materijalom (haploidnim brojem kromosoma). Sastoji se od dvije uzastopne stanične diobe od kojih je jedna redukcijska, a druga ekvacijska ili mejotička mitoza.

U obje mejoze postoje četiri faze: profaza, metafaza, anafaza i telofaza. Profaza prve mejotičke diobe dijeli se na pet stupnjeva: leptoten, zigoten, pahiten, diploten i dijakinezu.



## Prva mejotička dioba

U prvoj mejotičkoj diobi kromosomi odlaze na različite polove čime se broj kromosoma prepolovljuje. Profaza ima pet stupnjeva. U leptotenu kromosomi imaju izgled dugih i tankih niti i broj kromosoma je jednak somatskom. U zigotenu se spajaju homologni kromosomi u bivalente. U pahitenu se bivalenti skraćuju i debljaju i svaki se kromosom longitudinalno dijeli na dvije kromatide. Za vrijeme diplotena kromatida jednog kromosoma ukršta se s kromatidom drugog (hijazma) i na tim mjestima izmjenjuju genetički sadržaj. Taj proces naziva se *crossing over*. U dijakinezi membrana se kida i bivalenti se kreću prema ekvacijskoj ploči. Slijedi metafaza I koja je slična mitotičkoj metafazi. U anafazi I parovi kromatida putuju prema suprotnim polovima stanice, zatim nastupa telofaza (slične mitotičkoj) ili se odmah nastavlja druga mejotička dioba u stanicama koje su nastale u prvoj mejotičkoj diobi.

## Druga mejotička dioba

Slična je mitozu, osim po profazi koja započinje s polovičnim brojem kromosoma koji su se već u profazi I podijelili na dvije kromatide. Kao rezultat mejoze ili redukcijske diobe nastaju gamete ili spolne stanice s haploidnim brojem kromosoma i zovu se gametogeneza, u žene oogeneza a u muškarca spermatogeneza. Jednim ciklusom oogeneze četiri novonastale stanice daju samo jednu sposobnu za oplodnju, dok tri preostale završavaju kao polarna tjelešca. Za razliku od žena, u muškaraca jednim ciklusom spermatogeneze nastaju četiri spermija sposobna za oplodnju. Spajanjem dviju gameta (jedne od majke i jedne od oca) nastaje zigota s diploidnim brojem kromosoma. Redukcijska dioba ili mejoza je način na koji se u prirodi održava stalnost nasljednog materijala u biparentnih organizama tijekom generacija. Humani kariotip ima 23 para kromosoma: 2 gonosomna para XX (žena) ili XY (muškarac-hemizigot) i 22 jednaka autosoma. Tri su karakteristična oblika: 1. metacentrični  $p = q$ , 2. submetacentrični  $p < q$ , 3. akrocentrični (umjesto p kraka sateliti).

Kromosomi, pod svjetlosnim mikroskopom, vidljivi su u metafazi stanične diobe. Elektronskim mikroskopom izgledaju kao spiralizirano klupko sastavljeno od sabijenih niti kromonema koje tvore dvije kromatide. Biokemijski se sastoje od DNA, ribonukleinske kiseline (RNA), nehistskih proteina i histona (mali bazični proteini). Eukromatin je transkriptivni dio DNA. Heterokromatin je netranskriptivni dio i replicira se kasnije te sprečava ulazak polimerazama u stanicu. Sabijanje i ra-

splitanje kromosoma dešava se svakih par sati tijekom staničnog ciklusa u mitozu, a u interfazi izmjenjuje se genetski materijal i nastaje sinteza proteina. Strukturni geni imaju 2-3% DNA.

Kariotipizacija metodom Giemsa-Tripsin-Giemsa (GTG) je analiza kromosoma. Uzorak pune krvi od 2 ml uzima se iz vene sterilnom iglom/špricom prethodno ispranom s 0,2 ml heparina. Krv se stavi u Euroclon Chromosome kit P s hranjivom podlogom, u kojoj se nalazi 10% seruma fetusa goveda, L-glutamin, gentamicin, 4-(2-hidroksietil)-1-piperazinetansulfonska kiselina (HEPES), heparin, interleukin i fitohemaglutinin (engl. *phytohaemagglutinine* - PHA). Stanice se uzgajaju u inkubatoru 2 dana na temperaturi od 37°C u atmosferi uz dodatak 5% CO<sub>2</sub>. Prije daljnjeg procesiranja u stanice se dodaju 2 kapi kolhicina koji zaustavlja stvaranje mikrotubula diobenog vretena te tako zaustavlja mitozu stanica i omogućuje skupljanje dovoljnog broja stanica s kromosomima u profazi – prometafazi. Poslije centrifugiranja na 2000 rpm 3-4 minute, na talog stanica postupno se, tijekom 30 minuta pri sobnoj temperaturi, dodaje hipotonična otopina 0,075 M KCl (volumen ovisi o veličini taloga stanica). Reakcija lize stanica prekida se dodavanjem fiksativa (Ibrahimova otopina – 3 ml metanola i 5 ml ledene octene kiseline u 92 ml destilirane vode) u količini od 5 ml. Suspenzije se centrifugiraju na 2000 rpm. Dobiveni talog se, nakon drugog ili trećeg centrifugiranja, kad je postignuta zadovoljavajuća čistoća, prenosi na predmetno stakalce Pasteurovom pipetom. Da bi se dobio ravnomjerni raspored mitozna na stakalcu, kapljica se puhanjem rasprši uzduž stakalca. Tako dobiveni nativni preparati uranjaju se u tripsin i zatim boje Giemsi- nom otopinom. Isprugani kromosomi (oko 400 pruga) analiziraju se radi ispitivanja broja i strukture svjetlosnim mikroskopom s imerzijskim objektivom. Kromosomi se slažu softwerom Meta sustava automatske kompjuterske kariotipizacije u kariogram. Kromosomi su svrstani u homologne parove, i to prema međusobnoj sličnosti u dužini te položaju primarne konstrikcije (centromere). Skup svih kromosoma, podrijetlom iz jedne jezgre, čini kariogram.

Analizom kromosoma većeg broja stanica određuje se kromosomska legitimacija čovjeka, tj. kariotip. On je predstavljen formulom koja daje i citogenetičku dijagnozu, a sadržava broj kromosoma, kromosomski spol, te u slučaju kromosomske abnormalnosti dodatne podatke koji definiraju promjenu. Kromosomski polimorfizam ili heteromorfizam je strukturna varijanta kromosoma koja je široko rasprostranjena u humanoj populaciji i uglavom nema učinka na fenotip ni onda kada je u vrlo snažno izraženoj formi. Taj polimorfizam predstavlja konstitutivni heterokromatin, koji je često smješten u centromeričnom području kromosoma. Polimorfni segmenti variraju u veličini, poziciji (inverzijama) i sposobnosti primanja boje u kromosomima broj #1, #9, #16 i Y. Osim što variraju u veličini, heterokromatična

područja sposobna su stvarati druge strukturne aberacije. Mnoga fragilna mjesta su odraz kromosomskog polimorfizma (31,32).

Proces nastanka jajne stanice (početak mejoze, profaza I) počinje već za vrijeme fetalnog razvoja ženskog djeteta – tijekom osmog mjeseca intrauterinog života. Zato se odmah nakon rođenja u jajnicima novorođenog ženskog djeteta već nalazi oko 3 milijuna oocita I. reda u periodu profaze I. mejoze. U ovom obliku ostaju sve do puberteta. Tek se u pubertetu mejoza oocita I. reda nastavlja tijekom menstruacijskih ciklusa. Zametne stanice germinativnog epitela sjemenika ponašaju se različito. Tek u vrijeme puberteta iz njih, procesom mitoze, nastaju brojne spermatogonije, a potom i spermatoците I. reda iz kojih, kontinuiranim mejozama, cijelog fertilnog razdoblja života muškarca, nastaju milijuni zrelih spermija.

Nerazdvajanje kromosoma homolognog para nakon *crossing over*-a često je tijekom stvaranja gameta u čovjeka. S obzirom da tada jedna gameta dobije oba kromosoma jednog para (disomična gameta) a druga niti jedan (nulisomična gameta) čak je jedna trećina embrija, nastalih od takvih gameta, trisomična ili monosomična. Nerazdvajanje se može dogoditi i u drugoj mejotskoj diobi, za vrijeme anafaze II, kada se kromatide jednog kromosoma u normalnim uvjetima razdvajaju da bi se našle u budućoj gameti. Tada nastaju disomične ili nulisomične gamete koje, ako sudjeluju u oplodnji, uzrokuju razvoj trisomičnih ili monosomičnih embrija.

Tijekom oogeneze većina nerazdvajanja događa se u prvoj mejotskoj diobi, najčešće u parovima kromosoma brojeva 8, 13, 15, 16, 18, 21, 22 i X. Drugi način nastanka dvostruke aneuploidije je nerazdvajanje istog para kromosoma u gametama roditelja. Nerazdvajanje kromatida može se dogoditi i za vrijeme mitoze. To je tzv. mitotsko (somatsko, postzigotno) nerazdvajanje. Uzrokom je nastanka mozaicizma. Prerano odvajanje kromatida je drugi način nastanka aneuploidije. Događa se zbog preranog odvajanja sestrinskih kromatida. Umjesto u anafazi II odvoje se u anafazi I, pa tako oocita u drugoj mejotičkoj diobi (do anafaze II) nosi 23 kromosoma izgrađenih od dvije kromatide plus još jednu kromatidu ( $23 + \frac{1}{2}$ ). Polociti I. reda stoga manjka jedna kromatida. To je nebalansirano prerano odvajanje kromatida. Ukoliko se isto dogodi s oba kromosoma koji čine homologni par onda oocita tijekom druge mejotske diobe nosi 22 kromosoma sastavljena od još uvijek povezanih sestrinskih kromatida, plus još dvije zasebne kromatide. Ovo je balansirano prerano odvajanje kromatida. Jedini dokazani uzrok nastanka prediobe i nerazdvajanja je dob; potvrđena je češća pojava u majki iznad 35 godina. Prerano odvajanje je češći uzrok aneuploidije od klasičnog nerazdvajanja i češći je u starijih majki.

Posebno veliki broj aneuploidija, uzrokovanih nerazdvajanjem, nastaje tijekom oogeneze, vjerojatno zbog propadanja, tijekom vremena, čimbenika koji po-

dupiru adheziju homolognih kromosoma. Za uspješno odvajanje homolognih kromosoma tijekom prve mejotske diobe nužno je održavanje fizičke veze (adhezije) između dva homologna kromosoma sve do anafaze I.

Druga teorija govori o važnosti "motornih proteina"; to su proteini centromera i diobenog vretena. Njima se centromere dviju sestrinskih kromatida vežu za niti diobenog vretena samo jednog (istog) pola stanice. Sa starošću žene smanjuju se adhezija i djelovanje «motornih proteina». U kombinaciji s lokalnim čimbenicima (kao što je ostatak oocita u ovariju) i ostalim čimbenicima organizma uzrokuju oštećenje jedinstva procesa mejoze. Prema ovim saznanjima starija žena je sklonija stvaranju aneuploidnih zametaka od mlađe (32).

Razumijevanje mehanizama kojim se održava integritet jezgre, te mehanizama kojima se reguliraju i koordiniraju zbivanja u jezgri, gotovo je nesagledivo.

U jezgri pojedini kromosomi zauzimaju površine koje se nazivaju kromosomskim područjima. Ova su područja međusobno odijeljena kanalima, tzv. interkromosomskim područjima ili domenama. Aktivni geni, koji se nalaze na kromosomima, nastoje se grupirati na periferiji kromosomskih područja. Stoga se i molekule glasničke RNA (engl. messenger RNA - mRNA) najčešće nalaze na površini tih teritorija. Otuda prelaze u kanale interkromosomskih područja kojima «putuju» do pora membrane jezgre kroz koje izlaze u citoplazmu. Transkripcijski aktivni geni, koji se repliciraju ranije za vrijeme S-perioda interfaze, dijelovi su kromosoma koji se nazivaju R-područjima. Suprotno tome transkripcijski slabije aktivni geni grupirani su u tzv. G-područjima. R-područja kromosoma nalaze se obično u unutrašnjosti jezgre (eukromatin), a G-područja smještena su na periferiji, uz membranu jezgre (heterokromatin). U kromosomima su, zbog njihove izražene kondenziranosti, G- i R- pruge (područja) blizu jedne drugima. Na kraju mitoze, kada se kromosomi ponovo despiraliziraju i pretvaraju u kromatinske niti, razdvajanje R- i G-pruga u odvojene dijelove kromosomskih teritorija nije zanemariv proces. Kako tijekom pojedinih faza životnog ciklusa stanice neki geni mogu, u jednom trenu, biti transkripcijski aktivni a u nekom drugom neaktivni, jasno je da se pregrupiranje dijelova kromatinskih niti, iz eukromatinskih u heterokromatinska područja i obrnuto, događa stalno, tijekom cijele interfaze.

Nebalansirane promjene kromosoma (aneuploidija) nalaze se u manje od 1% novorođene djece. Od svih ispitivanih vrsta, ljudi su najskloniji stvaranju aneuploidnih spolnih stanica.

Brojčano, spermija se stvara znatno više nego jajnih stanica. Ipak, čak je 25-50% jajnih stanica citogenetski promijenjeno. Većinom je riječ o hiperhaploidiji (24 kromosoma, jedan kromosom viška). U hipohaploidiji nedostaje jedan kromosom ( $n = 22$ ). Ovakvim abnormalnostima mogu nastati zigote s trisomičnim i mono-

somičnim brojem kromosoma. Mogućnost nastanka aneuploidije raste sa starošću majke, a najčešće je uzrokovana nerazdvajanjem kromosoma.

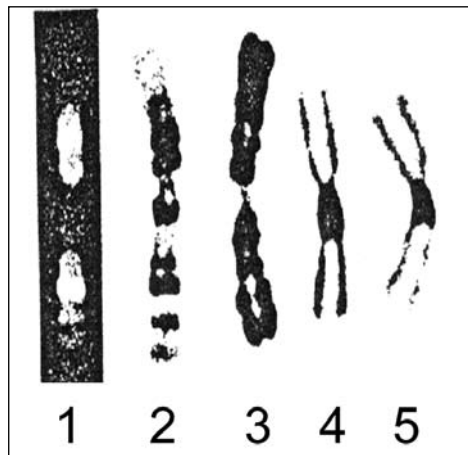
Od 20.000 kariotipiziranih spermija zdravih osoba 10% nosi promjene kromosoma. Aneuploidija se nalazi u 1-3% spermija, a 5-10% nosi strukturne promjene kromosoma. Diploidna gameta u kombinaciji s normalnom gametom stvara triploidni zametak. Ako se pretpostavi da otprilike 20% oocita može biti aneuploidno, a da 10% spermija nosi neku promjenu kromosoma, uz uvjet da imaju jednaku fertilizirajuću sposobnost, može se očekivati oko 30% zametaka s nekom abnormalnošću kromosoma. Monosomija i mozaicizam mogu biti letalni i prije no što se morula pretvori u blastocistu ili samo dosegne stadij blastociste. Učestalost i udio aneuploidije u blastocisti jednaka je kao i u pobačaju koji se događa u kasnijem dijelu prvog tromjesečja trudnoće. U kasnijem dijelu prvog tromjesečja trudnoće (uglavnom pred kraj) događa se otprilike 10-15% spontanih pobačaja. U 50% pokazane su promjene kromosoma. Promjene kromosoma nađene su u još većem broju zametaka pobačenih prije 10. tjedna trudnoće. U čak 60% spontano pobačenih zametaka nađene su trisomije. Nebalansirani kariotip se javlja i u živorođene djece s učestalošću od 1:250. Učestali (rekurentni, habitualni) pobačaj događa se i u osoba urednog konstitucijskog kariotipa. Stvaran razlog tome je nepoznat. Smatra se, međutim, da takve osobe možda imaju neku predispoziciju za stvaranje aneuploidnih zametaka, kao što su npr. postojanje nekih recesivnih gena, abnormalnosti kromosoma roditelja, gonadni mozaicizam, pojačana asocijacija satelita kod akrocentričnih kromosoma, što se često viđa u kariotipovima roditelja djece s trisomijom 21. Pobačeni plod je često aneuploidan što ukazuje na aneuploidiju gameta. U čak 90% riječ je o aneuploidiji jajne stanice. Broj takvih gameta povećava se sa starošću majke. Trisomije se javljaju u 80%. Najčešće su trisomije kromosoma 15, 16 i 21 (14%, 15% i 8%) i triploidije (13%).

Od 1,000.000 začeca, 150.000 završava spontanim pobačajem, dok 75.000 ima kromosomske aberacije. Abnormalnost kromosoma fetusa, koja je nespojiva sa životom, javlja se u 25 do 60% pobačaja. Svi kromosomi nisu jednako podložni nerazdvajanju tijekom mejoze. Ovom su procesu, izgleda, najpodložniji kromosom 16 (32%) a slijedi ga 21 s učestalošću od 12,5%, općenito, promjene kod akrocentričnih kromosoma češće se nađu u spontanim pobačajima. Sklonost pojedinih kromosoma aneuploidiji određuju dužina kromosoma, dužina pericentričnog dijela, dužina ponavljajućih dijelova kromosoma i položaj centromere (31).

Dob majke ne djeluje jednako, u smislu pojave aneuploidije, na sve kromosome. Npr., na velike kromosome grupe A (kromosomi 1-3) i B (kromosomi 4 i 5) dob majke ima mali učinak. Suprotno tome, učestalost aneuploidije kromosoma 16 prati porast životne dobi majke linearno, a učestalost aneuploidije kromosoma 21

pojačava se eksponencijalno sa životnom dobi majke. Učestalost aneuploidije pojedinih kromosoma ovisi i o vremenu događanja nerazdvajanja kromosoma: prva ili druga mejotska dioba, mitotičko nerazdvajanje. Učestalost nerazdvajanja kromosoma (prva mejotička dioba) u izravnom su pozitivnom odnosu sa životnom dobi majke; najčešće zahvaćaju autosome - trisomija autosoma. Aneuploidije spermija odnose se uglavnom na gonosome. Posljedica su nerazdvajanja kromatida tijekom druge mejotske diobe; u izravnoj su pozitivnoj vezi sa životnom dobi oca. Trisomija kromosoma 18 jedina je posljedica greške nerazdvajanja autosoma oca tijekom II. mejotske diobe. Općenito, aneuploidija se javlja u oko 2-4% spermija, a vezana je uz stariju životnu dob. Aneuploidija je češća u žena. Javlja se u čak 8,6% oocita i, kao i u muškaraca, povezuje se sa starijom životnom dobi majki. Česte su zbog nerazdvajanja kromatida u drugoj mejotskoj diobi (2).

Ove promjene pokazuju da konstitucijska aneuploidija nastaje pod utjecajem mnogostrukih mehanizama koji djeluju na: 1) vrijeme i narav stvaranja greške i u jajnoj stanici i u spermiju, 2) vrijeme nastanka nerazdvajanja – prva ili druga mejotska dioba, mitotsko nerazdvajanje, i 3) selekciju nekih specifičnih kromosomskih aneuploidija tijekom embrionalnog razvoja (31,32). Na stvaranje pogrešaka kromosoma općenito, a posebice aneuploidija, utječe i rearanžman kromatinskih niti jezgre u interfazi. Važan mehanizam rearanžmana je fosforilacija histona 3 (H3). Započinje nepravilno u pericentromeričnom heterokromatinu u kasnoj G2-fazi interfaze diobe stanice i traje do početka kondenzacije kromatinskih niti kojima će se pretvoriti u kromosome kakvi se vide u profazi. Znači da postoji točan prostorni i vremenski odnos između H3-fosforilacije i početnog stadija kondenzacije kromosoma (31,32).



Slika 1-13. 1.Q (fluorescencija); 2. GTG; 3. R, 4 i 5. C-pruge

Zasada nisu poznati svi uzroci mejotskog nerazdvajanja i nastanka aneuploidija. Istraživanja pokazuju da su potrebne dvije promjene (*two hits* model), koje u konačnici stvaraju mejotsko nerazdvajanje. Prva nastupa tijekom profaze I. "osjetljivog" bivalenta, a druga u metafazi I ili II (32).

Kromosomi se prikazuju raznim metodama bojanja kao što su: *G*; *GTG*; *Q* (florescencija); *C*; *R-pruganje*; prometafazni kromosomi; *T*-( $\text{AgNO}_3$ ); izmjene sestara kromatida (engl. sister chromatide exchange - SCE) za ispitivanje mutageneze; fragilnost kromosoma; FISH.

### **Međunarodni sustav nomenklature u humanoj citogenetici (engl. *International System for Human Cytogenetic Nomenclature - ISCN*):**

t	translokacija
ins	inercija
inv	inverzija
del	delecija
dup	duplikacija
i	izokromosom
r	(ring) prstenasti kromosom
der	derivirani kromosom
mar	marker kromosom
add	dodatak

Normalni modalni broj kromosoma naziva se euploidija ( $2n$ ) a aneuploidija je kada je modalni broj  $>$  ili  $<$  od  $2n$ .

Ako nema manjka kromosomskih segmenata aberacija je balansirana. Ako dovodi do viška ili manjka kromosomskog materijala ona je nebalansirana. Nosioci balansiranih strukturnih aberacija, heterozigoti, nose visoki rizik za stvaranje potomaka s nebalansiranim promjenama (31,32).

### **1.3. Genetička informacija**

Genetička informacija postala je bitni dio svakog suvremeno vođenog stručnog rada, posebno vezanog uz probleme budućih roditelja. Ponekad rizik od 1% za dobijanje nenormalnog potomstva može osobi koja traži pomoć biti veliki, dok za drugu osobu ni postotak od 50% nije dovoljno veliki razlog za odricanje

potomstva. Interpretacija rizika može imati vrlo subjektivnu notu. Definitivnu odluku prepustiti obitelji, nakon provođenja gore navedenih postupaka. Rizik od 5% malen, od 10% srednji, a onaj iznad 10% visok.

Na genetičku informaciju treba uputiti sljedeće osobe: 1) osobe iz rizičnih obitelji, 2) osobe čija su djeca rođena s nekom nasljednom bolešću ili prirođenom anomalijom, 3) osobe s nekom kromosopatijom ili enzimopatijom u obitelji, 4) mirne nosioce kromosomske aberacije ili recesivne nasljedne bolesti (heterozigoti), 5) osobe s bolesnim djetetom iz prethodnog braka, 6) osobe s ponovljenim spontanom pobačajem, 7) osobe s primarnom ili sekundarnom amenorejom, 8) osobe s neodređenim vanjskim spolovilom, 9) osobe starije od 35 godina ženske i muške, 10) sterilne ili infertilne osobe, 11) bračne parove krvno povezane, 12) osobe izložene nekim vanjskim štetnim čimnicima, 13) osobe iz braka gdje se javio defekt neuralne cijevi, 14) bračni par s mrtvorodenim djetetom. Indikaciju za ranu prenatalnu dijagnostiku (RPD) nosi 10% trudnoća.

Rizik u općoj populaciji s prirođenom anomalijom je 1:30, s ozbiljnim fizičkim ili mentalnim hendikepom 1:50; sa spontanom pobačajem 1:8, perinatalnom smrću 1:30 do 1:100; smrt djeteta u prvoj godini 1:150, sterilni bračni par 1:10.

Postupci u genetičkoj informaciji su: 1) pronalaženje rizika ponavljanja bolesti, specifičnog za osobu odnosno obitelj, 2) objašnjenje rizika, 3) prijedlog racionalnog plana u svezi s postupkom, odnosno odlukom o rješenju postojećeg problema i 4) praćenje osobe ili obitelji kako bi se vidjela ispravnost informacije kao i neposredni učinak na onoga komu je data. Da bi se genetička informacija mogla odgovorno dati potrebno je ispuniti određene preduvjete. Postaviti točnu dijagnozu, način nasljeđivanja s tim i rizik ponavljanja koji je za svaku pojedinu obitelj različit, prognozu, mogućnost života, kvalitetu života, terapiju. Ako je potrebno obaviti kliničko i laboratorijsko ispitivanje i drugih članova obitelji, ponuditi roditeljstvo novim medicinskim metodama, adopcijom ili je potrebno učiniti medicinski indiciran pobačaj. Obitelj je potrebno upoznati s metodom i rizikom terapijskog prekida trudnoće, kao i s mogućnostima kontracepcije.

Genetska informacija je proces tijekom kojeg se ispituje obiteljska anamneza i medicinski nalazi, određuju se genetski testovi, procjenjuju već učinjeni testovi i pomaže se roditeljima u postupcima postizanja sljedeće trudnoće.

Genetskim testiranjem saznaje se o postojanju ili nepostojanju malformacije gena ili kromosoma, a objašnjenje takvog stanja zahtijeva genetsko informiranje. Prije razgovora s genetskim informatorom potrebno je informirati se unutar obitelji o spontanom pobačajima, mrtvorodenim, nekim nasljednim bolestima, ponijeti sve nalaze vezane uz prethodne komplicirane ili neuspjele trudnoće, bolesti; sve to se odnosi i na muškarca i na ženu. Nakon pregleda svih nalaza, crtanja obiteljskog

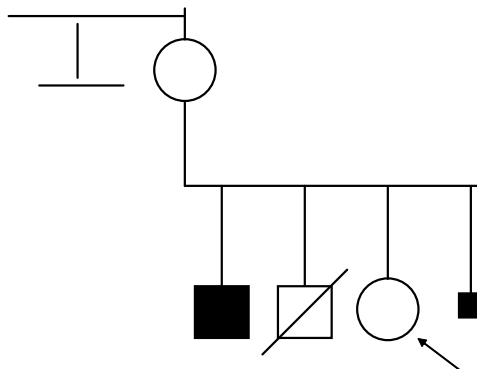


stabla, možda će trebati napraviti još neke pretrage te nakon toga dobit će se informacija o riziku ili vjerojatnosti da se stanje, zbog kojeg je zatražena genetska informacija, ponovi. Nakon informiranja roditelji odlučuju o daljnjim postupcima zajedno s članovima uže obitelji ili sami. Ako se ustanovi da obitelj ima veliki ili značajni rizik za ponavljanje iste promjene može se odlučiti na preimplantacijsku dijagnozu. Jajašce se oplodi *in vitro* izvan uterusa te se promjena testira u 8-staničnog ploda u razdoblju blastociste. Zdrava blastocista može se implantirati u uterus i dalje normalno razvijati. Sljedeća odluka je donacija sperme ili jajašca ili posvajanje djeteta. Ako se tijekom prenatalne dijagnostike uspostavi da će dijete biti teško oštećeno i/ili mentalno retardirano mogu se roditelji pripremiti za dijete i suočiti se sa svim problemima ili se odlučiti na medicinski indicirani pobačaj. Genetski informator može predočiti primjere o drugim obiteljima te navesti njihove odluke, ali on ne može odlučiti za roditelje. Dobar genetski informator zna da što je dobro za jednu obitelj nije i za drugu makar imale iste probleme. Pri tome je važna pomoć cijele obitelji i zajednice (33).

#### *Kriteriji za prenatalnu dijagnostiku:*

1. Bolest dovoljno teška da je vrijedno prekinuti trudnoću
2. Liječenje nedostatno ili nemoguće
3. Prekid trudnoće prihvatljiv za oba bračna partnera
4. Siguran test za prenatalnu dijagnostiku dostupan
5. Genetski rizik za trudnoću dovoljno visok

### OBITELJSKO STABLO



*Slika 1-14. Principi crtanja obiteljskog stabla*



Slika 1-15. Simboli za heredogram

## Literatura

1. OMIM Online Mendelian Inheritance in Man, 190685 Down Syndrome
2. Ramos S, Alcántara MA, Molina B, del Castillo V, Sanchez S, Frias S. Acrocentric cryptic translocation associated with nondisjunction of chromosome 21. *Am J Med Genet A* 2008;146:97-102.
3. Shaw SW, Chen CP, Cheng PJ i sur. Gene dosage change of TPTE and BAGE2 and breakpoint analysis in Robertsonian Down syndrome. *J Hum Genet* 2008;53:136-43.
4. Borgatti M, Bianchi N, Mancini I, Feriotta G, Gambari R. New trends in non-invasive prenatal diagnosis: applications of dielectrophoresis-based Lab-on-a-chip platforms to the identification and manipulation of rare cells. *Int J Mol Med* 2008;21:3-12.
5. Zimmermann B, Zhong XY, Holzgreve W, Hahn S. Real-time quantitative polymerase chain reaction measurement of male fetal DNA in maternal plasma. *Methods Mol Med* 2007;132:43-9.
6. Cuckle HS, Malone FD, Wright D i sur. Contingent screening for Down syndrome-results from the FaSTER trial. *Prenat Diagn* 2008;28:89-94.
7. Hahn S, Zhong XY, Holzgreve W. Recent progress in non-invasive prenatal diagnosis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2008;13:57-62.
8. Lo YM, Lun FM, Chan KC i sur. Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13116-21.

9. Old RW, Crea F, Puszyk W, Hulten MA. Candidate epigenetic biomarkers for non-invasive prenatal diagnosis of Down syndrome. *Reprod Biomed Online* 2007;15:227-35.
10. <http://www.altweb.com/cs/downsyndrome/characteristics.html>
11. Palminiello S, Kida E, Kaur K i sur. Increased levels of carbonic anhydrase II in the developing Down syndrome brain. *Brain Res* 2008;1190:193-205.
12. O'Doherty A, Ruf S, Mulligan C i sur. An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. *Science* 2005; 309:2033-7.
13. Pueschel SM, Anneren G, Durlach R, Flores J, Sustrova M, Verma JC. Guidelines for optimal medical care of persons with Down syndrome. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 1995;84:823-7.
14. Heath M, Grierson L, Binsted G, Elliott D. Interhemispheric transmission time in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:972-81.
15. Baddeley A, Jarrold C. Working memory and Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:925-31.
16. Annerén G, Gustavson KH, Sara VR, Tuvemo T. Growth retardation in Down syndrome in relation to insulin-like growth factors and growth hormone. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:59-62.
17. Pidoux G, Gerbaud P, Marpeau O i sur. Human placental development is impaired by abnormal human chorionic gonadotropin signaling in trisomy 21 pregnancies. *Endocrinology* 2007;148:5403-13.
18. Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Haddad R, Eberlin MN, Pavarino-Bertelli EC. The MTR A2756G polymorphism is associated with an increase of plasma homocysteine concentration in Brazilian individuals with Down syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:34-40.
19. Chang Q, Gold PE. Age-related changes in memory and in acetylcholine functions in the hippocampus in the Ts65Dn mouse, a model of Down syndrome. *Neurobiol Learn Mem* 2008;89:167-77.
20. Chen Y, Dyakin VV, Branch CA i sur. In vivo MRI identifies cholinergic circuitry deficits in a Down syndrome model. *Neurobiol Aging* 2008; (Epub ahead of print)
21. Rachidi M, Lopes C. Mental retardation in Down syndrome: from gene dosage imbalance to molecular and cellular mechanisms. *Neurosci Res* 2007;59:349-69.
22. Whittle N, Sartori SB, Dierssen M, Lubec G, Singewald N. Fetal Down syndrome brains exhibit aberrant levels of neurotransmitters critical for normal brain development. *Pediatrics* 2007;120:e1465-71.

23. Kasari C, Freeman SF, Bass W. Empathy and response to distress in children with Down syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:424-31.
24. Winell J, Burke SW. Sports participation of children with Down syndrome. *Orthop Clin North Am* 2003;34:439-43.
25. Grela BG. Do children with Down syndrome have difficulty with argument structure? *J Commun Disord* 2003;36:263-79.
26. Gatford A. Down's syndrome: experiences of mothers from different cultures. *Br J Nurs* 2001;10:1193-9.
27. Larsen SO, Hansen J, Pedersen BN. Expected, prenatally discovered, and born cases of Down syndrome in Denmark during the period 1980-1998. *Prenat Diagn* 2001;21:630-3.
28. Binkert F, Mutter M, Schinzel A. Impact of prenatal diagnosis on the prevalence of live births with Down syndrome in the eastern half of Switzerland 1980-1996. *Swiss Med Wkly* 2002;132:478-84.
29. Rosch C, Steinbicker V, Kropf S. Down's syndrome: the effects of prenatal diagnosis and demographic factors in a region of the eastern part of Germany. *Eur J Epidemiol* 2000;16:627-32.
30. Cheffins T, Chan A, Haan EA i sur. The impact of maternal serum screening on the birth prevalence of Down's syndrome and the use of amniocentesis and chorionic villus sampling in South Australia. *BJOG* 2000;107:1453-9.
31. Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 5. izd. Oxford : University Press; 2004. str. 22-46,83-7,95,291-300,339-59.
32. Wyrobek AJ, Aardema M, Eichenlaub-Ritter U, Ferguson L, Marchetti F. Mechanisms and targets involved in maternal and paternal age effects on numerical aneuploidy. *Environ Mol Mutagen* 1996;28:254-64.
33. Recommendations for genetic counselling related to genetic testing. Dostupno na adresi: [www.eurogentest.org](http://www.eurogentest.org).



# 2.

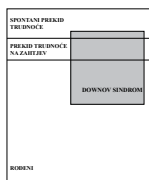
## Epidemiologija

Marjan Erceg

Na osnovu podataka Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) o porođima, prekidima trudnoće, umrlim osobama na području Republike Hrvatske (RH) te Hrvatskog registra o osobama s invaliditetom, u ovom će poglavlju biti prikazana epidemiologija sindroma Down (SD) (1,2).

### Učestalost

Ishod pojave SD za vrijeme trudnoće trojake je naravi (slika 2-1). Prvo, spontani prekid trudnoće nastaje uslijed viška genetskog materijala što je nespojivo sa životom. Podaci o spontanima prekidima trudnoće zbog SD najčešće nisu rutinski dostupni pa učestalost ove bolesti u potpunosti nije moguće procijeniti. Drugo, prekid trudnoće može uslijediti na zahtjev majke, a kao posljedica nalaza kojim je u ploda utvrđen SD. Temeljem rutinskih statističkih izvora, nije moguće u potpunosti procijeniti učestalost pojave. Treći ishod su djeca rođena sa SD i statistički izvori odnose se isključivo na njih. Prema današnjim procjenama u svijetu je učestalost novorođenih s ovom bolešću 1 : 600-800 poroda (3,4). Taj je broj različit u različitim zemljama, a ovisi o tome provode li se programi ranog probira na SD i druge malformacije te postoji li mogućnost prekida trudnoće na zahtjev (5,6).



Slika 2-1. Ishodi pojave SD

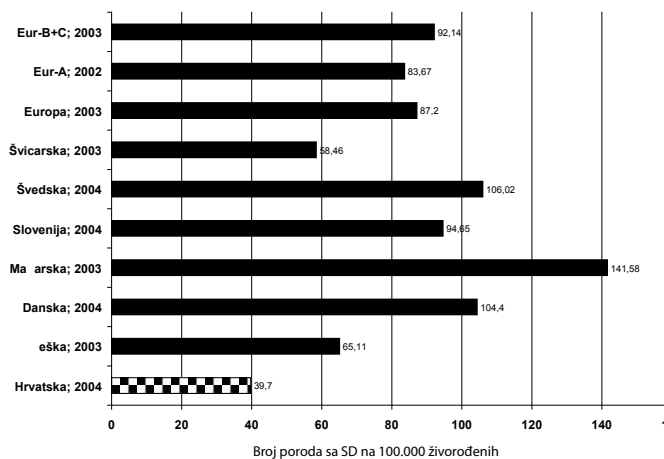
Tablica 2-1. Rođeni sa SD u RH u razdoblju od 2000.–2005. godine

Godina	Živorodeni	Registrirano pri porodu		Hrvatski registar o osobama s invaliditetom	
		SD	Stopa/1000 živorodjenih	SD	Stopa/1000 živorodjenih
2000.	43.746	14	0,3	38	0,9
2001.	40.993	19	0,5	58	1,4
2002.	40.094	45	1,1	39	1,0
2003.	39.668	28	0,7	36	0,9
2004.	40.307	16	0,4	40	1,0
2005.	42.492	20	0,5	41	1,0
Ukupno	247.300	123	0,5	252	1,0

Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ)

U razdoblju od 2000. do 2005. godine u RH rođeno je ukupno 123 djece sa SD. Najmanje ih je rođeno u 2000. godini, njih 14, a najviše u 2002. godini, njih 45. Prosječna stopa, za spomenuto razdoblje, bila je 0,5/1000 živorodjenih, a kretala se u rasponu od 0,3/1000 živorodjenih u 2000. godini do 1,1/1000 živorodjenih u 2002. (tablica 2-1). Tablica prikazuje i podatke o broju djece rođene sa SD. Podaci su prikupljeni iz obrazaca koji su sukladni zakonskim propisima i obvezno se popunjavaju za svaki porod u RH. Ovim sustavom prikupljanja podataka zabilježen je mali broj djece sa SD, što ukazuje na potrebu poboljšanja podataka koji se bilježe pri porodu (7, 8).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization - WHO*), Hrvatska se ubraja u skupinu zemalja s nižim stopama rođenih sa SD na 100.000 živorodjenih (slika 2-2). Stope su niže i od prosjeka zemalja Euro-A i Euro-B+C područja (Euro-A područje obuhvaća 27 zemalja u Europi u kojima je vrlo nizak mortalitet djece i odraslih, a Euro-B+C područje obuhvaća 26 zemalja istog područja u kojima je mortalitet visok (9). Spomenuto valja oprezno tumačiti s obzirom na velike razlike u dostupnosti i kvaliteti zdravstveno-statističkih podataka (2).



Slika 2-2. Broj novorođene djece sa SD u nekim zemljama Europe.

Izvor: WHO i Zdravlje za sve - baza podataka zdravlje za sve (engl. Health for all database - HFA DB).

## Čimbenici rizika

Najčešći predisponirajući čimbenik rizika pojave SD je dob majke (tablica 2-2). U trudnica od 20 godina iznosi 0,066% i višestruko je niži u odnosu na majke od 40 godina.

Tablica 2-2. Rizik nastanka SD s obzirom na dob majke

Dob majke (godine)	Rizik	Rizik (%)
20	1:1500	0,066
30	1:800	0,125
35	1:270	0,37
40	1:100	1,0
≥45	1:50	2,0

Podaci za Hrvatsku također pokazuju porast rođenja djece sa SD u majki starije dobi. U majki od 35 i više godina zabilježena je stopa od 1,7/1000 živorođenih, u odnosu na 0,47/1000 živorođenih u majki mlađih od 35. Iako su stope više u sta-



rijim dobnim skupinama, apsolutni broj rođenih sa SD veći je u mlađim dobnim skupinama (tablica 2-3) o čemu valja voditi računa pri planiranju programa probira u koji je potrebno uključiti sve majke s povećanim rizikom.

Tablica 2-3. Rođeni sa SD u RH u razdoblju od 2003. do 2005. godina prema dobi majke

Dob majke (godine)	SD	Živorodeni	Stopa/1000 živorođenih
≤ 34	41	108.417	0,4
≥ 35	23	13.824	1,7
Sve dobi	64	122.241	0,5

Izvor: HZJZ

Iako postoje brojna istraživanja o utjecaju dobi oca na pojavu SD zasada nema izravnih dokaza o njihovoj povezanosti.

### Značajke osoba sa SD

Za analizu značajki osoba sa SD rabljeni su podaci Hrvatskog registra o osobama s invaliditetom koji prikuplja nalaze i mišljenja prvostupanijskih tijela vještačenja centara za socijalnu skrb. Navedeni izvor vještači potrebu za tuđom njezgom i pomoći te sadrži i podatke o osobama sa SD. Na dan 20. 07. 2007. godine u Registru su se nalazili podaci za 1260 osoba sa SD. Među njima je podjednak broj osoba muškog (630) i ženskog spola (630). Njihova raspodjela prema dobi i spolu prikazana je u tablici 2-4. Njih 248 (20%) bilo je u dobi od 5 do 9 godina, a po 188 (15%) u dobi od 0 do 4 i 10 do 14 godina. U starijim dobnim skupinama zabilježen je manji broj registriranih među kojima su i oni koji su živjeli preko 50 godina.

Pregled bolesti ili stanja zabilježenih u registriranih bolesnika sa SD prikazan je u tablici 2-5. Umjerena mentalna retardacija zabilježena je u 32,2% od 1260 registriranih oboljelih osoba.

Tablica 2-4. Raspodjela osoba sa SD prema dobi i spolu

Dob (g)	Spol		Ukupno	%
	muški	Ženski		
0 - 4	86	102	188	15
5 - 9	135	113	248	20
10 - 14	106	82	188	15
15 - 19	75	68	143	11
20 - 24	55	60	115	9
25 - 29	43	48	91	7
30 - 34	37	44	81	6
35 - 39	36	33	69	5
40 - 44	19	29	48	4
45 - 49	16	19	35	3
50 - 54	12	17	29	2
55 +	10	15	25	2
Ukupno	630	630	1260	100,0

Izvor: Hrvatski registar o osobama s invaliditetom - HZJZ

Tablica 2-5. Bolesti i stanja zabilježeni u osoba sa SD

Bolest ili stanje	Broj	%
Umjerena mentalna retardacija	406	32,2
Prirodne srčane greške	291	23,1
Poremećaji razvoja govora	242	19,2
Oštećenje vida	234	18,6
Teža mentalna retardacija	203	16,1
Laka mentalna retardacija	172	13,7
Oštećenje sluha	56	4,4
Epilepsija	39	3,1
Duboka mentalna retardacija	31	2,5

Izvor: Hrvatski registar o osobama s invaliditetom - HZJZ

**Napomena:** Ukupni zbroj postotaka veći je od 100, jer je u nekih osoba zabilježeno više dijagnoza.

U 16,1% zabilježena je teža, a u 13,7% laka MR. Najrjeđe se javlja duboka duševna zaostalost, u svega 2,5% oboljelih. U 23,1% zabilježene su prirodene srčane greške, u 19,2% poremećaji razvoja govora, a u 18,6% oštećenje vida.

Naposljetku, ne treba zanemariti ni činjenicu tko i gdje skrbi o oboljelim osobama. Prema podacima Hrvatskog registra o osobama s invaliditetom HZJZ, najveći je broj smješten u svome domu (93,9%), u krugu obitelji. Svega 4,1% oboljelih smješteno je u specijaliziranim ustanovama. Ovu činjenicu treba uzeti u obzir pri planiranju skrbi o osobama sa SD te predvidjeti programe potpore obiteljima koje brinu o njima.

## Smrtnost

U Hrvatskoj je, u razdoblju od 2000. do 2005. godine, umrlo 85 osoba (42 muškog i 43 ženskog spola). Godišnje se bilježi mali broj umrlih i kreće se u rasponu od 9-19 tijekom 2002., odnosno 2005. godine. Raspodjela umrlih prema dobi i spolu prikazana je u tablici 2-6. Smrtnost ima bifazičnu raspodjelu i u osoba muškog i ženskog spola. Najviše umrlih bilježi se u prve četiri godine života (58,8%) i u skupini starijih od 30 godina (30,6%). Prema postojećim rutinskim izvorima neposredni uzrok smrti nije poznat.

Vjerodostojne i pravovremene informacije o SD, rizicima njegovog nastanka i mogućim posljedicama moraju biti dostupne najširoj javnosti.

Prema Programu mjera zdravstvene zaštite, za sve trudnice s povećanim rizikom, potrebno je osigurati uključivanje u program probira neinvazivnim, a po potrebi i invazivnim metodama. Genetska informiranja trebaju pomoći potencijalnim roditeljima u sagledavanju rezultata probira, postojećih rizika i posljedica odluka koje moraju donijeti. Potrebno je stalno provoditi programe osvješćivanja zajednice o SD, zagovarati programe socijalizacije osoba sa SD te osigurati potporu obiteljima oboljelih osoba (10-14).

Registar nasljednih anomalija, koji bi obuhvatio podatke iz različitih izvora na razini cijele države, zasigurno bi osigurao kvalitetne informacije o ovom značajnom javno-zdravstvenom problemu.

Tablica 2-6. Osobe sa SD umrle u RH u razdoblju od 2000. do 2005. godine

Godina	Spol	Dob (g)						Ukupno
		0	1 - 4	5- 9	10 - 19	20 - 29	≥ 30	
2000.	Muški	5	-	-	-	-	1	6
	Ženski	3	-	1	-	-	1	5
	Ukupno	8	-	1	-	-	2	11
2001.	Muški	1	2	-	1	-	2	6
	Ženski	2	3	-	-	1	3	9
	Ukupno	3	5	-	1	1	5	15
2002.	Muški	1	3	-	-	-	1	5
	Ženski	1	-	-	-	-	3	4
	Ukupno	2	3	-	-	-	4	9
2003.	Muški	5	-	-	-	1	4	10
	Ženski	4	2	-	-	-	-	6
	Ukupno	9	2	-	-	1	4	16
2004.	Muški	2	2	-	-	1	1	6
	Ženski	3	-	-	1	1	4	9
	Ukupno	5	2	-	1	2	5	15
2005.	Muški	6	2	-	-	-	1	9
	Ženski	2	1	1	-	1	5	10
	Ukupno	8	3	1	-	1	6	19
Svega	Muški	20	9	-	1	2	10	42
	Ženski	15	6	2	1	3	16	43
	Ukupno	35	15	2	2	5	26	85

Izvor: Državni zavod za statistiku

## Literatura

1. Barišić I. Downov sindrom. *Medicina* 2005;42:69-75.
2. Barišić I. EUROCAT – epidemiologijsko praćenje prirođenih mana u Europi. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2005;1.
3. Brajenovic-Milic B, Tislaric D, Bacic J i sur. Screening for Down's syndrome and neural tube defect in Croatia. A regional prospective study. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:367-71.
4. Ligutic I, Beer Z, Modrusan-Mozetic Z, Svel I. Incidence of congenital anomalies in 2 communities in Croatia before and after the Chernobyl nuclear accident. *Liječ Vjesn* 1989;111:317-25.
5. Brajenović-Milić B. Invazivne i neinvazivne metode prenatalne dijagnostike. *Paediatr Croat* 2004;48:175-9.
6. Brajenović-Milić B, Vraneković J, Frković A i sur. Prenatalna dijagnostika - naša iskustva. *Medicina* 2004;42:276-80.
7. Lešin J, Škrablin S, Đurić K i sur. Probir Downova sindroma trostrukim testom u drugom tromjesečju trudnoće. *Liječ Vjesn* 2003;125:55-60.
8. Stipoljev F. Tehnike prenatalne i preimplantacijske dijagnostike. U: Polšek D, Pavelić K, ur. *Društveni značaj genske tehnologije*. Zagreb: Institut društvenih znanosti Ivo Pilar; 1999, str. 73-82.
9. The world health report 2004. Changing history. Geneva, World Health Organization, 2004 (<http://www.who.int/whr/2004/en/>).
10. Barisic I, Clementi M, Hausler M i sur. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:309-16.
11. Ligutic I, Barisic I, Svel I i sur. A high rate of Down's syndrome in two regions of Croatia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1994;8:120-2.
12. Ligutic I, Barisic I, Kapitanovic H i sur. Eleven years of registration of congenital anomalies in Croatia associated with the EUROCAT international project. *Liječ Vjesn* 1997;119:47-53.
13. Barisic I. Prenatal screening policies in Croatia. U: *EUROCAT Special Report: Prenatal Screening Policies in Europe*. Boyd P, de Vigan C, Garne E, izd. Ulster: University of Ulster;2005.
14. Paravic J, Brajenovic-Milic B, Tislaric D i sur. Maternal serum screening for Down syndrome: a survey of pregnant women's views. *Comm Genet* 1999;2:109-12.

# 3.

## Genetika i genetsko informiranje

Ingeborg Barišić

### 3.1. Nastanak trisomije 21

Sindrom Down (SD) najpoznatiji je poremećaj broja kromosoma. Njegov glavni uzrok je *nerazdvajanje kromosoma*, koje nastaje tijekom mejoze - nastanka spolnih stanica (*regularna trisomija*), tijekom mitoze - diobe stanica zametka (*mozaicizam*) ili u patološkom razdvajanju kromosoma u translokacijama koje uključuju 21. kromosom (*translokacijski oblici*) (1). Rjeđe SD nastaje uslijed drugih strukturnih poremećaja kromosoma.

Nerazdvajanje u mejozi može nastati tijekom I. i II. mejotske diobe (2). Budući da se homologni kromosomi razdvajaju tijekom I. mejotske diobe, nerazdvajanjem u ovom stadiju nastaje trisomična zigota s tri različita kromosoma. Ukoliko nerazdvajanje nastane u II. mejotskoj diobi, zigote će imati dvije kopije jednog roditeljskog homologa (slika 3-1). Premda rijetko, moguć je ispravak putom ponovnog nerazdvajanja te nastanak disomije.

Trisomične zigote će preživjeti ukoliko je višak kromosomskog materijala relativno mali, odnosno ukoliko je kvaliteta suvišnog genetičkog materijala spojiva s preživljavanjem. U praksi je riječ o trisomijama kromosoma 21, 13 i 18, a vrlo rijetko o trisomiji drugih kromosoma (trisomija 8, - 9, - 22 itd.).

SD najčešće nastaje nerazdvajanjem kromosoma u majke u I. mejotskoj diobi i četiri puta je češće nego nerazdvajanje u II. mejotskoj diobi. Tijekom spermatogeneze u oca nerazdvajanje nastaje u 5% i tada najčešće u II. mejotskoj diobi (3). Trisomija 21, nastala uslijed nerazdvajanja u mejozi, naziva se *regularna trisomija* i nalazi se u 93% osoba sa SD (slika 3-2).

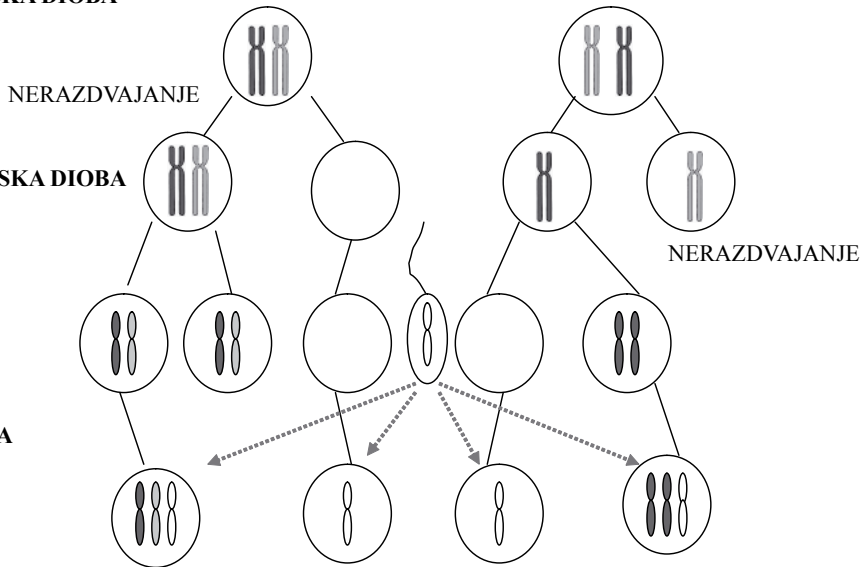
## I. MEJOTSKA DIOBA

## II. MEJOTSKA DIOBA

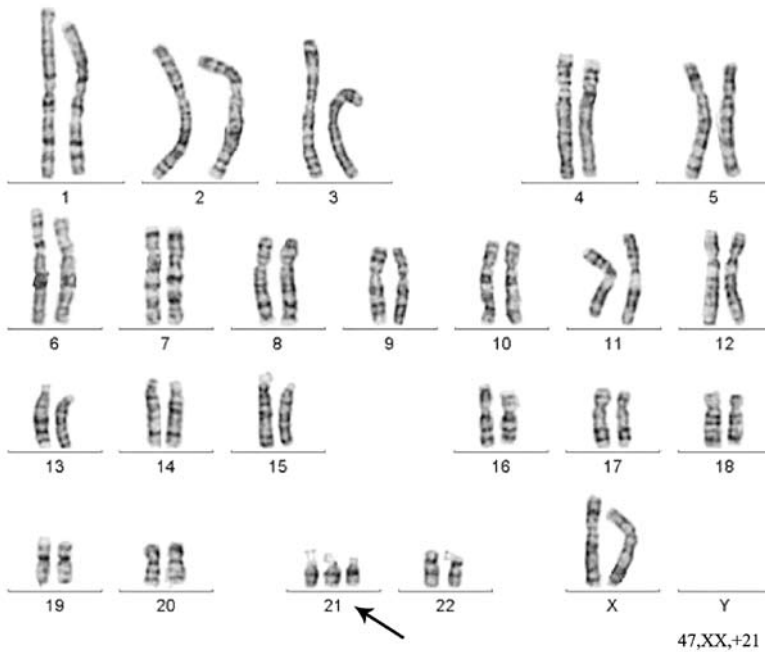
## GAMETE

## OPLODNJA

## ZIGOTE



Slika 3-1. Nerazdvajanje u I. i II. mejotskoj diobi



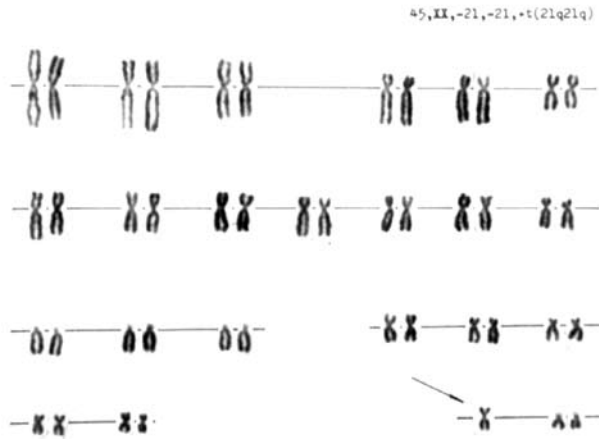
Slika 3-2. Kariotip ženske osobe s regularnim oblikom SD: 47,XX,+21

Mitotsko nerazdvajanje nastaje nakon oplodnje, tijekom prvih dioba stanica kojima započinje rast ploda. Može se dogoditi i da je oplođena jajna stanica – zigota u početku imala tri kromosoma 21, ali se tijekom daljnjih dioba stanica, u jednoj ili više staničnih linija, izgubio suvišni kromosom 21. Druga je mogućnost da je zigota imala uredni broj kromosoma, ali da je prilikom daljnjih dijeljenja, uslijed mitotske pogreške, nastala trisomija u jednoj staničnoj liniji, dok je drugi dio stanica zadržao uredni broj kromosoma. Takvo stanje naziva se *mozaicizam*. Mozaicizam se javlja u 2-4% SD (4). Osoba s mozaicizmom može imati uredni kariotip u stanicama krvi, ali trisomiju 21 u fibroblastima kože (5). Zastupljenost aberantnih stanica sa suvišnim 21. kromosomom ovisi o vremenu nastanka nerazdvajanja. Što se ono javilo ranije, tijekom embriogeneze, osoba će imati veći broj trisomičnih stanica te jače izražene kliničke simptome trisomije (6).

Uzroci nerazdvajanja još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni. Hipoteze uključuju nastanak prolongiranih sinapsi kromosoma koje povlače oba kromosoma u istu stanicu-kćer, odnosno nedostatak pravilnih sinapsi zbog čega se kromosomi ne mogu poredati uz metafaznu ploču. Genetičko mapiranje obitelji s trisomijom 21 otkriva prvi molekularni korelat nerazdvajanja u ljudi - poremećenu razinu i smještaj rekombinacije što bi moglo značiti da je riječ o dvostupnom poremećaju. Prvo u profazi I nastaje osjetljiv bivalent (sljubljena dva homologna kromosoma), a zatim nastaje abnormalno razdvajanja u metafazi I ili II. Povezanost s dobi majke također je još nerazjašnjena. Trudnice mlađe od 25 godina imaju rizik nastanka trisomije manji od 1:1000. S dobi rizik progresivno raste, pa je u dobi od 37 godina oko 1:100, a u dobi od 45 godina oko 1:10. Rizik ponovne pojave nerazdvajanja u idućim trudnoćama majke je malen i iznosi 2,5% (1:250). Čini se da je velika učestalost mejotskog nerazdvajanja u starijih majki povezana s greškama rekombinacije, a možda i s gubitkom kohezije kromosoma u mejozi.

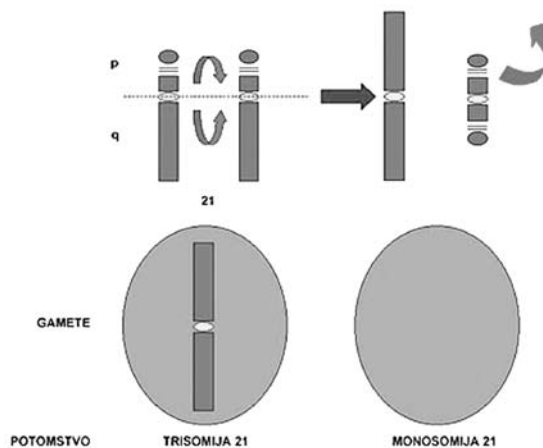
SD nastaje kao posljedica strukturnih poremećaja kromosoma u 5% osoba. Najčešće je riječ o Robertsonovim translokacijama a jedan od roditelja je mirni nositelj (7). Ovo je strukturni poremećaj pri čemu se gubi kratki krak jednog od akrocentričnih kromosoma (kromosomi 13, 14, 15, 21, 22) a vezuje se dugi krak drugog akrocentrika (homolognog ili nehomolognog) za centromeru (slika 3-3). Budući da kratki krakovi akrocentričnih kromosoma ne sadrže važan genetički materijal, njihov gubitak obično nema važne kliničke posljedice. Stoga nositelji Robertsonove translokacije, premda imaju 45 kromosoma, nemaju izmijenjen fenotip, tj. u pravilu su zdravi.





Slika 3-3. Robertsonova translokacija između dva kromosoma 21. Balansirana nositeljica ima jedan kromosom manje i jedan derivirani kromosom 21 koji se sastoji od dva duga kraka.

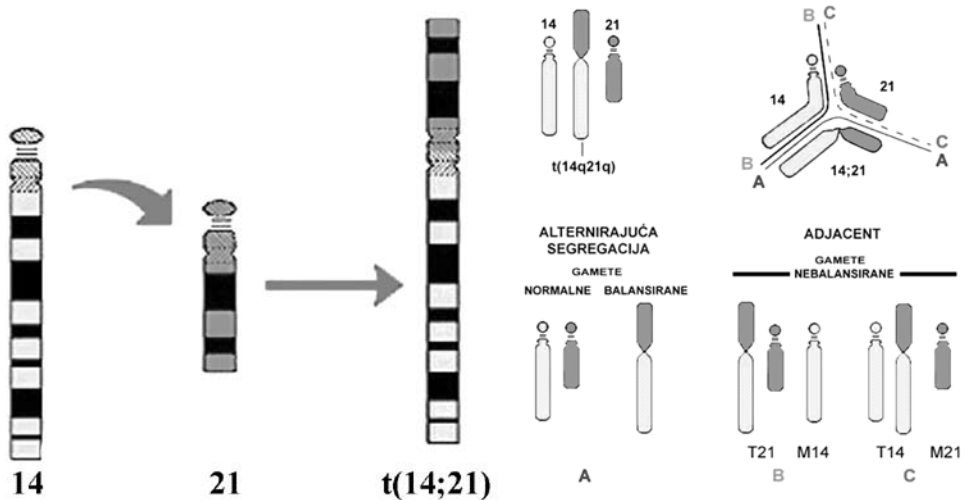
Tijekom gametogeneze, tj. nastanka spolnih stanica, u nositelja Robertsonove translokacije može nastati patološko razdvajanje. Ako je u onih s Robertsonovom translokacijom uključen 21. kromosom, rađa se dijete sa SD. Kod homologne translokacije 21q/21q uvijek će se rađati bolesno dijete, jer se stvaraju samo dvije vrste spolnih stanica - disomične, što rezultira rađanjem djeteta s trisomijom 21, i nulisomične što pak rezultira stvaranjem zigote s monosomijom 21 koja se u pravilu spontano pobaci (slika 3-4).



Slika 3-4. Homologna Robertsonova translokacija 21q21q

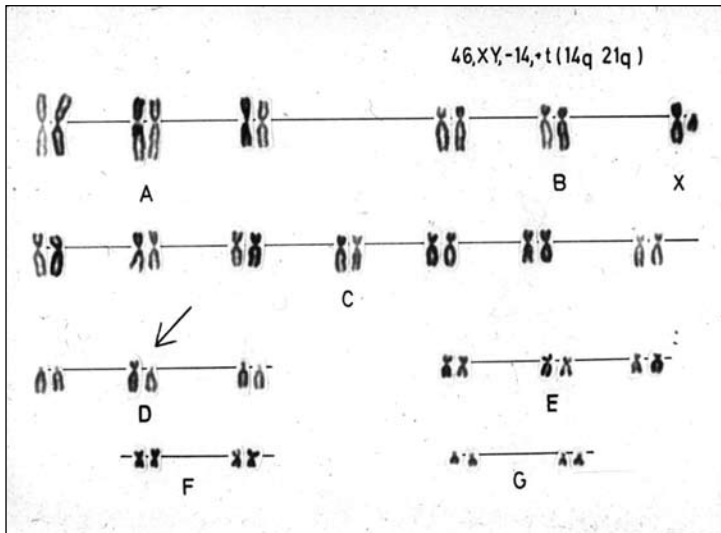
Ako je riječ o nehomolognim translokacijama koje uključuju kromosom 21 (npr. 14q/21q, 15q/21q), tijekom će mejoze (nastanka spolnih stanica), prilikom sljublivanja homolognih kromosoma (u pahitenu), umjesto bivalenata, nastati formacije zvane trivalenti. Njihovim razdvajanjem nastat će više vrsta gameta: normalne, balansirane i nebalansirane, a od njih trisomije i monosomije kromosoma uključenih u trivalent (slika 3-5).

Osobe s nehomolognom Robertsonovom translokacijom mogu roditi potpuno zdravo dijete, nositelja Robertsonove translokacije (alternirajuća segregacija) te djecu s trisomijama ili monosomijama kromosoma uključenih u strukturni poremećaj (*adjacent* segregacija). Monosomične će se zigote u pravilu pobaciti, a također i neke trisomične (npr. kromosom 14 ili 15), dok će zigota s trisomijom 21 vjerojatno preživjeti (slika 3-6).



Slika 3-5. Nehomologna translokacija 14q/21q; mogućnosti patološkog i normalnog razdvajanja kromosoma

Rizik rađanja bolesnog djeteta u nositelja nehomolognih Robertsonovih translokacija, koje uključuju kromosom 21, ovisi o spolu roditelja koji ima translokaciju. U 75% roditelji imaju uredni kariotip, a nebalansirana promjena nastaje *de novo*.



Slika 3-6. Translokacijski oblik SD. Dječak ima dva cijela kromosoma 21 i dodatno jedan dugi krak kromosoma 21 nalijepljen na dugi krak 14. kromosoma. Kako ima tri duga kraka, ima i kliničku sliku SD, jer se kritično područje za bolest nalazi na dugom kraku kromosoma 21.

Također i druge recipročne translokacije, koje uključuju kromosom 21, mogu uzrokovati kliničku sliku trisomije 21. Pri recipročnim translokacijama u pahitenu mejoze stvara se kvadrivalent tj. spoj dva aberantna kromosoma koji nastaje umjesto bivalenta kako bi se omogućila izmjena genetičkog materijala putom *crossing overa* između dva homologa (slika 3-7). Nakon *crossing overa* kvadrivalent se razdvaja.

Prilikom razdvajanja, pored normalnih stanica i stanica s balansiranom strukturnom promjenom (tzv. alternirajuća segregacija), nastaju i nebalansirane stanice s viškom/manjkom genetičkog materijala tj. djelići kromosoma koji se nalaze distalno od mjesta lomova na kromosomima (2:2 razdvajanje), a ponekad je moguće i razdvajanje 3:1 pri čemu nastaju spolne stanice s dodatnim kromosomom 21. Kako se smatra da je za kliničku sliku trisomije 21 dovoljno udvostručenje područja 21q22.1-q23.3 oba načina patološkog razdvajanja u nositelja strukturne aberacije mogu uzrokovati kliničku sliku SD.

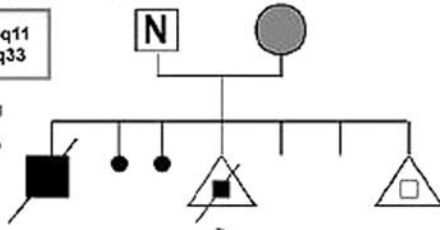
Citogenetskom analizom utvrđeno je da je riječ o parcijalnoj trisomiji 21 nastaloj 2:2/adj-1 mehanizmom u mejozi majke, balansiranog nositelja recipročne translokacije. Nakon dva spontana pobačaja, prenatalnom dijagnostikom, utvrđeno je da, uz balansiranu translokaciju naslijeđenu od majke, plod nosi i suvišni kromosom 21 (3:1 izmjenična trisomija). Nakon još dva spontana pobačaja u 7.

trudnoći je ustvrđeno da majka nosi normalni muški plod.

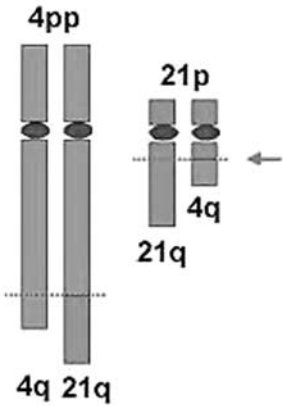
### Recipročna translokacija t(4;21)(q33;q11)

Parcijalna monosomija/trisomija  
nastala 2:2/adj-1 razdvajanjem

T 21qter--q11  
M 4qter--q33



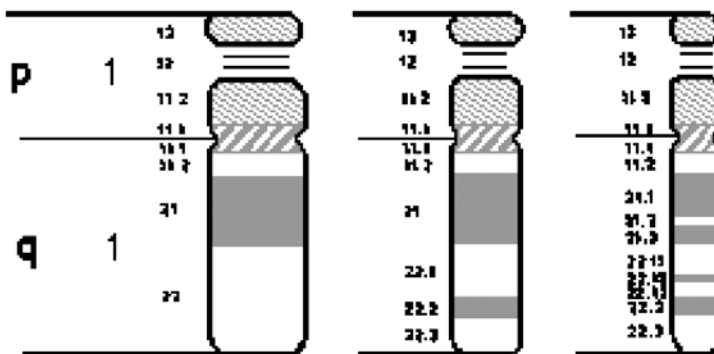
I.T. 21  
Izmjenična trisomija 21  
nastala 3:1 razdvajanjem



Slika 3-7. Obitelj se javila genetičkom informatoru radi obrade četverogodišnjeg dječaka s fenotipom SD

### 3.2. Građa kromosoma 21

Humani kromosom 21 (engl. *human chromosome 21* - HSA21) je najtemeljitiije izučavan čovjekov kromosom (slika 3-8).



Slika 3-8. Idiogram kromosoma 21

To je akrocentrični autosom dužine 47 Mb. Dugi krak kromosoma 21 dugačak je 33.6 Mb i čini oko 1% sekvenciranog eukromatskog čovjekovog genoma.

Međutim, još nije ustvrđen konačan broj kodirajućih gena ovog kraka. Kratki krak 21p, dužine oko 13 Mb čine višestruko ponavljajući nizovi baza koji su siromašni genima i koji još nisu detaljno ispitani. Smatra se da je DSCR u području 21q22.1-q23.3. Ono sadrži gene koji kodiraju mnoge enzime i druge proteine koji sudjeluju u funkcioniranju i građi čovjekova tijela (8,9). Posebno su značajna istraživanja koja nastoje povezati spoznaje molekulske biologije o sastavu kromosoma 21 s varijacijama u genotipu i njegovoj ekspresiji kako u zdravoj populaciji tako i u osoba sa SD (10). Premda organizam kompenzira pojačanu ekspresiju nekih gena, čini se da mnogi nisu jednostavno regulirani (11). Iako je detaljna analiza još u tijeku, čini se da je područje dužine oko 5 Mb između D2158 i D2142 povezano s duševnim zaostajanjem i većinom dismorfičnih crta koje se nalaze u bolesne djece, uključujući kose oči, epikantus, uleknuti korijen nosa, plaženje jezika, kratke ruke, klinodaktiliju 5. prsta i povećani razmak između 1. i 2. prsta na donjim udovima. Pretpostavlja se da kritično područje za SD sadrži bar 225 gena, od kojih je oko 130 izraženo u SZS. Njihov poremećaj je ključan u stvaranju kliničke slike SD. Posebno se istražuje pojačana izraženost gena za superoksid dismutazu (SOD1) koja može uzrokovati prijevremeno starenje i slabljenje imunskog sustava, gena za cistationin beta sintetazu (CBS) i gena za glicinamid ribonukleotid formiltransferazu (GART) koja može oštetiti mehanizme popravka DNA, dok pojačana ekspresija gena čimbenika spajanja kromatina 1 (engl. *chromatin assembly factor* - CAF1A) oštećuje sintezu DNA. Poremećaj aktivnosti gena za kolagen (COL6A1) može uzrokovati srčanu grešku, gena za retrovirus eritroblastoze (engl. *erythroblastosis retrovirus E26* - ETS26) koštane abnormalnosti, a gena CRY1A (engl. *cytochrome*) kataraktu. Gen amiloidni prekursor protein (engl. *amyloid protein precursor* - APP) poznat je po svojoj uključenosti u neurodegenerativne procese i nastanak Alzheimerove bolesti (12). Proučavanjem kultura matičnih stanica trisomičnih za kromosom 21 i mjerenjem aktivnosti gena unutar stanica uočeno je značajno smanjenje postotka stanica koje stvaraju neurone u usporedbi s normalnim kulturama stanica. Novostvorena nervna vlakna bila su kraća i poremećenog oblika, čime je pokazano da su u osoba sa SD oštećeni specifični geni važni za razvoj neurona.

Dosad, međutim, još nije neprijeporno ustvrđeno koji su geni, u kojoj mjeri i na koji način uključeni u nastanak kliničke slike trisomije 21. Djeca s trisomijom 21 imaju vrlo različitu kliničku sliku: neka imaju malformacije unutarnjih organa i sustava, hipotireozu, imune i hematološke bolesti, a neka nemaju, a i varira težina pojedinog poremećaja. Razvojno zaostajanje, kao glavni znak SD također je prisutno u različitom stupnju. Očito je da je riječ o interakcijama mnogih gena, od kojih se većina vjerojatno ne nalazi na 21. kromosomu. Ukupni učinak ovih gena na različite stanice, njihovu strukturu i funkciju tijekom razvoja jedinke vjerojatno je

rezultat kaskadnih interaktivnih učinaka koji naposljetku rezultiraju individualnim fenotipom (13,14,15,16).

Usljed trisomije 1,5 puta je povećana doza gena, odnosno genskog produkta, što se može dokazati enzimskim reakcijama u stanicama tih osoba. Primarni učinak trisomije je povećanje doze ekspresije gena u različitim tkivima i razvojnim stadijima. Primarni učinci različitih kategorija genskih produkata imaju neposredni fenotipski učinak.

Pored primarnog učinka trisomije, postoji i sekundarni učinak pri čemu su 1,5 puta porasle aktivnosti pojedinih gena, što oštećuje funkciju drugih ciljnih gena i razvojnih putova, a time se remeti regulacija (smanjena ili povećana) aktivnosti drugih disomičnih gena. Ovaj učinak može biti značajniji od primarnog učinka genske doze. Povećana učestalost leukemije, Hirschsprungove bolesti ili bolesti štitnjače ukazuje na to da trisomija 21 utječe na gene koji predisponiraju ovim poremećajima, te ovisno o ovim interakcijama može se, ali i ne mora, pojaviti bolest. Ove interakcije mogu biti pozitivne pa su tako osobe s trisomijom 21 manje sklone aterosklerozi ili razvoju solidnih tumora. Tercijarni učinak na disomične gene pojavljuje se se u svim tkivima kada morfološke promjene postanu očite.

### 3.3. Genetska informacija za trisomiju 21

Kao što je vidljivo iz opisanih mehanizama nastanka trisomije 21, ona većinom nastaje uslijed slučajne greške razdvajanja kromosoma, pa u pravilu nije nasljedna. Vjerojatnost da će mladi bračni par ponovo dobiti dijete s trisomijom 21 je mala i procijenjena je na 2,5%. Rizik za ostale članove obitelji, uključujući braću i sestre, ne smatra se povećanim. Starija dob majke nosi povećan rizik za nastanak trisomije, pa genetičari preporučuju svim trudnicama iznad 35 godina prenatalnu dijagnostiku.

Kako mozaični oblik trisomije 21 u većine osoba nastaje naknadnim popravkom iz trisomične zigote rizik je jednak regularnom obliku trisomije 21.

Ukoliko se ustvrdi da je riječ o translokacijskom obliku SD, neophodno je napraviti kariotipove roditelja kako bi se ustvrdilo je li jedan od roditelja nositelj translokacije. Kod homolognih Robertsonovih translokacija bit će česti spontani pobačaji, a u trudnoći, uz vrlo rijetke izuzetke, uvijek je riječ o trisomiji 21, pa je rizik 100%. Ako je riječ o nehomolognim Robertsonovim translokacijama, rizik za trisomiju će biti veći ako je translokacija naslijeđena od majke (10-15%) nego ako je naslijeđena od oca (2-3%). Rizik je empirijski, a mijenja se i u odnosu na veličinu drugog kromosoma uključenog u translokaciju.

Rizik za recipročne translokacije, koje uključuju kromosom 21, individualan je, ovisi o zahvaćenim kromosomima i mjestima lomova, a može se empirijski izračunati, što se obično radi tijekom genetskog informiranja zahvaćenih obitelji.

### **Prenatalna dijagnostika trisomije 21**

Dosad je svim trudnicama u dobi od 35 godina i više bilo preporučeno ispitivanje kariotipa ploda uzimanjem uzorka tehnikom amniocenteze ili *korion frondozuma*. Nedostatak ove preporuke bio je prvenstveno u tome što nije štitila žene mlađe životne dobi. Pored toga, ove metode su skupe, invazivne i rizične za plod. Stoga se za žene iznad 35 godina prvo rade testovi probira, a potom, po potrebi, i dijagnostički invazivni testovi.

Kako bi se zaštitila i mlađa populacija žena, stajalište je suvremene medicine da se svim trudnicama, bez obzira na dob, ponudi test probira za SD iz krvi majke.

Testovi probira (tzv. screening testovi) brzi su i jednostavni, no nisu toliko precizni kao dijagnostički invazivni test kariotipizacije ploda pa imaju veći rizik lažno pozitivnih ili negativnih nalaza. Zbog toga se trajno usavršavaju i upotpunjuju.

Iz majčine krvi analizira se kombinacija više biljega. Standardne analize uključuju alfafetoprotein (AFP), nekonjugirani estriol (engl. *unconjugated estriol* - uE), humani korionski gonadotropin (hCG) (tzv. *trostruki test*), a može se uključiti i određivanje inhibina A (*četverostruki test*) (17). Vrijednosti AFP i estriola u krvi trudnice, koja nosi plod s trisomijom 21, snižene su, dok su vrijednosti hCG i inhibina A (InhA) povišene. Vrlo vrijedan parametar u prvom tromjesečju je plazmatski protein A udružen s trudnoćom (engl. *pregnancy associated plasma protein A* - PAPP-A) (17). Mjeri se razina svakog pojedinog serumskog biljega i izražava kao umnožak medijana (MoM) za žene iste gestacijske dobi kao u ispitanica. Biokemijski biljezi promatraju se u odnosu na dob majke kako bi se izračunao rizik rađanja djeteta s trisomijom 21. Granica, kod koje se rezultat smatra pozitivnim, razlikuje se. Većina laboratorija uzima kao graničnu vrijednost rizik od 1/270, što odgovara riziku žene od 35 godina u 2. tromjesečju trudnoće za trisomiju 21. Klasični testovi probira obično su se nudili u razdoblju od 15.-20. tjedna trudnoće. Kako se kod pozitivnog nalaza ponekad kasnilo u izvođenju amniocenteze, sve više se primjenjuju testovi u prvom tromjesečju (11.-14. tjedan gestacije).

Nuhalni nabor je u djece s trisomijom 21 povećan uslijed nakupljanja tekućine na stražnjoj strani vrata (18). Samo mjerenje nuhalnog nabora u 10.-14. tjednu

pri standardnim uvjetima, u kombinaciji s dobi majke, omogućava otkrivanje 72% plodova s trisomijom 21 uz 5% lažno pozitivnih nalaza. Na ultrazvuku se mogu naći i drugi biljezi koji upućuju na kromosomsku abnormalnost, primjerice veličina nosnih kostiju, ciste pleksus korioideusa u SŽS, ehogena žarišta u mišiću srca, ehogeno crijevo, proširenje bubrežne čašice, kraće bedrene kosti i dr. Ti su biljezi nespecifični i mogu se naći i u drugim bolestima, pa i u zdravih plodova, te njihovu prisutnost treba oprezno tumačiti (16,19).

Trudnice u kojih se probirom ustvrdi povećani rizik za rođenje djeteta sa SD treba uputiti na genetsko informiranje gdje će im, u sklopu razgovora s liječnikom, biti ponuđene invazivne dijagnostičke tehnike – najčešće amniocenteza ili metoda uzimanja uzorka *korion frondoza*. Također se preporučuje u dobi od 18.-20. tjedna detaljan ultrazvučni pregled ploda kako bi se ustvrdilo eventualno postojanje prirođenih malformacija (srčane greške, abnormalnosti probavnog sustava i dr.).

Amniocenteza je postupak uzimanja uzorka amnijske tekućine u kojoj pliva plod, a koja će poslužiti za analizu kromosoma. Plodova voda sadrži stanice ploda koje se potom izdvajaju, umnažaju, te analiziraju pod mikroskopom. Cijeli postupak traje 3 tjedna, budući da je broj stanica u amnijskoj tekućini mali, pa treba duže vrijeme da bi se uzgojio dovoljan broj za analizu. Ponekad stanične kulture ne rastu, pa je postupak neophodno ponoviti. Amniocenteza se obično radi od 15.-18. tjedna trudnoće, a rijetko je praćena komplikacijama. Nepoželjne nuspojave uključuju grčeve, krvarenje, infekciju, istjecanje amnijske tekućine. Rizik za spontani pobačaj neznatno se povećava i u tom je razdoblju normalni 2-3%, a amniocenteza ga povećava za još 0,7 -1%. Amniocenteza se preporučuje ženama s pozitivnim nalazom testa probira, odnosno trudnicama u dobi od 35 godina i više koje imaju *a priori* rizik od 1:250 za rođenje djeteta sa SD.

Metodom korionskih resica uzima se mali uzorak tkiva iz placente radi analize stanice ploda. Uzorak se može dobiti punkcijom iglom kroz trbušnu stijenku ili kateterom transvaginalno. Postupak se obično provodi između 9.-14. tjedna gestacije. Nuspojave su iste kao i pri amniocentezi, a rizik za spontani pobačaj veći je za 3-4% od uobičajenog. U prvim godinama, kada je počela primjena ove metode, opaženo je da komplikacija može biti nedostatak ili skraćenje prstiju ploda (pretpostavlja se uslijed disruptivnog učinka uzimanja uzorka). Kromosomi dobiveni ovom metodom mogu se analizirati i neposredno pod mikroskopom što daje brzi nalaz, no ova metoda je samo orijentacijska i pogodna za numeričke aberacije, jer kvaliteta preparata nije dostatna da bi se mogla analizirati struktura kromosoma.

Danas se u prenatalnoj dijagnostici rabe i razne druge citogenetičke metode. Rutinska kariotipizacija daje pregled broja i strukture svih kromosoma, no na nalaze treba čekati relativno dugo. Činjenica je da se 81% kromosomskih abnor-



malnosti otkriva prenatalno, a da je u 95% riječ o trisomijama kromosoma 13, 18, 21, X i Y, što je navelo liječnike da se usredotoče na brzu prenatalnu dijagnostiku ovih najčešćih numeričkih kromosomskih abnormalnosti uporabom novih metoda u interfazi pomoću FISH-a (20) te kvantitativne lančane reakcije polimeraze (engl. *quantitative polymerase chain reaction* - Q PCR) (21,22).

FISH je metoda kojom se fluorescentnom bojom selektivno boji određeni kromosom ili njegov dio (npr. specifični lokus na kromosomu, centromere ili subtelomere). Posebna prednost ove metode je u tome što se mogu rabiti i stanice koje se ne dijele, dakle one koje su u interfazi (slika 3-9). To značajno skraćuje vrijeme potrebno za



Slika 3-9. Interfazna FISH metoda. Crveni signal označava tri kromosoma 21 u stanici.

izdavanje nalaza. Glavna je mana ove metode što je selektivna, tj. govori samo o kromosomu ili dijelu kromosoma koji se želi ispitati, a ne daje podatke o izgledu i broju ostalih kromosoma i kromosomskih područja. Ipak, ova se tehnika pokazala praktičnom u prenatalnoj dijagnostici najčešćih trisomija, jer se upotrebom kromosom - specifičnih sonda na interfaznim stanicama dobivenim amniocentezom ili tehnikom *korion frondozuma* može brzo i djelotvorno dijagnosticirati najčešće numeričke kromosomske abnormalnosti. Nalaz je gotov za 1-2 dana, a osjetljivost i specifičnost metode za otkrivanje trisomije 21 je 100%. Brzi interfazni FISH rabi se u kombinaciji s nalazom ultrazvuka kao alternativa klasičnoj prenatalnoj dijagnozi pomoću kariotipizacije kada postoje indikacije kao što su dob majke ili pozitivni nalaz probira majčinog seruma. Rijetko nepotpuna hibridizacija kromosomskih sonda ili smanjenje signala uslijed heteromorfizama genoma mogu uzrokovati lažno negativne nalaze. U višeplođnih trudnoća potreban je oprez u tumačenju nalaza i

pažljivo genetičko informiranje roditelja, a zbog dvosmislenih nalaza, uvijek se radi i klasična metoda kariotipizacije.

Strategija u kojoj se prvo napravi interfazni FISH za kromosom 21, a potom za druge kromosome (13, 18, X i Y) ukoliko postoji ultrazvučna indikacija, pokazala se vrlo djelotvornom u velikom broju ispitivanih uzoraka otkrivajući sve aberacije bez lažno pozitivnih nalaza (20), pri tom se ne može odgovoriti na pitanje jesu li broj i struktura ostalih kromosoma uredni.

Kvantitativna fluorescentna reakcija PCR rabi kratke polimorfne ponavljajuće sekvence (engl. *short/small tandem repeats* - STR) DNA (23,24). Metoda se zasniva na zapažanju da je količina produkta PCR proporcionalna količini početne ciljne sekvence, pa će u trisomiji biti i veća količina produkta PCR. Ove metode su jeftine i brze: potrebno je manje amnijske tekućine, manji broj stanica, a može se brzo obraditi veliki broj uzoraka.

Genetičko informiranje te ustvrđivanje prenatalnog rizika (25) za razvoj SD temelji se na dobrovoljnom pristanku budućih roditelja. U procesu genetičkog informiranja buduće se roditelje upoznaje s mogućnostima neinvazivnih i invazivnih metoda dijagnostike ili probira, mogućnostima lažno pozitivnih i negativnih nalaza, eventualnoj potrebi ponavljanja pretraga i slično. Informiranje je neizravno i treba sadržavati sve dobrobiti ali i negativne strane prenatalnog ispitivanja. Roditelji moraju dati pismeni pristanak za provođenje testova. Ako se ustvrdi da plod nosi trisomiju 21, roditeljima treba dati detaljnu i suvremenu informaciju o ovom poremećaju te im pomoći da, uz razumijevanje svih činjenica, donesu vlastitu odluku o daljnjem tijeku trudnoće. Ukoliko se roditelji odluče za nastavak trudnoću, neophodno ih je upozoriti na veći rizik spontanog pobačaja/mrtvorodenja, uputiti ih na ultrazvučni pregled ploda te planirati porod u rodilištu koje može dobro skrbiti za ugroženu novorođenčad.

## Literatura

1. Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. *Cytogenet Cell Genet* 2000;91:199-203.
2. Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001;2:280-91.
3. Soares SR, Templado C, Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Numerical chromosome abnormalities in the spermatozoa of the fathers of children with trisomy 21 of paternal origin: generalised tendency to meiotic non-disjunction. *Hum Genet* 2001;108:134-9.

4. Devlin L, Morrison PJ. Mosaic Down's syndrome prevalence in a complete population study. *Arch Dis Child* 2004;89:1177-8.
5. Li CM, Guo M, Salas M i sur. Cell type-specific over-expression of chromosome 21 genes in fibroblasts and fetal hearts with trisomy 21. *BMC Med Genet* 2006;7:24.
6. Richtsmeier JT, Zumwalt A, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH. Craniofacial phenotypes in segmentally trisomic mouse models for Down syndrome. *Am J Med Genet* 2002;107:317-24.
7. Kim SR, Shaffer LG. Robertsonian translocations: mechanisms of formation, aneuploidy, and uniparental disomy and diagnostic considerations. *Genet Test* 2002;6:163-8.
8. Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J, Reeves RH. A chromosome 21 critical region does not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science* 2004;306:687-90.
9. Olson LE, Roper RJ, Sengstaken CL i sur. Trisomy for the Down syndrome 'critical region' is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice. *Hum Mol Genet* 2007;16:774-82.
10. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 2004;5:725-38.
11. Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT. Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends Genet* 2001;17:83-8.
12. Cataldo AM, Petanceska S, Peterhoff CM i sur. App gene dosage modulates endosomal abnormalities of Alzheimer's disease in a segmental trisomy 16 mouse model of down syndrome. *J Neurosci* 2003;23:6788-92.
13. Dowjat WK, Adayev T, Kuchna I i sur. Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome. *Neurosci Lett* 2007;413:77-81.
14. FitzPatrick DR. Transcriptional consequences of autosomal trisomy: primary gene dosage with complex downstream effects. *Trends Genet* 2005;21:249-53.
15. Gardiner K. Gene-dosage effects in Down syndrome and trisomic mouse models. *Genome Biol* 2004;5:244.
16. Goncalves TR, Zamith MM, Murta CG, Bussamra LC, Torloni MR, Moron AF. Chromosomal and cardiac anomalies in fetuses with intracardiac echogenic foci. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:132-7.
17. Watanabe H, Hamada H, Yamada N i sur. Second-trimester maternal pregnancy-associated plasma protein a and inhibin a levels in fetal trisomies. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:137-41.

18. Kagan KO, Avgidou K, Molina FS, Gajewska K, Nicolaides KH. Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects. *Obstet Gynecol* 2006;107:6-10.
19. Zoppi MA, Ibba RM, Axiana C, Floris M, Manca F, Monni G. Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2003;23:496-500.
20. Witters I, Devriendt K, Legius E i sur. Rapid prenatal diagnosis of trisomy 21 in 5049 consecutive uncultured amniotic fluid samples by fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Prenat Diagn* 2002;22:29-33.
21. Caine A, Maltby AE, Parkin CA, Waters JJ, Crolla JA. UK Association of Clinical Cytogeneticists (ACC). Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: a cytogenetic risk assessment. *Lancet* 2005;366:123-8.
22. Tsujie T, Takemura M, Kimura T i sur. Rapid detection of trisomy 21 by gene dosage analysis using quantitative real-time polymerase chain reaction. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32:368-72.
23. El Moutassim S, Becker M, Kuzio S i sur. Prenatal diagnosis of common aneuploidies using multiplex quantitative fluorescent polymerase chain reaction. *Fetal Diagn Ther* 2004;19:496-503.
24. Yan J, Wu J, Li Y i sur. A novel diagnostic strategy for trisomy 21 using short tandem repeats. *Electrophoresis* 2006;27:416-22.
25. Reddy UM, Wapner RJ. Comparison of first and second trimester aneuploidy risk assessment. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:442-53.



# 4.

## Bolesti imunosnog sustava

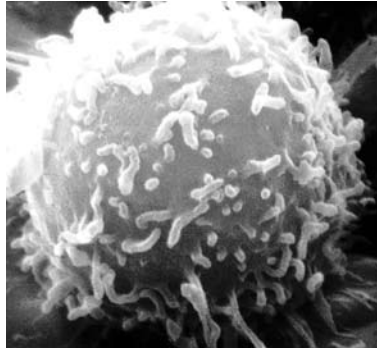
Srđana Čulić

Borba protiv infekcije najvažniji je zadatak imunosnog sustava. Međutim, njegova je uloga u zaštiti organizma puno šira: odgovoran je za zaštitu organizma od stranih stanica i tvari biološkog podrijetla, za prepoznavanje stanica vlastitog organizma, a u najranijoj fazi može iz organizma odstraniti i zloćudno promijenjene stanice. Nažalost, često ovaj sustav nije sposoban u cijelosti odstraniti zloćudnu bolest koja, na kraju, uništi bolesnika.

Imunosni sustav domaćina, u normalnim uvjetima, mirno koegzistira sa stanicama tog istog organizma; prepoznaje različite proteine (biljege) tih stanica kao vlastite i ne reagira na njih. Međutim, bilo koja promjena biljega stanica domaćina aktivira imunosni sustav. Bilo koja tvar, pa tako i proteini stanica, koja može aktivirati imunosni sustav, naziva se antigen. Imunosni je sustav veoma složen i može prepoznati i zapamtiti milijune «neprijateljskih» antigena koje naposljetku uništi i odstrani iz organizma raznim proteinima (imunoglobulini) i stanicama (leukociti).

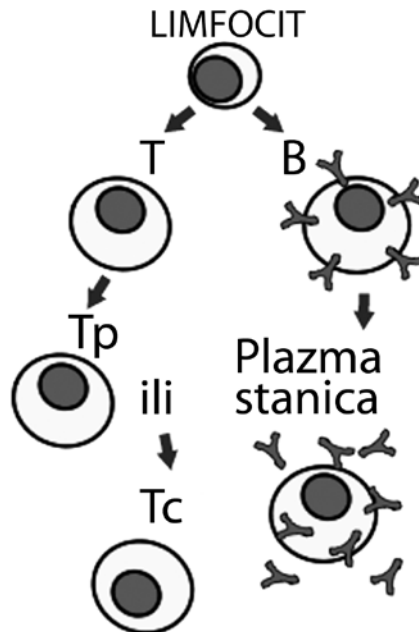
Ako imunosni sustav počne uklanjati pogrešne antigene ili ako je neispravan, nastaju različite bolesti. Ako ne raspoznaje svoje od tuđeg, i reagira protiv vlastitog tkiva i stanica, nastaje autoimuna bolest (arthritis, trombocitopenija, lupus), a ako reagira na inače bezopasne antigene (pelud) nastaje alergijska bolest.

Imunosni sustav čine brojne stanice, tkiva i organi. Najvažnije stanice imunosnog sustava su limfociti (slika 4-1) koji se dijele na limfocite T (slika 4-2), limfocite B i prirodne stanice ubojice (engl. *natural killer cells* - NK) (slika 4-2). Limfociti T su odgovorni za staničnu imunost. Nakon prepoznavanja antigena od njih nastaju pomoćnički limfociti T4 (Th) koji pomažu imunosnu reakciju i citotoksični limfociti T8 (Tc) koji potiskuju imunosnu reakciju (slika 4-2). Zadaća NK-stanica je uništenje tumorskih i virusom inficiranih stanica.

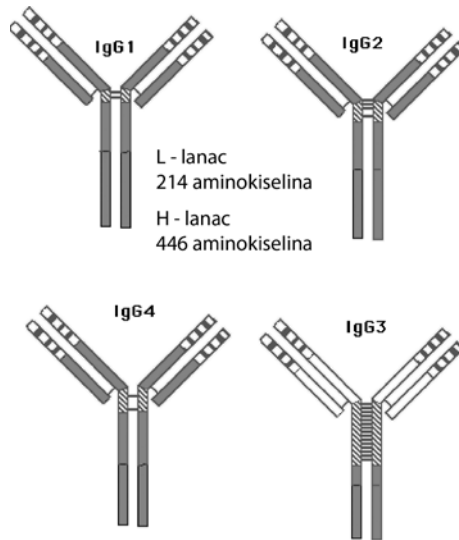


Slika 4-1. Limfocit čovjeka

Limfociti B, pod utjecajem različitih citokina, pretvaraju se u plazma stanice koje proizvode protutijela (imunoglobuline) IgG, IgA, IgM, IgE, IgD (slika 4-2). Najviše je protutijela IgG (70-75%), a dijele se na podskupine IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4 (slika 4-3). Imunosni odgovor organizma na antigen pomažu makrofagi i granulociti (neutrofil, eozinofil, bazofil) (slika 4-4).



Slika 4-2. Vrste limfocita



*Slika 4-3. Podskupine imunoglobulina IgG*

Makrofagi svojim pseudopodijima hvataju antigen, fagocitiraju ga, razgrađuju i prezentiraju na površini svoje membrane limfocitima T (slika 4-5).

Poznato je da su djeca sa SD sklona infekcijama, zloćudnim i autoimunim bolestima.



*Slika 4-4. Vrste leukocita*



Razlog tome su različite promjene imunskog sustava kao što je npr. poremećen odnos broja podvrsta limfocita u krvi, disfunkcija imunskih stanica i imunodeficijencija (1). Stoga je oboljeloj djeci potrebna posebna skrb.



*Slika 4-5. Makrofag napada bakterije*

Poremećaj imuniteta može biti vezan uz humoralnu i staničnu imunost. Deficijencija staničnog tipa imunosti može nastati zbog promjene morfologije timusa ili defekta epitelijalnih stanica timusa koje ne mogu sintetizirati i/ili izlučivati hormone neophodne za diferencijaciju limfocita T. Zbog toga su vrijednosti hormona timusa u serumu niske. Ako je poremećeno sazrijevanje limfocita T, nakon desete godine života, postotak cirkulirajućih limfocita T i proliferacijski odgovor limfocita na mitogene, sniženi su.

Procjena imunskog statusa djece sa SD pokazuje nedostatak IgG2, snižene vrijednosti limfocita T4 i/ili smanjenu funkciju NK-stanica. Zbog nedostatka IgG2 česte su bakterijske infekcije (hemofilus influenze tip B i streptokok pneumonije). Nedostatak IgG2 često prati i nedostatak IgA. Djeca imaju učestale infekcije uha i paranazalnih sinusa.

Klonalna proliferacija megakariocita česta je u oboljele djece zbog čega se razvija prolazna mijeloproliferativna bolest ili AMKL. Učestalost leukemije je 14-30 puta veća u oboljele nego u zdrave djece. Najčešća je AMKL (20%) u novorođenačkoj dobi i ponovo u dobi od 3-6 godina; javlja se oko 400-500 puta češće nego u zdrave djece. Akutna limfoblastična leukemija (ALL) je 6-10 puta češća u djece sa SD, ali je iznimno rijetka u odraslih iznad 30 godina. Sveukupna učestalost solidnih tumora u bolesnika sa SD je značajno manja nego u općoj populaciji što bi moglo značiti da trisomija 21 ima, na neki način, zaštitni učinak. Razlozi učestalije pojave leukemije i smanjene pojavnosti solidnih tumora u oboljelih osoba još su nepoznati.

Visoka osjetljivost na infekcije, zloćudne i autoimune bolesti povezana je s laboratorijski i patološki evidentnom imunodeficijencijom. Učestale infekcije, naročito dišnog sustava, registrirane su u 69% bolesnika. Zbog povećane učestalosti infekcija, akutne mijeloblastične leukemije (AML) i ALL smrtnost djece sa SD povećana je unutar prvih pet godina života. Ako se imunosni defekti ne prepoznaju na vrijeme mogu značajno pogoršati kvalitetu života djece. Neobično je važna odgovarajuća kvalitetna prehrana, jer nedostatak različitih vitamina i minerala, kao što je cink, može pogoršati funkciju štitnjače, imunodeficijenciju, a time i mentalni razvoj djeteta. Nužno je naglasiti da djeca sa sumnjom na tešku udruženu imunodeficijenciju ne smiju primiti živa cjepiva (BCG, poliomijelitis, morbili i dr.) zbog velikog rizika pojava cjepivom izazvanih bolesti.

#### 4.1. Imunodeficijencije

Imunosne deficijencije su različitog opsega i profila, a uzroci i mogućnosti liječenja predmet su brojnih istraživanja. Mogu biti uzrokovane poremećenim odnosom broja limfocita, nedostatkom cinka, imunoglobulina i fagocita kao i autoimunim bolestima. Tako su npr., u skupini od 64 oboljele djece, Lockitch i suradnici pokazali značajno snižene vrijednosti cinka u serumu, IgM, totalnog broja limfocita, limfocita T, -B, -T4 i T8, kao i značajno povišene vrijednosti IgA, IgG i frakcije komplementa C3 i C4 (2). Imunosne osobitosti ovog sindroma se značajno razlikuju s obzirom na dob, pa bi daljnja istraživanja bolesnika sa SD, različitih dobnih skupina, mogla definirati njihov imunosni status (3).

#### Poremećaji limfocita

Postotak cirkulirajućih limfocita T često je nizak u djece sa SD, a u perifernoj krvi mogu se naći i nezreli oblici ovih stanica. Poremećena funkcija dijela imunosnog sustava ovisnog o timusu podržava česte virusne infekcije i autoimune bolesti. Sazrijevanje većine limfocita T odvija se u mreži timusnih epitelijalnih stanica, pa iako je timus organ specifičan za limfocite T, ponekad se u njemu mogu naći limfociti B i plazma stanice. Povećan broj limfocita B u primarnim folikulima timusa u djece sa SD u drugom tromjesečju gestacije ukazuje da se u fetusu sa SD dijelovi timusa ponašaju kao periferni limfoidni organi (4).

Izgleda da imunosni sustav u osoba sa SD ubrzano stari čime se oštećuju timus ovisne i timus neovisne funkcije. Narušena je međustanična komunikacija i

stvaranje citokina. Stvaranje citokina, kao što su interleukin (IL) -1 $\beta$  i IL-2, značajno se smanjuje s dobi, ali značajno više nego u zdravih osoba (5,6). U djece sa SD povišene su i vrijednosti IL-6 u serumu.

Povećan je broj CD3+/CD30+ limfocita T u krvi oboljelih, naročito starijih osoba. Nedostatna je i aktivacija limfocita T, a proliferativni odgovor limfocita je snižen (7). Značajno je smanjen postotak sveukupnih limfocita B i njihov apsolutni broj. Nedostaju cirkulirajući limfociti T4, a povećan je broj cirkulirajućih aktiviranih limfocita T (CD3/HLA-DR+) i velikih granuliranih limfocita (CD16/CD56+).

Stabile i suradnici pokazali su snižene vrijednosti limfocita T4 u 21% bolesnika i povišene vrijednosti limfocita T8 u 44% djece sa SD. Liječenje cinkom tijekom 6 mjeseci značajno je poboljšalo sintezu DNA i odgovor limfocita na fitohemaglutinin (PHA) (8).

Djeca sa SD, mlađa od 6 godina, imaju smanjen broj limfocita, dok je sveukupni broj leukocita normalan. Broj cirkulirajućih limfocita T4 je snižen, značajno je smanjen omjer limfocita T4/T8, dok sveukupan postotak limfocita T može biti normalan (9,10).

Ribeiro je u djece sa SD s učestalim infekcijama dokazao snižene vrijednosti IgG2, snižen postotak cirkulirajućih limfocita T4, smanjen blastogeni odgovor na mitogene, a u nekoliko bolesnika i smanjenu funkciju NK-stanica (11). Smanjenu aktivnost NK-stanica u skoro svih ispitanih bolesnika sa SD pokazali su i Montagna i suradnici (12).

Smanjenu aktivnost NK-stanica, usprkos stimulaciji sa IL-2, kao i smanjenu mogućnost limfocita da stvaraju interferon (IFN) *in vitro* u bolesnika sa SD opisao je Nair. Smanjena aktivnost NK-stanica je najvjerojatnije nastala zbog smanjenog stvaranja IFN- $\alpha$  u leukocitima periferne krvi (13).

Postotak NK-stanica, u odraslih oboljelih osoba, ne mijenja se pod djelovanjem IFN- $\alpha$ , što nije slučaj u zdrave populacije (14). Povećana sklonost ovih bolesnika nastanku virusnih i bakterijskih infekcija i nastanku leukemije vezana je uz poremećaj odnosa NK-stanica/IFN, što je pak povezano s genetskim promjenama i viškom kromosoma 21 (14). Postotak cirkulirajućih limfocita T, u oboljele djece, niži je pri rođenju, a proliferacijski odgovor limfocita na mitogene tijekom prvog desetljeća života je normalan, a zatim naglo opada. Poremećena je morfologija timusa, a vrijednosti hormona timusa u serumu su niske, što ukazuje da je imunodeficijencija u SD rezultat defekta primarno vezanog uz epitelijalne stanice timusa (15). Osnova nastanka imunodeficijencije u SD je izostanak diferencijacije perifernih limfocita T u zrele imunokompetentne stanice zbog manjka hormona timusa (16). Nalaz značajno smanjenog broja limfocita T, -B i NK-stanica u fetusu sa SD (ispitivano u fetalnoj krvi dobivenoj hordocentezom) nego u zdravih fetusa

upućuje na zaključak da u oboljele djece intrauterini razvoj imunskog sustava nije normalan (17). Ovom ide u prilog i nalaz značajno smanjenog broja sveukupnih limfocita T (CD3+) u embrijima sa SD u drugom tromjesečju gestacije (18).

Dokazana je i značajna razlika u omjeru limfocita CD8/CD4 u drugom tromjesečju gestacije što ukazuje na poremećaj funkcije timusa u fetusa sa SD (18). Najznačajnije je poremećen broj stanica koje imaju biljege kao NK-stanice (CD16/CD56/CD57+). Iako se broj ovih stanica s godinama postupno povećava one su funkcionalno neaktivne. Mnoge od ovih karakteristika stanica sličnih NK-stanicama pronađene su u ljudi bez kromosomskih promjena u starijoj dobi. Značajno smanjenje apsolutnog broja cirkulirajućih limfocita, značajan nedostatak apsolutnog broja i postotka limfocita B i značajnu modifikaciju subpopulacija limfocita T u SD dokazao je Cossarizza sa suradnicima. Uočio je značajno smanjen apsolutni broj limfocita T4 i značajno povećan postotak limfocita T8, čiji je apsolutni broj bio normalan (19).

U djece sa SD, mlađe od 6 godina, značajno je smanjen broj cirkulirajućih limfocita T4 i omjer limfocita T4/T8, a mehanizam odgovora na IL-2 je defektan (20). Učestalije prolazne mijeloproliferativne bolesti (engl. *transient myeloproliferative disease* - TMD), mijelofibroze i leukemije u SD objašnjavaju se visokom osjetljivošću stanica oboljelih osoba na IFN- $\gamma$ , koja može uzrokovati i autoimmune bolesti. Ovo stanje se može manifestirati pojavom nezrelih blastičnih stanica u koštanoj srži, patološkim oporavkom (mijelofibroza) i konačno zloćudnom preobrazbom (21).

## Nedostatak cinka

Pokazana je važnost cinka, u brojnim studijama, za normalno funkcioniranje imunskog sustava, naročito staničnog imuniteta (22). Iako se cink u tijelu nalazi u tragovima, on je komponenta više od 300 enzima. Potreban je za proliferaciju stanica, regulaciju apoptoze, kao i za funkcioniranje provodnog sustava stanice. Primjenjuje se za stimulaciju imunskog sustava, jer skraćuje trajanje infekcije uzrokovane virusom herpes simpleks, inhibira apoptozu limfocita T i povećava proliferaciju timocita. Očito je stoga da nedostatak cinka može pogoršati već postojeću imunodeficienciju u osoba sa SD. Tako je npr. pokazano da su u oboljelih osoba snižene vrijednosti cinka u serumu, smanjena je kemotaksija neutrofila i odgovor limfocita na PHA, a povećana je sklonost kožnim alergijama. Nakon dvomjesečnog liječenja cinkom spomenuti parametri su se normalizirali (23).

Nadalje, peroralna primjena cinka u oboljelih osoba tijekom 4 mjeseca povećava

njihovu opću otpornost na infektivne agense, tj. smanjuje učestalost infekcija. Ovo je potvrđeno i pokusima *in vitro*; nađena je pojačana proliferacija limfocita i aktivnost polimorfonuklearnih stanica (24).

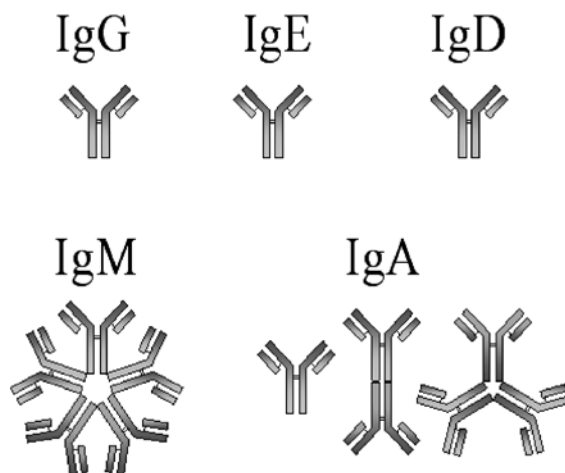
Bolesnici sa SD su skloni infekcijama (68,5%), imaju snižene vrijednosti cinka, snižene vrijednosti limfocita, te poremećen omjer limfocita T4/T8 što je povezano s povećanim mortalitetom (25).

Niske vrijednosti cinka u plazmi (63,2%), u djece sa SD, mogu utjecati na značajno sniženje proliferativnog odgovora mononuklearnih stanica u perifernoj krvi na PHA. Snižene vrijednosti cinka u serumu nađene su i u djece sa SD koja imaju pozitivna IgG antiglijadinska protutijela (IgG-AGA) ili su bolovala od celiakije (26).

Chiricolo je pokazao da se nadoknadom cinka može kontrolirati oporavak oštećene DNA i korigirati imunosne defekte u bolesnika sa SD (27).

### Poremećaji imunoglobulina

Razlikujemo pet vrsta imunoglobulina, a to su IgG, IgM, IgA, IgE i IgD (slika 4-6).



Slika 4-6. Vrste imunoglobulina

Preuzeto s: <http://www.faehnrich.biz/Immunosensors/Immunoglobulins.jpg>

Imunoglobulini G dijele se na nekoliko subklasa i to IgG1, IgG2, IgG3 i IgG4. Imunoglobulini klasa IgG2 i IgG4 najčešće nedostaju u djece sa SD. Zbog nedostatka IgG2 djeca su podložna infekcijama s hemofilusom influence, a opisano

je i nekoliko bolesnika sa osteomijelitisa. Snižene vrijednosti IgG4 nađene su u 90% bolesnika sa SD koji imaju teške infekcije. Zbog toga je u dijagnostici imunodeficijencije u SD potrebno odrediti sveukupne imunoglobuline IgG ali i njihove subpopulacije (28,29).

Vrijednosti serumskih i sekretornih imunoglobulina IgA u starije djece i odraslih sa SD mogu biti normalne ili povišene, ali nakon imunizacije ova djeca imaju smanjenu sposobnost stvaranja specifičnih protutijela.

Smatra se da timus ovisni imunosni sustav u bolesnika sa SD prerano stari. Povišene vrijednosti IgG, IgA, IgG1 i IgG3 u serumu, nalaze se u starijih bolesnika, dok vrijednosti IgG2 i IgG4 progresivno padaju. Česti su i nalazi povišenih vrijednosti protutijela na tireoglobulin, kazein i beta-laktoglobulin iz kravljeg mlijeka, kao i visoke vrijednosti AGA. Odgovor na PHA i konkavalin A se smanjuje nakon prvih deset godina života (30,31).

## Bolesti fagocita

Poremećena je, u djece sa SD, funkcija fagocita - imaju lošu sposobnost kemotaksije i smanjenu sposobnost stvaranja kisikovih radikala (19). Oslabljena je i funkcija monocita i neutrofilnih granulocita. Primijećeno je kraće preživljavanje i pojačana apoptoza, koju nije moguće smanjiti niti primjenom čimbenika stimulacije kolonija granulocita i makrofaga (engl. *granulocyte macrophage colony stimulating factor* - GM-CSF) i IL-5 (32).

## 4.2. Autoimune bolesti

Djeca sa SD genetski su predisponirana za razvoj autoimunih bolesti i pojavu organ specifične autoimunosti pa je u njih rizik agresivne autoimune bolesti vrlo visok. Najčešće su autoimune bolesti štitnjače, šećerna bolest tipa 1 i celijakija, a sporadično se javljaju alopecija, vitiligo ili hipoparatiroidizam. Zasada je u literaturi opisana samo jedna pojava sve tri autoimune bolesti odjednom u jednog adolescenta sa SD (33).

Učestalosti pojave autoimunih bolesti, osim genetske predispozicije, pridonosi pojačana osjetljivost oštećenog imunosnog sustava, naročito dijela koji pripada staničnoj imunosti. Znajući da su djeca sa SD podložna razvoju autoimunih bolesti, a sa svrhom što ranijeg postavljanja dijagnoze ovih bolesti, potrebno je često provoditi testove probira na tkivno specifična protutijela.

Djeca sa SD mogu oboliti i od autoimunog poliendokrinog sindroma tip I

(APS I), kojeg uzrokuje mutacija gena *AIRE* na kromosomu 21, pa se smatra da sklonost autoimunim bolestima nastaje zbog disregulacije ovog gena. Soderberg je u iste djece ispitivao protutijela specifična za APS I i dokazao ih u 8,3% ispitanika (34).

### **Autoimuna bolest štitnjače**

Učestalija je disfunkcija i pojava autoimunih bolesti štitnjače - 28% (35). Mogu se manifestirati kao Graves-ova bolest (GB) ili kao Hashimoto tireoiditis (HT).

Mehanizam nastanka ovih bolesti u djece sa SD još uvijek je nepoznat (36). Bolest najčešće počinje neprimjetno, a neki bolesnici postanu nervozni, razdražljivi, hiperaktivni i pojačano se znoje. Štitnjača može biti uvećana, a zbog infiltracije limfocitima postepeno postaje atrofična, što rezultira smanjenom funkcijom ove žlijezde. Mogu se dokazati, u 39% djece sa SD, antitireoidna protutijela (ATA), čija prevalencija raste s godinama. Bolesnici s dokazanim ATA, najčešće, tijekom nekoliko godina razviju hipotireozu. Hipotireoza i hipertireoza su češće u djece sa SD nego u ostale populacije. Vrijednosti TSH u djece sa SD su veće bez obzira na dob. Nedostatak cinka u disfunkciji štitnjače igra vrlo važnu ulogu (37).

Većina hipotireoidne djece sa SD boluje od autoimunog tireoiditisa. Kanaanin je dokazao da 28% bolesnika sa SD ima pozitivna autoprotutijela na štitnu žlijezdu (38).

### **Šećerna bolest tipa 1**

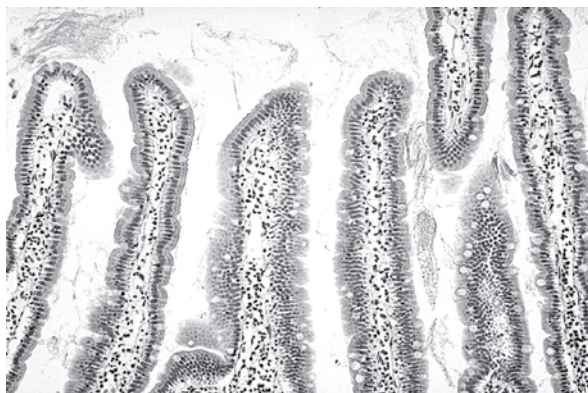
Osnovni uzrok šećerne bolesti tipa 1 je smanjeno lučenje inzulina zbog oštećene funkcije  $\beta$  stanica gušterače autoimunim procesom. Bolest se javlja učestalosti od 1,4-10,6% što je značajno više nego u zdrave populacije (39). Značajno više djece sa SD oboli do druge godine života (22%), za razliku od zdrave djece u koje je taj postotak niži (7%).  $\beta$ -stanice su znatno osjetljivije na imunogeno razaranje. Preporučuje se davanje inzulina jednom dnevno što bi za ovu populaciju bilo zadovoljavajuće zbog stabilnijeg načina života, naravno, uz odgovarajuću dijetu i kontrolu glikemije. Pojava dijabetičke retinopatije nije česta pa se smatra da postoji neki nasljedni zaštitni čimbenik koji čuva dijete od nastanka mikrovaskularnih dijabetičkih komplikacija i ateroskleroze.

## Celijakija

Celijakija je autoimuna bolest želučano-probavnog sustava koju karakterizira atrofija sluznice tankog crijeva nakon kontakta s glutenom. Imunosni odgovor na gluten rezultira atrofijom crijevnih resica, hiperplazijom kripti i oštećenjem površinskog epitela. Klinička slika je različita i manifestira se proljevima, anoreksijom, gubitkom na težini, bolovima u trbuhu, anemijom i zastojem u rastu i razvoju. Prisutna su endomizijska protutijela u svih bolesnika. Ova bolest se češće javlja u djece sa SD. Castro i suradnici dokazali su povećanu učestalost IgA-AGA (26%) i celijakiju u djece sa SD. Totalna atrofija crijevnih resica može se naći u 33,33% djece sa SD koja imaju visoke vrijednosti IgA-AGA (slika 4-7) (40).

Brojne studije su potvrdile učestalost celijakije u SD. Često se nalaze anti-mikrosomalna protutijela ili protutijela na stanice otočića gušterače (41). Vrijednost IL-6 u plazmi je povišena i korelira s razinom IgG-AGA. Niža je vrijednost cinka u plazmi djece s celijakijom, i u one s pozitivnim IgG-AGA. Zbog poremećene intestinalne resorpcije mogu se pogoršati endokrinološke funkcije, razvoj mozga i kognitivne funkcije djeteta (27).

Bonamico i suradnici naglašavaju važnost zapažanja atipičnih simptoma i subkliničkih oblika bolesti koji se javljaju u trećine bolesnika (42).



Slika 4-7. Atrofija crijevnih resica

Pažljivim praćenjem, dijagnoza se može postaviti ranije, pa isti autori opravdano predlažu uvođenje probira za celijakiju u djece sa SD (43). Izgleda da bi određivanje IgA endomizijskih protutijela (engl. *endomysium antibodies* - EMA) bio dobar prognostički biljeg za probir na celijakiju u djece sa SD. Osim AGA i EMA, Shamaly sa suradnicima preporučuje, kao test probira, određivanje IgA i IgG protutijela na tkivnu transglutaminazu (engl. *tissue transglutaminase* - TTG) (44).



Dosadašnja istraživanja pokazuju da ne postoji povezanost antigena sustava HLA s pojavom celijakije u djece sa SD (45). Kanavin sa suradnicima dokazao je da bolesnici sa SD imaju pojačanu IgG i IgA aktivnost na gluten, kazein i ovalbumin. Ovi bolesnici su imali i značajno snižene vrijednosti cinka u serumu (38).

### **Antikardiolipinska protutijela**

Brojni autori opisuju pojavu povišenih vrijednosti IgG-kardiolipinskih protutijela (aCL) u oboljele djece (46). Ova protutijela mogu uzrokovati multiple tromboze (47). Zbog čestih autoimunih poremećaja i prisutnosti aCL protutijela, u oboljelih je osoba čest i moyamoya sindrom, koji se obično prezentira kao cerebralna ishemija (48,49).

### **4.3. Infekcija respiracijskim sincicijskim virusom**

Respiracijski sincicijski virus (RSV) je najčešći uzrok teških infekcija donjih dišnih putova. Rizik za nastanak ove infekcije povećan je u prijevremeno rođene djece i one djece koja imaju urođenu srčanu grešku. Učestalost u općoj populaciji je 0,2-5%. Novija istraživanja Bloemera sa suradnicima ukazuju na to da djeca sa SD imaju daleko težu manifestaciju ove bolesti od zdrave djece, te su stoga osjetljivija na infekcije i nastanak bronhiolitisa uzrokovanog ovim virusom. Od 395 djece sa SD 180 (45.6%) je imalo poznati rizik za nastanak teške infekcije donjih dišnih putova RSV-om, a 39 (9.9%) je hospitalizirano zbog ove infekcije. Srednje vrijeme trajanja hospitalizacije bilo je 10 dana, a 12,8% djece bilo je strojno ventilirano. Ovi autori preporučuju ispitivanje mogućnosti profilakse infekcija RSV-om u djece sa SD (50).

### **Literatura**

1. Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:209-14.
2. Lockitch G, Singh VK, Puterman ML. Age-related changes in humoral and cell-mediated immunity in Down syndrome children living at home. *Pediatr Res* 1987;22:536-40.

3. Cossarizza A, Ortolani C, Forti E i sur. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood* 1991;77:1263-70.
4. Papadopoulos N, Simopoulos C, Venizelos J, Kotini A, Skaphida P, Tamiolakis D. Fetal thymic medulla functional alterations in Down's syndrome. *Minerva Med* 2003;94:181-5.
5. Burgio GR, Ugazio AG, Nespoli L, Marcioni AF, Bottelli AM, Pasquali F. Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. *Eur J Immunol* 1975;5:600-3.
6. Park E, Alberti J, Mehta P, Dalton A, Sersen E, Schuller-Levis G. Partial impairment of immune functions in peripheral blood leukocytes from aged men with Down's syndrome. *Clin Immunol* 2000;95:62-9.
7. Scotese I, Gaetaniello L, Matarese G, Lecora M, Racioppi L, Pignata C. T cell activation deficiency associated with an aberrant pattern of protein tyrosine phosphorylation after CD3 perturbation in Down's syndrome. *Pediatr Res* 1998;44:252-8.
8. Stabile A, Pesaresi MA, Stabile AM i sur. Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome: a long-term follow-up of oral zinc supplementation. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;58:207-16.
9. Noble RL, Warren RP. Analysis of blood cell populations, plasma zinc and natural killer cell activity in young children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1988;32:193-201.
10. Karttunen R, Nurmi T, Ilonen J, Surcel HM. Cell-mediated immunodeficiency in Down's syndrome: normal IL-2 production but inverted ratio of T cell subsets. *Clin Exp Immunol* 1984;55:257-63.
11. Ribeiro LM, Jacob CM, Pastorino AC, Kim CA, Fomin AB, Castro AP. Evaluation of factors associated with recurrent and/or severe infections in patients with Down's syndrome. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:141-8.
12. Montagna D, Maccario R, Ugazio AG i sur. Cell-mediated cytotoxicity in Down syndrome: impairment of allogeneic mixed lymphocyte reaction, NK and NK-like activities. *Eur J Pediatr* 1988;148:53-7.
13. Nair MP, Schwartz SA. Association of decreased T-cell-mediated natural cytotoxicity and interferon production in Down's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1984;33:412-24.
14. Nurmi T, Huttunen K, Lassila O i sur. Natural killer cell function in trisomy-21 (Down's syndrome). *Clin Exp Immunol* 1982;47:735-41.

15. Ugazio AG. Down's syndrome: problems of immunodeficiency. *Hum Genet Suppl* 1981;2:33-9.
16. Duse M, Brugo MA, Martini A, Tassi C, Ferrario C, Ugazio AG. Immunodeficiency in Down's syndrome: low levels of serum thymic factor in trisomic children. *Thymus* 1980;2:127-31.
17. Thilaganathan B, Tsakonas D, Nicolaidis K. Abnormal fetal immunological development in Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:60-2.
18. Tamiolakis D, Venizelos I, Kotini A, Nikolaidou S, Papadopoulos N. Prevalence of CD8/CD4 ratio in the fetal thymic parenchyme in Down's syndrome. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2003;46:179-82.
19. Cossarizza A, Monti D, Montagnani G i sur. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am J Med Genet* 1990;7(Suppl):213-8.
20. Noble RL, Warren RP. Altered T-cell subsets and defective T-cell function in young children with Down syndrome (trisomy-21). *Immunol Invest* 1987;16:371-82.
21. Zihni L. Down's syndrome, interferon sensitivity and the development of leukaemia. *Leuk Res* 1994;18:1-6.
22. Čulić S. Imunološke, hematološke i onkološke promjene u sindromu Down. *Pediatr Croat* 2005;49:45-51.
23. Bjorksten B, Back O, Gustavson KH, Hallmans G, Hagglof B, Tarnvik A. Zinc and immune function in Down's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1980;69:183-7.
24. Licastro F, Chiricolo M, Mocchegiani E i sur. Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. *J Intellect Disabil Res* 1994;38:149-62.
25. Colombo ML, Givardo E, Ricci BM, Maina D. Blood zinc in patients with Down's syndrome and its relations with their immune status. *Minerva Pediatr* 1989;41:71-5.
26. Licastro F, Mariani RA, Faldella G i sur. Immune-endocrine status and coeliac disease in children with Down's syndrome: relationships with zinc and cognitive efficiency. *Brain Res Bull* 2001;55:313-7.
27. Chiricolo M, Musa AR, Monti D, Zannotti M, Franceschi C. Enhanced DNA repair in lymphocytes of Down syndrome patients: the influence of zinc nutritional supplementation. *Mutat Res* 1993;295:105-11.
28. Loh RK, Harth SC, Thong YH, Ferrante A. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:547-51.

29. Anneren G, Magnusson CG, Lilja G, Nordvall SL. Abnormal serum IgG subclass pattern in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1992;67:628-31.
30. Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R. Immunological features of Down's syndrome: a review. *J Intellect Disabil Res* 1993;37:543-51.
31. Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1990;7(Suppl):204-12.
32. Yasui K, Shinozaki K, Nakazawa T, Agematsu K, Komiyama A. Presenility of granulocytes in Down syndrome individuals. *Am J Med Genet* 1999;84:406-12.
33. Kinik ST, Ozcay F, Varan B. Type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and celiac disease in an adolescent with Down syndrome. *Pediatr Int* 2006;48:433-5.
34. Soderbergh A, Gustafsson J, Ekwall O i sur. Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome. *Acta Paediatr* 2006;95:1657-60.
35. Kennedy RL, Jones TH, Cuckle HS. Down's syndrome and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:471-6.
36. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Anneren G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr* 1997;86:1065-7.
37. Sustrova M, Strbak V. Thyroid function and plasma immunoglobulins in subjects with Down's syndrome (SD) during ontogenesis and zinc therapy. *J Endocrinol Invest* 1994;17:385-90.
38. Kanavin O, Scott H, Fausa O, Ek J, Gaarder PI, Brandtzaeg P. Immunological studies of patients with Down's syndrome. Measurements of autoantibodies and serum antibodies to dietary antigens in relation to zinc levels. *Acta Med Scand* 1988;224:473-7.
39. Milinski A, Neurath PW. Diabetes mellitus in Down's syndrome. *Arc Environ Health* 1968;17:373-6.
40. Castro M, Crino A, Papadatou B i sur. Down's syndrome and celiac disease: the prevalence of high IgA-antigliadin antibodies and HLA-DR and DQ antigens in trisomy 21. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:265-8.
41. Rabinowe SL, Rubin IL, George KL, Adri MN, Eisenbarth GS. Trisomy 21 (Down's syndrome): autoimmunity, aging and monoclonal antibody-defined T-cell abnormalities. *J Autoimmun* 1989;2:25-30.
42. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM i sur. Prevalence and clinical picture of celiac disease in italian down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:139-43.

43. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S i sur. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1998;101:272-5.
44. Shamaly H, Hartman C, Pollack S i sur. Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:583-6.
45. Failla P, Ruberto C, Pagano MC i sur. Celiac disease in Down's syndrome with HLA serological and molecular studies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:303-6.
46. Requena-Silla Y, Rosenfield CG, Miller LC. Antiphospholipid antibodies and Down syndrome: a case series. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:575-8.
47. Guariso G, Ruffatti A, Casonato A, Drigo P, Ghirardello A, Zancan L. Antiphospholipid syndrome in a child with trisomy 21: the relationship between anticardiolipin G antibodies and the von Willebrand factor. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:613-6.
48. Fung CW, Kwong KL, Tsui EY, Wong SN. Moyamoya syndrome in a child with Down syndrome. *Hong Kong Med J* 2003;9:63-6.
49. Leno C, Mateo I, Cid C, Berciano J, Sedano C. Autoimmunity in Down's syndrome: another possible mechanism of Moyamoya disease. *Stroke* 1998;29:868-9.
50. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME i sur. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007;120:e1076-81.

# 5.

## Razvoj mozga

Biserka Rešić

Fraser je, 1876. godine, prvi opisao mozak osoba oboljelih od sindroma Down (SD). Već tada je uočio da postoje makroskopske razlike u veličini i izgledu mozga bolesna i zdrava djeteta (1).

Anomalije mozga su uvijek prisutne, a različitost kliničke slike, vezane uz promjene na mozgu, ovisi o jačini ekspresije određenih gena na 21. kromosomu, koji su u osoba sa SD prisutni u triplikatu. Nebalansirana doza gena utječe na patofiziologiju stanica na još nepoznat način i odgovorna je za fenotipska obilježja kojih u SD ima oko 30, ali su samo dva uvijek prisutna u svih oboljelih osoba: mentalna retardacija od najranijeg djetinjstva i prerano starenje (senilnost) zbog preuranjene neurodegeneracije (1,2,3,4).

Osim gena na kromosomu 21 fenotip SD uzrokuje i promijenjena ekspresija gena i na nekim drugim kromosomima (5).

Mentalna je retardacija uvjetovana izostankom pravilne ekspresije gena/proteina ključnih za neuromorfogenezu i optimalno funkcioniranje stanica mozga (6). Najbolje su proučeni APP, Cu-Zn superoksid dismutaza (SOD1) i glijalni S100 $\beta$  protein. Tako se npr. poremećena ekspresija APP povezuje s ranijom pojavom neurodegenerativnih procesa i preranom smrću stanica (2).

Prekomjerna ekspresija gena SOD1 odgovorna je za prijevremeno starenje, a glijalnog proteina S100 $\beta$  za poremećaj grananja dendrita (2,3). Skupini gena čija se poremećena ekspresija povezuje s razvojem SD od nedavno pripada i gen *DYRK*. Nalazi se u području koji nazivamo SD kritična regija kromosoma 21: 21q22.1. Istraživanja su pokazala da snižena ili povišena ekspresija ovog gena kodira enzim serin-treonin kinazu (engl. *dual specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase* - *DYRK*). Y označava aminokiselinu tirozin koja remeti pravilan razvoj mozga tj. proliferaciju neuroblasta te uzrokuje mentalnu retardaciju (2,3,4).

Važno je napomenuti da dosada nije dokazano da ijedan gen ima izrazitu povezanost s bilo kojom osobinom koja karakterizira SD.

### 5.1. Fetalni razvoj mozga

Zbog navedenih genskih utjecaja poremećaj razvoja mozga nastaje već u fetalno doba tijekom 20. do 22. tjedna gestacije na razini diferencijacije neurona, migracije, sinaptogeneze te sazrijevanja mozga (4,5,7).

Diferencijacija neurona očituje se morfološkim i kemijskim promjenama.

Morfološke promjene uključuju razvoj polarnosti neurona. Kemijske promjene znače razvoj neurotransmiterskih specifičnosti. Očito je da bilo kakva promjena na razini diferencijacije neurona može uzrokovati neželjene promjene koje karakteriziraju SD (5,8).

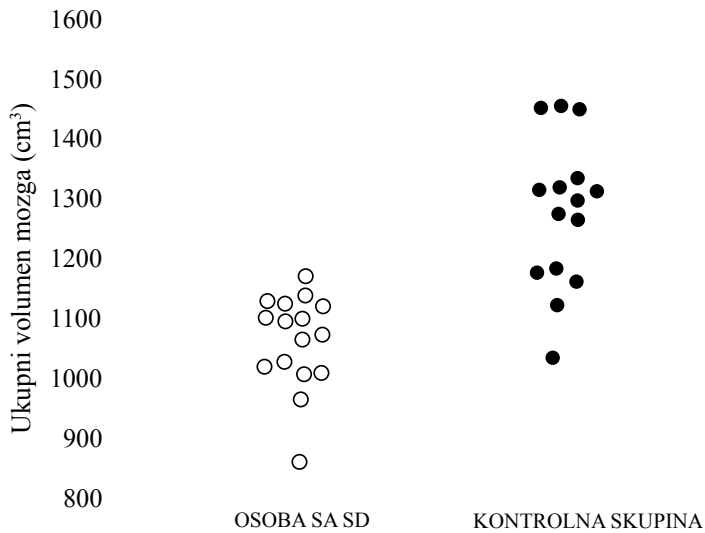
Migracija neurona je premještanje stanica s mjesta posljednje mitoze do ciljnog područja mozga. Prema svom konačnom odredištu neuroni migriraju duž radijalnih «vodiča» (radijalne glija stanice) koji su razapeti od ventrikularne do pialne površine fetalnog mozga i završavaju u osnovi kore mozga jedne iznad drugih (5,8,9).

Sinaptogeneza je uspostava specijaliziranih strukturno funkcionalnih veza između neurona, odnosno uspostava specifičnih neuronskih krugova. Intenzivna fetalna sinaptogeneza događa se između 13. i 16. te 22. i 26. tjedna gestacije, kao i postnatalno između 8. mjeseca i 2. godine života. Sinaptički elementi se isprva stvaraju prekomjerno, ali dio njih kasnije nestaje, posebice u asocijacijskim područjima kore mozga. Ovaj se događaj naziva proces „finog podešavanja“ (7,8).

### 5.2. Makroskopski izgled mozga

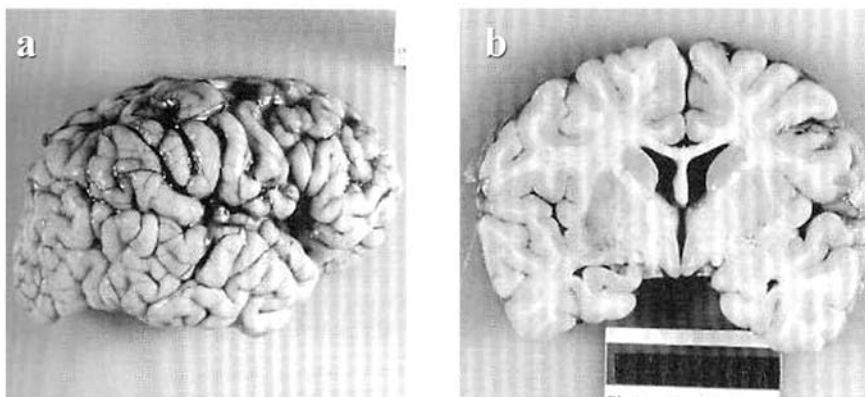
Sve ranije navedene promjene utječu i na makroskopski izgled mozga u osoba sa SD (8).

U oboljele je djece, već pri rođenju, mozak manji u odnosu na zdravu, a s porastom dobi još se više smanjuje. Na kraju prve godine života veličina mozga oboljele djece iznosi samo 80% veličine mozga zdrave djece (slika 5-1).



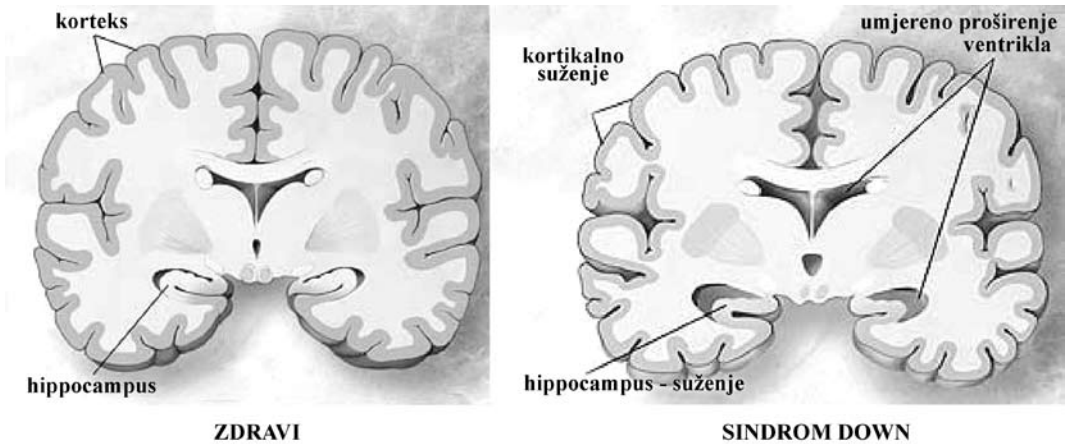
Slika 5-1. Veličina mozga u djece sa SD u odnosu na veličinu mozga u zdrave djece

Mozak oboljele djece ima smanjeni čeon i kraći tjemeni režanj, a smanjeni su i mali mozak i moždano deblo. Najkarakterističniji nalaz je uska gornja sljepoočna vijuga (slike 5-2 i 5-3). Ove abnormalnosti postaju uočljive zadnjih osam tjedana gestacije. Razvojni poremećaji uključuju i fokalnu displaziju malog mozga, holoprocencefaliju, hipokampalnu hipoplaziju i hipoplaziju prednjih komisura. Učestali nalaz su i fokalne kalcifikacije bazalnih ganglija (4,5,8).



Slika 5-2. Makroskopski izgled mozga u osoba sa SD:  
 a) devetomjesečno dojenče – kratki čeon i režanj i mala gornja sljepoočna vijuga;  
 b) mala gornja sljepoočna vijuga.





Slika 5-3. Anatomski prikaz mozga u zdravih i oboljelih od SD

### 5.3. Razvoj kore velikog mozga

Promjene neuralne laminacije kore mozga uočavaju se već od 40. tjedna gestacije, a rezultiraju difuznom raspodjelom stanica i slabom diferenciranošću slojeva stanica. Smanjen je broj neurona u svim slojevima kore velikog mozga, a posebno broj malih interneurona iz slojeva II i IV te piramidnih neurona iz sloja III (7).

Patološke su promjene vidljive i u razvoju kore prečeonog režnja, posebno u diferencijaciji dendrita III. sloja piramidnih stanica koji su osnova za pojavu komisuralnih i asocijativnih centara (neuroelemenata) (7). Opisani su i poremećaji piramidalnih stanica u području primarnog vidnog, motornog i parijetalnog dijela kore.

Poremećaj diferencijacije dendrita događa se u prva četiri mjeseca života. Smanjeno je grananje dendrita, a dendritički trnovi su promjenjivog izgleda (3). Nakon prve godine života broj trnova se neprekidno smanjuje. Na poremećaje diferencijacije posebno su osjetljive piramidalne stanice III. sloja (7).

Promjene se događaju i u procesu sinaptogeneze. Broj sinapsi je smanjen što se zamjećuje već od 32. i 34. tjedna gestacije. Smanjenje broja sinapsa odražava se na plasticitet mozga. Zbog prekomjerne ekspresije proteina sinaptojanina modulira se sinaptički prijenos, što rezultira disfunkcijom neurokemijskih procesa (4,8).

Glija stanice imaju važnu ulogu u sazrijevanju mozga. Njihova nefunkcionalnost dodatno remeti migraciju i mijelinizaciju. Specifični biljezi astrocita nisu promijenjeni u ranoj dojenačkoj dobi (9), iako je dokazana povećana ekspresija

proteina S100 $\beta$  u sljepoočnom režnju. Disfunkcija oligodendrocita očituje se poremećenom mijelinizacijom čeonog i sljepoočnog režnja. Mikroglijalna reakcija je pojačana uz displaziju vaskularnih elemenata (9).

#### 5.4. Neurodegenerativne promjene

Neurodegenerativne promjene nastaju nakon 35. godine života, a fenotipski se očituju oko 50. Uzrok ranih degenerativnih promjena je poremećena ekspresija APP gena. Neuropatološke i kliničke manifestacije, koje se javljaju u ranoj dobi u osoba sa SD, tipične su i za Alzheimerovu bolest (1,6).

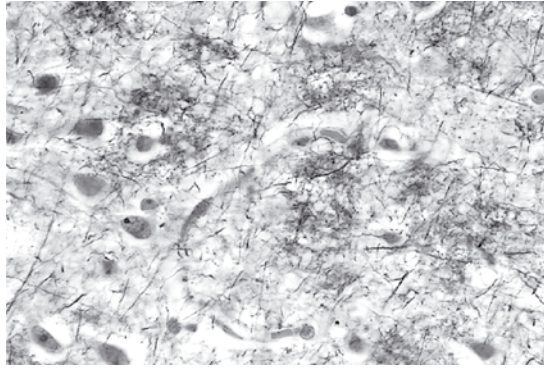
#### Ekspresija gena APP

Gen *APP* nalazi se na kromosomu 21 u regiji q21.2. Prepisivanjem gena nastaju različite mRNA od kojih, alternativnim izrezivanjem, nastaju različite izoforme proteina. Najčešće izoforme su APP695, APP770 i APP751. APP751 i APP770 posjeduju Kunitz motiv (engl. *Kunitz protease inhibitor* - KPI), a APP696 ga nema. APP695 je raspoređen difuzno u membranama neurona. Važan je za održavanje međustaničnog kontakta i stabilnost sinapsa. Unutarstanični oblik odgovoran je za održavanje citoskeleta neurona. APP751 i APP770 izoforme proizvode glija stanice (3,9).

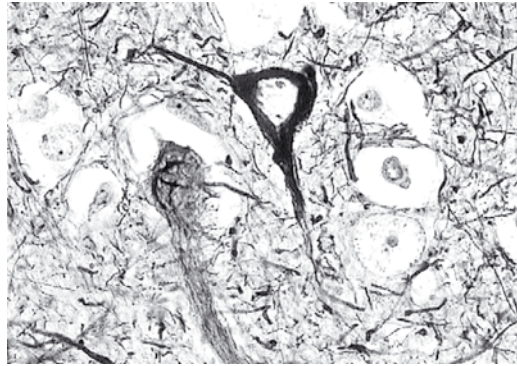
Posebna izoforma A $\beta$ 1-42 je vjerojatno odgovorna za formiranje senilnih plakova. APP povećava vrijeme diferencijacije neurona (morfološkog i kemijskog fenotipa) (3,1).

Neuropatološka odlaganja proteina javljaju se u hipokampusu, neokorteksu i jezgri amigdala (10).

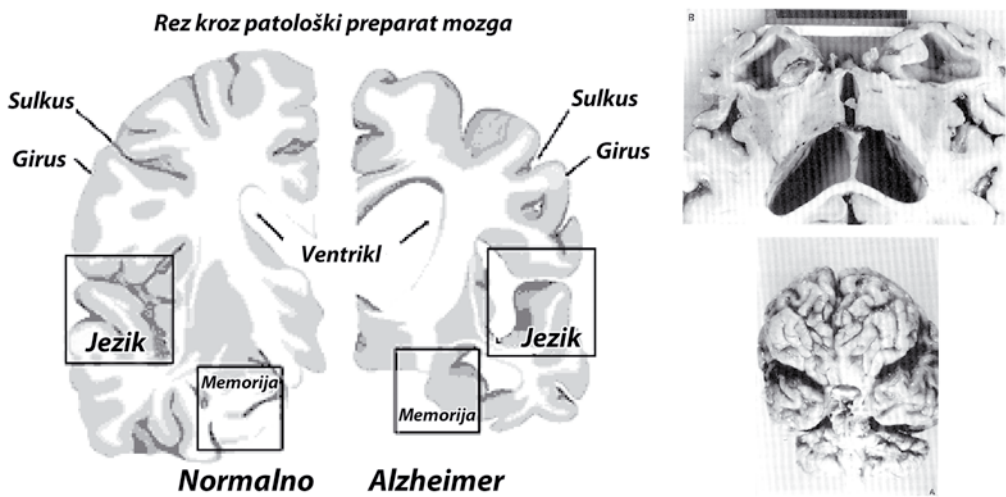
Amiloidni plakovi nastaju izvan stanica, sastavljeni su od proteolitičkog derivata APP. Nakupljaju se u stanicama kao neurofibrilni „tangles“ (slike 5-4 i 5-5) (10).



*Slika 5-4. Amiloidni plakovi*



*Slika 5-5. Nakupine neurofibrila*



*Slika 5-6. Atrofija mozga u SD*

## Zaključak

SD je neurorazvojni i neurodegenerativni poremećaj. Volumen mozga je smanjen zbog smanjenja broja neurona i poremećenog razvoja mozga koji se očituje promijenjenom razgranatošću dendrita, smanjenjem broja trnova, poremećenom sinaptogenezom, a sve to smanjuje plasticitet mozga. Neurodegenerativne promjene mozga u osoba sa SD javljaju se ranije nego u zdravih osoba. Klinička slika kao i različitost razvojnih poremećaja mozga ovise o ekspresiji niza gena. Mišji model SD kao što je Ts65Dn, Ts1Cje, Tc1 pokazuje fenotip malog mozga sličan onom u osoba sa SD, koji se prvo očituje poremećajem gustoće zrnatog sloja (engl. *granule cell precursor* - GCP). Posljednja istraživanja ukazuju da su trisomične stanice miša osjetljive na sonic hedgehog-induciranu proliferaciju (Shh) i da je hedgehogni put signalizacije u stanicama neurona odgovoran za izgled malog mozga u Ts65Dn miša. Te stanice stimuliraju mitozu (staničnu diobu) i dovode do multipliciranja stanica u mozgu mišjeg novorođenčeta u rastu. GCP se nalazi blizu površine malog mozga i migrira duboko u mozak da bi stvorio unutarnji zrnati sloj. Promatrajući tijekom razvoja mali mozak Ts65Dn trisomičnog miša uočili su da je GCP značajno smanjen šestog dana nakon poroda, zatim su primjetili da smanjenje količine proteina nije uzrokovana staničnom smrću već se može broj GCP normalizirati stimulirajući te stanice. Normalan broj stanica u diobi moguće je umjetno postići izlaganjem tih stanica Hedgehog čimbeniku rasta. Iniciranjem u mišji novorođenčev mozak molekule SAG 1.1 povećao se broj GCP-a i onih koje su ušle u mitozu kao kod normalnog miša šest dana nakon poroda (11). Detaljno upoznavanje njihove aktivnosti i međudjelovanja omogućit će, u budućnosti, razumijevanje različitosti fenotipskih osobitosti osoba sa SD a, možda, i omogućiti nove, učinkovitije načine liječenja.

## Literatura

1. Sanchez-Font MF, Bosch-Comas A, Gonzales-Duarte R, Marfani G. Overexpression of FABP7 in Down syndrome fetal brains is associated with PKNOX1 gene-dosage imbalance. *Nucleic Acids Res* 2003;31:2769-77.
2. Sawa A. Alteration of gene expression in Down's syndrome (DS) brains: its significance in neurodegeneration. *J Neural Transm Suppl* 2001;61:361-71.
3. Baek SY, Cho JH, Kim HJ i sur. CDNA array analysis of gene expression profiles in brain of mice exposed to manganese. *Ind Health* 2004;42:315-20.

4. Hammerle B, Elizalde C, Galceran J, Becker W, Tejedor FJ. The MNB/DYR-K1A protein kinase: neurobiological function Down syndrome implications. *J Neural Transm Suppl* 2003;67:129-37.
5. Rosner M, Kowalska A, Freilinger A, Prusa AR, Marton E, Hengstschlager M. Cell cycle and cell size regulation in Down syndrome cells. *J Neural Transm Suppl* 2003;67:51-8.
6. Prasher V, Cumella S, Natarajan K, Rolfe E, Shah S, Haque MS. Magnetic resonance imaging, Down's syndrome and Alzheimer's disease: research and clinical implications. *J Intellect Disabil Res* 2003;47:90-100.
7. Vuksic M, Petanjek Z, Rasin MR, Kostovic I. Perinatal growth of prefrontal layer III pyramids in Down syndrome. *Pediatr Neurol* 2002;27:36-8.
8. Mrak RE, Griffin WS. Trisomy 21 and the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:679-85.
9. Sebastia J, Cristofil R, Pertusa M i sur. Down's syndrome astrocytes have greater antioxidant capacity than euploid astrocytes. *Eur J Neurosci* 2004;20:2355-66.
10. Rapoport SI. Functional brain imaging to identify affected subjects genetically at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:5696-8.
11. Moldrich RX, Dauphinot L, Laffaire J, Rossier J, Potier MC. Down syndrome gene dosage imbalance on cerebellum development. *Prog Neurobiol* 2007;82:87-94.

**POSEBNI DIO**

1. Bolesti unutarnjih organa i kliničko praćenje (V. Čulić).....	103
2. Psihomotorni razvoj (B. Rešić).....	125
3. Psihološki aspekti (J. Novak).....	135
4. Bolesti usne šupljine i orofacijalnog područja (D. Gabrić Pandurić)....	149
5. Ortopedske bolesti (D. Antičević).....	155
6. Očne bolesti (K. Karaman).....	167
7. Kožne bolesti (N. Ivić-Puizina).....	177
8. Hematološke i onkološke bolesti (S. Čulić).....	189
9. Promjene metabolizma i prehrana (M. Gelb).....	201
10. Prenatalna dijagnostika (D. Karelović).....	221

## Dodatak

1. Izkuta roditelja.....	253
2. O Udruzi 21 za sindrom Down, Split.....	259

Kazalo.....	263
-------------	-----

Atlas slika.....	269
------------------	-----



# 1.

## Bolesti unutarnjih organa i kliničko praćenje

Vida Čulić

### 1.1. Razvoj, mentalna retardacija, učenje

Djeca sa SD imaju usporen psihomotorni razvoj, različite tipove i stupnjeve neurorazvojnih odstupanja zbog poremećaja razvoja mozga, smanjenog broja neurona te poremećaja sinaptogeneze i sinaptičke plastičnosti. Kao i svako drugo dijete i djeca sa SD imaju svoju vlastitu razinu sposobnosti učenja i razvoja. U dojenačkoj je dobi psihomotorno zaostajanje manje izraženo, a pokazatelji razvoja su gotovo na gornjoj granici normale. Socijalni smiješak izražavaju s dva mjeseca, rotaciju sa šest, sjede s devet, a puze s 11 mjeseci. Dominantna su odstupanja hipotonija i hiperfleksibilnost zglobova što usporava uspravljanje pa samostalno stoje i prohodaju kasnije od zdrave djece, prosječno s 20 mjeseci. Važno je pratiti i poticati normalni slijed neuromotornog razvoja, jer svaka nova vještina otvara put postizanju novih ciljeva. Kao i za zdravu djecu tako i za djecu sa SD vrijedi pravilo da ih se ne postavlja u položaj u koji se ne mogu dovesti sami. Dominantna odstupanja u bolesne djece su u području kognitivnog razvoja i govora. Stupanj mentalne retardacije, koja redovito prati bolest, vrlo varira. U 10% je teška, u većine blaga do umjerena, a u pojedinih minimalna. Česte su smetnje vida kao i umjereno do blaga oštećenja sluha (50%). Često se pojavljuje komorbiditet s epilepsijom (5-10%), cerebralna paraliza (5%) i autizam (10%), a učestalost poremećaja pozornosti i hiperaktivnost (engl. *attention deficit hyperactivity disorder* - ADHD) ne razlikuje se od zdrave djece (1).

Najnovija istraživanja su pokazala da je oko 25% gena na kromosomu 21 pojačano eksprimirano u mozgu djece sa SD. Međutim, ekspresija gena kritičnih za razvoj Alzheimerove bolesti, a koji se također nalaze na kromosomu 21, nije bila



promijenjena. Nađena je pojačana ekspresija gena koji su funkcionalno povezani s aktivnošću gena APP, kao što su npr. geni odgovorni za prijenos lipida, proliferaciju stanica, regulaciju citoskeleta i povećanog imunskog odgovora na oksidativni stres (2).

Od prije je poznato da je u oboljele djece procesiranje vizualne memorije odvojeno od procesiranja prostorne. Pokazana je nedostatna vizualno-prostorna memorija u korelaciji s količinom radne (3).

Važno je što ranije i redovito neurorazvojno praćenje te ocjena vida, sluha, dodira, motorike, ponašanja i socijalizacije, a naročito uključivanje u programe rane razvojne intervencije (1).

Ispitivanja starijih osoba sa SD, kao i drugih osoba s mentalnim nedostacima pokazuju sklonost razvoju psihičkih bolesti. Učestalost depresivnih epizoda i demencija/delirijuma javlja se u 5,2% takvih osoba. Međutim, učestalost ovih pojava manja je u osoba sa SD u usporedbi sa osobama s drugim mentalnim nedostacima. Uzrok je još nepoznat (4).

## Sluh

U oboljele djece povećan je rizik konduktivnog oštećenja sluha. Stoga je veoma važan rani probir sluha, te dodatna obrada i praćenje. Zbog anatomskih razlika, kao što su visoko postavljeni grkljan te kratki i široki vrat, i glasovne su karakteristike izmijenjene. Funkcionalne poteškoće pri govoru stvaraju i visoko nepce, kratka usna šupljina, začepljenje nosne šupljine i izbočeni jezik. Smanjeni tonus jezika, usana i mišića lica utječe na razvoj sposobnosti hranjenja i motoriku usne šupljine potrebnu za razvoj govora.

## Govor

Među oboljelom djecom postoje velike razlike u sposobnostima ovladavanja jezičnim vještinama. Usporen je razvoj jezičnih sposobnosti; prve riječi izgovaraju u dobi od 2-3 godine. U fazi formiranja rečenica često izostavljaju veznike, priloge i prijedloge. Stoga je važno i nužno iz tzv. preventivnog razdoblja (do 3. godine) prijeći u razdoblje aktivnog učenja pomoću posebnih programa i metoda. Važan je individualni rad, jer je svako dijete posebno. Receptivne jezične sposobnosti bolje su od ekspresivnih. Pragmatički razvoj je najlošiji i često je potrebno intenzivno učenje konverzijskih pravila. Zbog protruzije jezika oštećena je artikulacija odre-

đenih glasovnih skupina. Iako djeca sa SD imaju teškoće u učenju, ona ipak mogu učiti i napredovati, a ishod je bolji uz posebne programe i u poticajnom obiteljskom okruženju (5).

Vještine komunikacije su neizmjerljivo važne za uključivanje u društvo, jer djeca i odrasli lakše surađuju ako razumiju i ako su oni razumljivi. Problemi s govorom su isti kao i u druge djece sa smetnjama u razvoju - teškoće u artikuliranju zvukova, često upotrebljavanje kratkih fraza. Od rođenja do faze izgovaranja jedne riječi najvažnija je podrška obitelji, tj. vježbanje govora s majkom, ocem, braćom i sestrama. Za starije dijete program se sastoji od razvijanja auditorne i vizualne stimulacije, taktilnih vještina, ispitivanja osjetila i povratne senzorne memorije. Dijete će naučiti kako zvono zvoni ili prepoznati razne zvukove i osjećaje kao što su dodir baršuna ili brusnog papira. Govor je povezan s organima za hranjenje i disanje te je njihov razvoj i vježba temelj boljeg izgovora. Mnogo djece sa SD osjetljivo je na dodir, ne žele da ih se dira. Masažom mišića usta može se ojačati miškulatura, što pomaže artikulaciji govora, hranjenju i disanju. Za razvoj govora moguće je upotrijebiti i mnoge druge vrste komunikacijskih vještina, kao npr. prelingvističke metode. Treba ih započeti primjenjivati čim prije, u fazi od jedne do tri izgovorene riječi. Jednom, kada dijete počne upotrebljavati jednu riječ u obliku znaka ili govora, liječenje treba usmjeriti u proširivanje (horizontalno) broja pojmova i u poboljšavanje izgovora (vertikalno). U «fazi jedne riječi» mogu se rabiti pojmovi iz svakodnevnog života, ali liječenje može uključivati i duže fraze. Malo dijete ima veću sposobnost receptivnih govornih vještina nego ekspresivnih, ali u liječenju treba utjecati na oba područja. Tijekom predškolskog doba, receptivne se govorne vještine mogu isticati pomoću slušne memoriju, što je važno tijekom prvih dana školovanja (6,7).

Osobe sa SD imaju teškoće s govorom, a imaju i neobičnu kvalitetu glasa kojoj doprinose opća hipotonija i maksilarna hipoplazija s relativnom makroglosijom. Ispitivanja provedena na 66 djece sa SD, u dobi od 3-8 godina, pokazala su smanjeno razaznavanje samoglasnika (u odnosu na populaciju zdrave djece) kao posljedicu smanjene sposobnosti artikulacije (8).

## **Živčani sustav**

Djeca sa SD počinju sjediti, govoriti i hodati mnogo kasnije nego njihovi zdravi vršnjaci. Razvoj oboljelih osoba i svih njihovih funkcija daleko je sporiji, a proces starenja je brži. Tipične makroskopske promjene mozga, smanjen broj neurona, zastoj sazrijevanja neurona i sinapsa odgovorni su za umnu zaostalost koja

je temeljni znak SD. Primjerenim programom i metodama učenja djeca se mogu uključiti u specijalne programe rada što je važan čimbenik za njihov sveukupni razvoj (slika 1-1) (9).



*Slika 1-1. Lutke s karakteristikama SD*

Epilepsija je pet do deset puta češća u oboljele djece nego u zdrave. Vrste epilepsije se ne razlikuju od onih u općoj populaciji. Dva najčešća razdoblja javljanja epilepsije su do druge godine i između 20. i 30. Prvo razdoblje karakterizira pojava infantilnih spazama, a drugo toničko-klonički napadaji. Liječe se antiepilepticima i ishod je jednak onom u općoj populaciji za sve vrste epilepsije, osim za liječenje infantilnih spazama, koje je uspješnije nego u djece opće populacije (10,11).

Atlanto-okcipitalna nestabilnost i skrivena stenoza spinalnog kanala mogu povećati rizik razvoja mijelopatija zbog hipoplazije C-1 (12).

## **1.2. Bolesti uzrokovane promjenama imunskog sustava i hormona**

U oboljelih se osoba opažaju i promjene imunskog sustava. Snižene su vrijednosti ukupnog broja limfocita, limfocita T i B te limfocita CD4+ i CD8+. Česte su upale dišnih putova i ostale infekcije, prolazna leukemoidna reakcija, akutna megakariocitna leukemija, druge vrste leukemija, sklonost aterosklerotskim promjenama, sklonost autoimunom tireoiditisu i šećernoj bolesti. Djeca i starije osobe sa SD sklonije su autoimunim bolestima od ostale populacija. To se događa zbog opće oslabljenosti imunskog sustava, abnormalnosti timusa uslijed pojačane ekspresije gena SOD i manjka cinka, te uslijed pojačane ekspresije drugih gena

u kritičnom području za sindrom Down (engl. *Syndrome Down Critical Region - SDCR*) (13,14,15,16).

Posebna sklonost autoimunom tireoiditisu povezana je s glavnim sustavom tkivne snošljivosti klase II (alelom DQA 0301) (17). Češće se javlja hipotireoza, šećerna bolest, alergijske reakcije, celijakija i Alzheimerova bolest. Antiglijadinska protutijela (AGA) dobar su pokazatelj celijakije u djece sa SD. Kontrola TSH, tireoidnih protutijela (ATA) i serumskih lipida služi za praćenje promjena u štitnjači (slika 1-2). Važno je i praćenje razine tiroid stimulirajućeg imunoglobulina (TSI), antimikrosomalnih protutijela (AMA) i tireoglobulinskih protutijela (ATGA), jer su promjene posljedica autoimunih procesa (18). Visoke vrijednosti TSH korigiraju se primjenom L-tiroksina, što pomaže u klinički manifestnoj hipotireozu, ali ne smanjuje pojavu autoimune bolesti u kasnijoj dobi (19,20). Subklinička hipotireoza zahtijeva jedino praćenje vrijednosti TSH (21,22).

Praćenje promjena štitnjače ultrazvukom korisno je u atireozu; ne primjenjuje se u hipotireozu, a u tireoiditisu snimka će pokazati znakove upalnog procesa (slika 1-2).



Slika 1-2. Štitna žlijezda

Za Gravesovu bolest, tj. hipertireozu, treba pratiti razinu TSI, ATGA i AMA te liječiti sve dok se razina TSI ne normalizira (22). Razine ATGA i AMA mogu i nadalje biti povišene, te ih treba stalno kontrolirati (23,24).

Liječenje hormonom rasta (HR) može djevojčicama sa SD normalizirati ovarijalni odgovor na hormon koji stimulira folikule (engl. follicle stimulating hormone - FSH) do razine slične onima nađenim u kontrolnoj skupini (osobe bez SD liječene FSH-om). U osoba liječenih hormonom rasta (HR) u ciklusima, koncentracije HR i IGF-I u plazmi bile su više u vrijeme primjene FSH, u odnosu na kontrol-

nu skupinu. Ti rezultati pokazuju da je ovarijalna osjetljivost u SD oslabljena. Zbog toga i niže vrijednosti HR u plazmi mogu potaknuti ovarijalni odgovor, vjerojatno povećanom koncentracijom IGF-I (25).

Izgleda da je inzulinu sličan čimbenik rasta IGF-I, čije lučenje regulira hormon rasta, uključen u razvoj mozga otprilike od 6. mjeseca života. Ovo pokazuje istraživanje provedeno na petnaestero djece sa SD u dobi od 6-9 mjeseci liječenih hormonom rasta. Ispitivani su različiti parametri: linearni rast, psihomotorni razvoj, koštano sazrijevanje, vrijednosti IGF-I i za IGF-I vezujućeg proteina (engl. *binding protein* - BPs) u serumu, vrijednosti IGF-II u likvoru. Prosječna visina ispitivane skupine povećala se tijekom liječenja, dok je u skupini neliječene djece sa SD opala. Rast je nakon liječenja zaustavljen. Rast opsega glave nije se ubrzao tijekom liječenja. Nije bilo razlike niti u mentalnom niti u globalnom motornom razvoju. Niske vrijednosti IGF-I i IGF-BP-3 su se normalizirale (26,27). Druge studije su također pokazale da primjena hormona rasta u djece sa SD povećava brzinu rasta bez značajnih nuspojava tijekom liječenja (28,29,30).

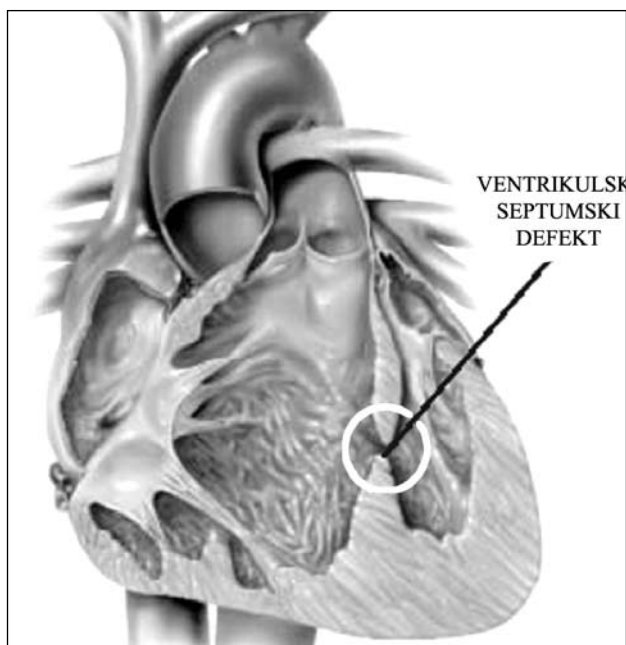
### 1.3. Prirodne srčane greške

Prirodne srčane greške (PSG) javljaju se u 40% djece i to u razmjerno uskom pojavnom spektru: atrijsko-ventrikulski septumski defekt (AVSD) javlja se u 39%, izolirani defekt ventrikulskog septuma u 31%, defekt atrijskog septuma u 9%, a tetralogija Fallot i PDB nalazi se u 6% oboljele djece. Čak 80% dojenčadi s operiranim potpunim AVSD boluje od SD (slika 1-3).

Od svih PSG u dječjoj dobi na greške vezane uz SD otpada i do 9%. Djeca sa srčanom greškom i lijevo-desnim šantom imaju izrazitu sklonost plućnoj hipertenziji i Eisenmengerovu sindromu. U dojenčeta sa SD i velikom strukturnom greškom s lijevo-desnim šantom, često se ne čuje nikakav jasan šum na srcu. Smatra se da su razlozi za brzi razvoj visoke plućne vaskularne rezistencije sklonost ponavljanim respiracijskim infekcijama, suženje gornjih respiracijskih putova malim hipofarinksom, makroglosijom i povećanim adenoidima, zatim opća mišićna hipotonija, te hipoplazija pluća. Iz tih razloga preporučuje se da se svako novorođenče ili mlado dojenče sa SD uputi na kardiološki pregled, EKG i ultrazvučni kolor-dopler srca (31).

Bolesnici sa SD imaju smanjeni rizik za razvoj solidnih tumora. To je rezultat povećane genske doze zbog dodatnog kromosoma 21. Ovaj zaštitni učinak vidi se i u povećanoj ekspresiji endostatina te bolesnici sa SD imaju smanjen rizik za vaskularne anomalije u usporedbi s općom populacijom. Povećana ekspresija anti-

angiogeničnih proteina može zaštititi te bolesnike od razvoja vaskularnih anomalija kao i od solidnih tumora (32).



Slika 1-3. VSD

Davies i suradnici su, već 1995. godine, pokazali da su varijacije ekspresije gena *COL6A1* povezane s nastankom srčanih grešaka u osoba s trisomijom 21 (33).

Osobe sa SD sklone su infekcijama i razvoju zloćudnih bolesti zbog poremećaja imunskog sustava. Osim već opisanih promjena broja limfocita, u oboljelih su osoba snižene i vrijednosti podklasa IgG (posebno IgG<sub>4</sub>), oslabljeno je stvaranje protutijela, poremećena je funkcije limfocita T, sniženo je stvaranje interferona te poremećena funkcija fagocita.

Način liječenja bolesnika s AML, preporučen od Pediatric Oncology Group (POG), pokazao je dobre rezultate. Popratna pojava češćih kardiomiopatija dokinuta je smanjenjem doza antraciklina (34).

Nalaz povišenih vrijednosti protutijela na anticitrulinski protein (CCP) u osoba sa SD nije povezan s kliničkom slikom reumatske bolesti (35).

Prisutnost potpunog AVSD ne predstavlja rizik za potpunu operacijsku korekciju srca u osoba sa SD. Zbog ranog razvoja pulmonalne vaskularne bolesti prvu korekciju treba učiniti unutar prvih 6 mjeseci života. U dužem praćenju, reintervencija na lijevoj atrijsko-ventrikulskoj valvuli češća je u osoba s urednim kromosomi-

ma nego u onih sa SD (36).

SD može biti udružen s anomalijama raznih organa i sustava. Problemi s hranjenjem mogu biti uzrokovani raznim srčanim greškama, bolestima želučano-probavnog sustava ili endokrinim bolestima. U odsustvu ovih stanja problemi s hranjenjem često se pripisuju generaliziranoj hipotoniji. Ipak, u osoba sa SD često se javlja i aberantna desna subklavija (engl. *aberrant right subclavian artery* - ARSA), rijetka vaskularna anomalija, i neobičan prolaz krute hrane kroz jednjak. Metode kojima se dijagnosticiraju ove promjene su transtorakalni ultrazvuk, ezofagogram s kontrastom, angiografija i kompjutorizirana tomografija. Operacijska korekcija vaskularne anomalije provodi se u pomno odabranih bolesnika. ARSA sama po sebi nije sinonim za uzrok loše prehrane djece sa SD, jer uzrok loše prehrane u ovih osoba mogu biti i drugi razlozi (37).

#### 1.4. Dišni sustav

Bolesti donjih dišnih putova, kao što su pneumonija, opstruktivni bronhitis i laringitis, najčešći su razlog akutne hospitalizacije djece (54%). Prisustvo prirođene srčane greške ne utječe na učestalost hospitalizacija, premda ti bolesnici imaju duže vrijeme hospitalizacije i česti prijem u jedinicu intenzivnog liječenja zbog potrebe za strojnim prodisavanjem. Određivanje subklase IgG<sub>4</sub> u bolesnika sa SD i čestim sustavnim i respiratornim infekcijama, važno je čak i kada je ukupna koncentracija IgG normalna. Smrtnost oboljelih od SD je visoka u dobi između 1. i 14. godine, a glavni uzroci su bronhopneumonija i PSG. Bronhopneumonija je glavni razlog hospitalizacije djece sa SD, a u posljednje vrijeme se opisuje da su djeca sa SD podložna respiracijskom sincicijskom virusu (RSV) što se manifestira bronhiolitom. Savjetuje se preveniranje ove infekcije monoklonalnim protutijelom *palivizumabom* (38). Pri smetnjama koje uzrokuje opstrukcija nosa i disanje na usta (engl. *sleep apnea*) korisna je primjena adenotonzilektomije. U protivnom nastaju smetnje u hranjenju i govoru zbog visokog i kratkog nepca te hipotonije (39).

U oboljele su djece česte i subpleuralne ciste. Etiologija cista je nejasna, ali se smatra da mogu biti povezane s hipoplazijom pluća (40).

Veoma su česte i akutne infekcije dišnog sustava. Povezuju se s pojavom plućnih lezija i akutnim respiracijskim distres sindromom (ARDS) uslijed potpomoognute ventilacije. U jednoj retrospektivnoj studiji pokazana je veća učestalost plućnih lezija i ARDS u djece sa SD koja prethodno nisu bila podvrgnuta operacijskom zahvatu, nego u kontrolnoj skupini. Niti jedno dijete sa SD i plućnom lezijom nije umrlo (41).

Najčešće smetnje u gornjim dišnim putovima su opstrukcija nosa s disanjem na usta, produžena nazalna sekrecija, hrkanje u snu, opstruktivna apneja tijekom spavanja (engl. *opstructive sleep apnea* - OSA), protruzija jezika, kronična sekretorna upala srednjeg uha.

Disanje na usta je najotpornije na liječenje, a nastaje zbog hipertrofije limfatičnog prstena. Uz velike adenoidne vegetacije nalaze se relativno velike protrudirajuće tonzile koje su uzrok opstrukcije. Zbog začepjenosti nosa izostaju nazopulmonalni i nazotorakalni refleksi, a posljedica je površnije disanje i slaba oksigenacija, pa djeca dodatno zaostaju u fizičkom i psihičkom razvoju. Adenoidne vegetacije često izazivaju opstrukciju tube auditive. Posljedica toga je poremećaj aerizacije srednjeg uha, razvoj kronične sekretorne upale srednjeg uha i oslabljeni sluh. Zbog slabog učinka konzervativnog liječenja često je indiciran kirurški zahvat adenoidektomija ili tonziloadenoidektomija. Ukoliko ne postoje opstruktivni oralno-nazalni simptomi ne preporučuje se tonziloadenoidektomija; provodi se samo zbog pojačane oralne sekrecije i protruzije jezika. Jedna od komplikacija je i velofaringealna insuficijencija (VPI); znatno je učestalija nego u zdrave populacije. Česta je i hoanalna atrezija, pa pri otolaringološkom pregledu treba obratiti pozornost i na taj dio tijela. Nakon postavljanja dijagnoze potreban je transnazalni zahvat pomoću teleskopa i mikrodebridera. Sistemska endoskopska revizija provodi se u lokalnoj ili općoj anesteziji. Iako novorođenčad sa SD često ima i druge pridružene anomalije, naročito srčane greške, to ne povećava potrebu za postoperacijskom endoskopskom revizijom. Ono što može utjecati na češću postoperacijsku reviziju je gastroezofagealni refluks (engl. *gastroesophageal reflux disease* – GERD) (42).

Čak 70-80% osoba sa SD ima gubitak sluha. U 40-60% riječ je o kognitivnom gubitku sluha, a najčešći razlog je kronična sekretorna upala srednjeg uha. U 12,5% oboljelih javljaju se osikularne abnormalnosti, najčešće fiksacija stremena koji je anatomski promijenjen. U 20-30% oboljelih javlja se miješana ili zamjedbena naglušost. Djeca sa SD imaju povećan rizik za razvoj OSA koja se očituje hrkanjem u snu, nedostatkom sna, čestim djelomičnim ili potpunim buđenjem te disanjem na usta. Slabija oksigenacija tijekom OSA posebno je važna kod pridruženih kardijalno-pulmonalnih anomalija (43).

## 1.5. Probavni sustav

Orofacijalne dismorfije i neuromotorni problemi vezani su uz intermaksilarnu diskrepanciju i probleme žvakanja u djece i osoba sa SD. Teškoće pri žvakanju jednako su problematične kao i privikavanje na primjenu okluzivne proteze. Ali



nakon privikavanja na protezu smanjila se protruzija vilice i jezika, a mišići za žvakanje bolje su se upotrebljavali (44).

Bolesti probavnog sustava su česta i davno prepoznata značajka djece sa SD. Česte su stenoze i atrezije duodenuma i anusa, te aganglioneze crijeva i celijakija.

Celijakija ili glutenska enteropatija je kronična autoimuna bolest probavnog sustava koju karakterizira atrofija sluznice jejunuma zbog nepodnošenja glutena. Učestalost bolesti u djece sa SD je 4-8%, što je 10-20 puta češće nego u općoj populaciji. Aktivna bolest se klinički očituje malapsorpcijskim sindromom. U djece sa SD često se javlja u subkliničkom obliku («tiha celijakija»), a neprepoznata i neliječena bolest može, u predisponiranih, potaknuti razvoj drugih autoimunih bolesti.



*Slika 1-4. Biopsija tankog crijeva*

U dijagnozi bolesti i probiru veliku ulogu imaju glijadinska i endomizijska protutijela. Visoka učestalost i kliničke značajke razlog su za obvezni probir na celijakiju u sve djece sa SD (45,46,47). Zbog dijagnostike potrebno je učiniti biopsiju tankog crijeva i analizirati izgled sluznice (slika 1-4 i 1-5).



*Slika 1-5. Znak za celijakiju u amblemu Hrvatskog društva za celijakiju*

GERD je vjerojatno najčešći problem probavnog sustava u djetinjstvu u djece sa SD. Uzrok nastanka ove bolesti je smanjenje funkcije sfinktera jednjaka, mišića koji se nalazi na spoju jednjaka i želuca. U kontrahiranom stanju mišić priječi povrat želučanog sadržaja u jednjak. Čini se da je učestalost ove smetnje veća u djece sa SD nego u zdrave djece, vjerojatno zbog opće mlohavosti muskulature. Najčešći simptom bolesti je bljućkanje i povraćanje nakon svakog obroka. Prvo treba promijeniti položaj dojenčeta za vrijeme i nakon hranjenja, davati gušću hranu, a u težih bolesnika primijeniti medikamentno ili kirurško liječenje.

Konstipacija je čest problem u djece sa SD. Izravni razlog ove smetnje je nedovoljna količina vode u stolici, stanje koje se javlja zbog konzumiranja hrane s premalim sadržajem vode i biljnih vlakana koja zadržavaju vodu u crijevima. Dodatni razlozi nastanka ove smetnje su hipotonija muskulature crijeva, ali i srčane greške koje ne dozvoljavaju djetetu fizički napor potreban za pražnjenje crijeva. Pored «zapečene» stolice i rektalnih fisura, konstipacija stvara i enkomprezu, tj. nevoljni gubitak stolice. Uobičajeno liječenje je hranom bogatom biljnim vlaknima.

Još jedan od mogućih razloga opstipacije je prirođeni megakolon (morbus Hirschsprung) koji se kirurški liječi (47).

## 1.6. Kliničko praćenje

Čim se postigne potpuno roditeljsko povjerenje, slijede redovita praćenja koja se odnose na anomalije i funkcionalno zaostajanje u razvoju novorođenčeta i dojenčeta. Već u rodilištu treba ustvrditi vrstu kromosomske promjene, ispitati velike sustave i organe kao što su krv (leukemoidna reakcija), štitnjača (TSH - subklinička hipotireoza), mozak (UZV i EEG), dišni sustav (auskultacija, rendgenska potraga za ezofagealnom fistulom), srce (EKG, ultrazvučna potraga za skrivenom ili vidljivom srčanom greškom), bubreg i želučano-probavni sustav (potraga za atrezijom duodenuma). Vid se kontrolira vidnim evociranim potencijalima (VEP), sluh slušnim evociranim potencijalima (SEP) (90% bolesne djece ima konduktivni oblik gluhoće). Važno je čim prije započeti s fizikalnom rehabilitacijom i logopedskim tretmanom. Nakon izlaska iz rodilišta, svaka bi majka trebala naučiti vježbe razvojne gimnastike za svoje novorođenče i vježbe za stimuliranje organa govora. Ako postoji srčana greška, intenzivna rehabilitacija se obično odgađa, jer dojenče nije sposobno slijediti vježbe.

Normalni razvoj je proces stjecanja vještina od jednostavnih do složenih. Dijete sa smetnjama u razvoju ima usporeni, zaustavljeni ili abnormalno usmjereni razvoj. Da bi funkcioniralo služi se čime god i kako god može i upotrebljava

kompenzatorne modele kretanja. Bolesna djeca pokazuju velike razlike u stupnju i brzini razvoja grube motorike. Većina djece nauči osnovne lokomotorne položaje, ali sporije nego zdrava. Fizički čimbenici koji negativno utječu na razvoj grube motorike su hipotonija i hiperfleksibilnost zglobova. Pojava kompenzacijskih uzoraka kretanja je način prilagođavanja na nabrojene nedostatke. To rezultira pogoršanjem postojećih te pojavom novih ortopedskih promjena u adolescentnoj dobi.

Habilitacijski tretman djece potrebno je započeti čim prije zbog maksimalnog razvijanja postojećih mogućnosti. Tretman uključuje fizikalnu, radnu, logoterapiju, defektološko-pedagoški rad i rad psihologa a sve uz blisku suradnju s roditeljima i svim članova tima (48).

Usporedna studija o dugotrajnom utjecaju fizičke kondicije i upotrebe različitih sprava za vježbanje, poput trake za trčanje na poboljšanje pravilnog trčanja u djece sa SD, pokazala je da je bilo manje rotacija stopala, da je poboljšana brzina, dužina koraka i stabilnost (49).



*Slika 1-6. Dvije djevojčice iz Udruge 21 za sindrom Down, Split koje pohađaju redovitu školu prema prilagođenom programu*

Osnova medicinske rehabilitacije je fizikalna terapija. Fizijatar procjenjuje motorički razvoj, sposobnosti i nesposobnosti djeteta. U daljnjoj fazi određuje cilj i plan terapije. Kontinuirano prati razvoj djeteta, procjenjuje rezultate terapije i po potrebi mijenja plan i program liječenja. Svrha fizikalne terapije nije samo ubrzati razvoj nekih sposobnosti, već i spriječiti razvoj abnormalnih kompenzacijskih uzoraka kretanja koji su osnova za razvoj koštano-mišićnih deformacija. Najčešće se preporučuje neurorazvojna terapija (NRT) po Bobathu. Terapeut je osoba koja omogućava djetetu sigurno kretanje, s lakoćom i veseljem. Olakšava, potiče i stvara normalne voljne pokrete a zatim i automatske. Upotrebljavaju se i drugi kineziterapijski sustavi koji nemaju tako integralni pristup kao NRT i hidroterapija (50).

Dojenče sa SD može se redovito cijepiti, ali treba obratiti pozornost na stanje imunosnog sustava i sideropeniju.

Infekcije gornjih i donjih dišnih putova česte su u prvoj godini života, te ih je potrebno vrlo oprezno liječiti. Potporno liječenje, posebnom prehranom a naročito hipoalergenim mlijekom, izuzetno je važno. Zbog slabije razvijenog imunosnog sustava korisna je primjena preparata željeza, cinka, selena i vitamina C, D, B, E.

U ovom razdoblju za zdravo dijete preporučuje se ultrazvučni pregled kuka, mada se u djece sa SD rijetko nalaze promjene. Antirahitična profilaksa se provodi jednako kao i za zdravu djecu.

Preporučuje se hipoalergena i bez-glutenska prehrana dojenčeta i malog djeteta do kraja druge godine. Nakon toga, ako se pokaže da dijete uredno napreduje i nema znakova malapsorpcije, može se početi s hranom koja ima gluten.

Treba biti oprezan s uvođenjem voća, povrća i jaja u prehranu, zbog čestih alergijskih reakcija. Kao dodatak prehrani preporučuju se multivitaminski preparati s elementima u tragovima.

Nakon prve godine dijete jednom godišnje trebaju kontrolirati: psiholozi, fizijatri, neuropedijatri, kardiolozi, ortopedi, okulisti i otorinolaringolozi. Također jednom godišnje treba ispitati neke parametre iz krvi: broj leukocita, eritrocita, hemoglobin, trombocite, diferencijalnu krvnu sliku, šećer, IEPF, TSH, endomizijaska protutijela (EMA). Isto tako kontrolirati urin, urinokulturu (UK), tjelesnu težinu (TT), tjelesnu visinu (TV), rendgen zapešća, EKG, EEG, UZV srca i UZV štitnjače.



*Slika 1-7. Radni dio tima na Prvom hrvatskom simpoziju o sindromu Down s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 2004.*

Od druge godine života djeteta treba razmišljati o mogućnosti pojava hematoloških zloćudnih bolesti (51) i započeti kontrole zbog mogućeg autoimunog tireoiditisa, šećerne bolesti i celijakije. Djeca sa SD sklona su debljanju i već krajem druge godine treba prilagoditi prehranu.

U predškolskom razdoblju cilj je postići da dijete samostalno hoda, a treba procijeniti je li sposobno samostalno govorno komunicirati. Tijekom tih godina, psiholog, logoped i defektolog mogu najbolje odrediti njegove mentalne i psihičke sposobnosti za uključanje u zajednički rad vrtića, a kasnije i škole. Glavni parametar u izboru škole ili vrtića je kvocijent inteligencije (QI) ili kvocijent razvoja. U rehabilitacijsko liječenje valja uključiti posebno educirane stručnjake sa završenim edukacijsko-rehabilitacijskim fakultetom.

Stomatološki pregledi i cijepljenje oprezno se provode, ali po principima koji vrijede za zdravu djecu. Zbog pojave atlanto-okcipitalne subluksacije i drugih anomalija kostura, od 3. do 5. godine, preporučuju se ortopedski pregledi i rendgenske kontrole vratne kralješnice, barem jednom godišnje. Svakako ih treba uraditi u 12., 18. i 20. godini (53).

Stanje mentalne retardacije i tjelesnog oštećenja trebalo bi vrednovati od rođenja. Hrvatski pravni sustav to još nije precizno definirao. Nažalost, tek nakon treće godine djeteta roditelji, zaokupljeni problemima i svojom tjeskobom, odlučuju se na upit o pravima na socijalnu skrb. Dotada su majke obično na produljenom porodiljnom dopustu.

Tijekom školskog razdoblja mogu se pojaviti promjene na srcu kao što su prolaps mitralnog zaliska, insuficijencija aorte, te pojava srčane dekompenzacije, čak i u one djece koja nisu imala teške srčane greške. To je često prva klinička manifestacija hipotireoze. Zbog toga kardiološke kontrole treba provoditi do kraja života.

Visina djece sa SD ispod je normale, a katkad treba primijeniti hormon rasta.

Ako nisu prethodno pripremljene, pojava mjesečnice često izaziva strah u djevojčica, pa ginekološke preglede treba započeti ranije. U dobi od 18 godina djevojčicama je potrebno kontrolirati dojke, zbog mogućnosti pojave zloćudnih tumora. Djevojke i muškarci sa SD, ako su fertilni, imat će kromosomski zdravo potomstvo.

U literaturi je opisan mladić u dobi od 26 godina s nemozaičnim oblikom trisomije 21 koji je postao otac zdravog dječaka (54).

Zbog moguće pojave depresije, anksioznosti i razvoja demencije u adolescentnom razdoblju mladu je osobu potrebno i psihijatrijski nadgledati (55,56).

U starijoj dobi treba misliti na raniju pojavu povišenog tlaka i aterosklerotskih promjena. Osobe sa SD imaju veći rizik razvoja ALL, akutne nelimfatične leukemije (ANL), maligne bolesti testisa, jetre, želuca, demencije i Alzheimerove

bolesti, epilepsije, ishemičke i drugih bolesti srca, cerebrovaskularnih bolesti, te zaraznih bolesti i kongenitalnih anomalija (57-61).

Zbog hiperelasticiteta zglobova i mogućnosti nastanka atlanto-okcipitalne subluksacije treba pažljivo odrediti tjelevojebe. Spontano nastajanje atlanto-aksijalne dislokacije je rijetka komplikacija povezana sa SD, ali pri pomisli na takvu promjenu najbolje je to područje prikazati višeslojnom kompjuteriziranom tomografijom (engl. multislice computed tomography - MSCT) (62). Otprilike 20% bolesnika sa SD ima ortopedske probleme, a to su najčešće skolioza, nestabilni kuk, nestabilna patela, a treba svakako razmišljati o postojanju nestabilnosti cervikalne kralješnice tijekom operacija i intubacija (63,64).

Jahanje, plivanje i druženje sa životinjama, posebno dupinima, osobito su korisni u rehabilitaciji djece sa SD.

Priprema za samostalan život osigurava se profesionalnom orijentacijom. Treba im omogućiti život u inkluzijskim zajednicama i osigurati zaposlenje.

Ispitivanja obavljena na osobama s mentalnom retardacijom i SD u starijih nalaze slične uzroke smrti i jednaku duljinu življenja onih u institucijama kao i onih koji cijeli život provode u svojim obiteljima (65, 66, 67).

U članku iz siječnja 2008., objavljenom u Journal of Paediatrics, postavlja se pitanje je li SD prirođena greška koja nestaje. U Australiji je, od 1986.-2004., u području Viktorija koja ima otprilike 5 milijuna stanovnika, statistički analiziran registar za prirođene greške s podacima prenatalnih dijagnoza, te je pronađeno da je ukupni broj SD povećan od 113 iz 1986. na 188 u 2004. Ukupni broj poroda u prvom desetljeću se smanjuje, naročito u mlađih žena, ali se ukupni broj kreće između 45-60 poroda od 1996. U žena mlađih od 35 godina ukupna prevalencija bila je 10/10 000 do 1997. a onda je narasla na 12,5/10 000. U starijih žena ukupna prevalencija se povećala od 70/10 000 na 90/10 000 u istom vremenu. Prevalencija pri porodu u početku se smanjuje, ali u kasnijim godinama ostaje stabilna. Odnos prenatalno dijagnosticiranih kreće se od 3% do 60% u mlađih žena. Ova studija pokazuje potrebu za kontinuiranom brigom za osobe sa SD i njihove obitelji (68).

### **Kako objasniti roditeljima da su dobili dijete sa SD?**

Individualni model pristupa orijentiran na obitelj mnogo je efikasniji od isključivo medicinskog (slika 1-7) (69).

Brain Skotko, student medicine, koji ima sestru sa SD u dobi od 24 godine, napravio je vrlo zanimljivo ispitivanje među majkama i liječnicima o reakciji na rođenje bolesnog djeteta. Primijetio je da su majke navele kao najbolje objašnjenje

rođenja djeteta sa SD, onda kada su liječnici pozitivno govorili o tek rođenom djetetu.

Napisao je knjigu "Slaveći život sa sindromom Down" u kojoj navodi nekoliko uputa o tome kako majci i ocu priopćiti da su dobili dijete sa SD. Kao primjer navodi sljedeće rečenice:

- Vaše će dijete donijeti veliko bogatstvo i toplinu u vašu obitelj i zajednicu
- Vaše će dijete biti voljeno kao i svako drugo dijete
- Vaše dijete naučit će vas drugim životnim zadaćama
- Vaše dijete bit će srž onog što bi humanost trebala biti

Na temelju komentara majki sačinio je 10 preporuka za prvu komunikaciju s roditeljima tek rođenog djeteta sa SD:

1. Osoba koja prva mora razgovarati o dijagnozi je liječnik;
2. Ginekolog, neonatolog i pedijatar moraju koordinirati svoje upute ;
3. Dijagnozu treba dati čim liječnik posumnja na bolest, ali tek nakon što se majka oporavila od poroda;
4. Roditeljima treba dati informaciju uz istovremeno poštivanje njihove privatnosti;
5. Liječnik mora prvo čestitati roditeljima na njihovoj prinovi. O bolesti treba govoriti samo pozitivno. Razgovor s majkom ne smije započeti riječima "Žao mi je."
6. Zdravstveni radnici moraju zadržati svoje osobno mišljenje za sebe;
7. Majkama treba dati tiskani materijal o najnovijim medicinskim informacijama vezanim uz bolest;
8. Roditelje treba upoznati s drugim obiteljima koje imaju dijete sa SD;
9. Nakon što se dijagnoza ili sumnja podijeli s roditeljima treba im ponuditi, ako je moguće, posebnu prostoriju da sami mogu raspraviti o iznesenom im problemu;
10. Liječnici se moraju educirati i informirati o socijalnim i drugim potencijalima djece sa sindromom Down (70). Slične su i preporuke Europskog udruženja za sindrom Down (engl. European Down Syndrome Association - EDSA).

### ***Mahatma Ghandi:***

"Ne poštovati jedno jedino živo biće znači ne poštovati Božju snagu i time se ne oštećuje samo to jedno biće nego nanosi šteta cijelom svijetu."

## Literatura

1. Tomasović M. Psihomotorni razvoj i neurorazvojna odstupanja u djece s Downovim sindromom. Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 14.-15. svibnja 2004. Knjiga sažetaka, str. 22-3.
2. Lockstone HE, Harris LW, Swatton JE, Wayland MT, Holland AJ, Bahn S. Gene expression profiling in the adult Down syndrome brain. *Genomics* 2007;90:647-60.
3. Visu-Petra L, Benga O, Tincăș I, Miclea M. Visual-spatial processing in children and adolescents with Down's syndrome: a computerized assessment of memory skills. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:942-52.
4. Mantry D, Cooper SA, Smiley E i sur. The prevalence and incidence of mental ill-health in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2008;52:141-55.
5. Rešić N. Jezično govorni razvoj djece sa sindromom Down. Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 14.-15. svibnja 2004. Knjiga sažetaka, str. 27-8.
6. Kumin L. Comprehensive speech and language treatment for infants, toddlers, and children with Down syndrome. U: Hassold TJ, Patterson D, ur. *Down Syndrome: A Promising Future*. John Wiley & Sons; 1998.
7. Iverson JM, Longobardi E, Caselli MC. Relationship between gestures and words in children with Down's syndrome and typically developing children in the early stages of communicative development. *Int J Lang Commun Disord* 1997;38:179-97.
8. Moura CP, Cunha LM, Vilarinho H i sur. Voice parameters in children with down syndrome. *J Voice* 2008;22:34-42.
9. Meštrović M. Umna zaostalost i usporen razvoj sindroma Down. Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 14.-15. svibnja 2004. Knjiga sažetaka, str. 28-9.
10. Valić I. Sindrom Down i epilepsije. Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down, s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 14.-15. svibnja. 2004. Knjiga sažetaka, str. 29.
11. Johannsen P, Christensen JE, Goldstein H, Nielsen VK, Mai J. Epilepsy in Down syndrome-prevalence in three age groups. *Seizure* 1996;5:121-5.
12. Matsunaga S, Imakiire T, Koga H i sur. Occult spinal canal stenosis due to C-1 hypoplasia in children with Down syndrome. *J Neurosurg* 2007;107(6 Suppl):457-9.



13. Peled-Kamar M, Lotem J, Okon E, Scchs L, Groner Y. Thymic abnormalities and enhanced apoptosis of thymocytes and bone marrow cells in transgenic mice overexpressing Cu/Zn-superoxide dismutase: implications for Down syndrome. *EMBO J* 1995;14:4985-93.
14. Brigino EN, Good RA, Koutsonikolis A, Day NK, Kornfeld SJ. Normalization of cellular zinc levels in patients with Downs syndrome does not always correct low thymulin levels. *Acta Paediatr* 1996;85:1370-2.
15. Girodon F, Favre B, Couillaud G, Carli PM, Parmeland C, Maynadie M. Immunophenotype of a transient myeloproliferative disorder in a newborn with trisomy 21. *Cytometry* 2000;42:118-22.
16. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Anneren G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr* 1997;86:1065-7.
17. Nicholson LB, Wong FS, Ewins DL i sur. Susceptibility to autoimmune thyroiditis in Down's syndrome is associated with the major histocompatibility class II DQA 0301 allele. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:381-3.
18. Bhowmick SK, Grubb PH. Management of multiple-antibody-mediate hyperthyroidism in children with Down's syndrome. *South Med J* 1997;90:312-5.
19. Rubello D, Pozzan GB, Casara D i sur. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest* 1995;18:35-40.
20. Crespo CE, Azcona SJC, Castro PL i sur. Autoimmune hypothyroidism and celiac disease in a girl with Down' syndrome. *Rev Esp Pediatr* 1996;52:485-8.
21. Pueschel SM, Sustrova M. Effect of thyroid dysfunction on linear growth in children with Down syndrome. *Dev Brain Dysfunct* 1996;9:121-31.
22. Fargas A, Martinez J, Dominguez P i sur. Thirteen month old girl with Down syndrome, pericardial effusion and hypothyroidism. *Pediatr Catalana* 1996;56:39-42.
23. Peeters MA, Lejune J. Elevated TSH levels in young children with Down syndrome: beneficial effects of supplemental folic acid. *Pediatr Rev Commun* 1994;8:97-103.
24. Hestnes A, Stovner LJ, Husoy O, Folling I, Sjaastad O. Somatomedin C (insulin-like growth factor 1) in adults with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1991;35:204-8.
25. Cento RM, Ragusa L, Proto C i sur. Growth hormone administration normalizes the ovarian responsiveness to follicle-stimulating-hormone in the early stages of the follicular maturation in women with Down syndrome. *J Endocrinol Invest* 1998;21:342-7.

26. Annerén G, Tuvemo T, Carlsson-Skwirut C i sur. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1999;80:334-8.
27. Castells S, Torrado C, Bastian W, Wisniewski KE. Growth hormone deficiency in Down's syndrome children. *J Intellect Disabil Res* 1992;36:29-43.
28. Torrado C, Bastian W, Wisniewski KE, Castells S. Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. *J Pediatr* 1991;119:478-83.
29. Barreca A, Rasore Quartino A, Acutis MS i sur. Assessment of growth hormone insulin like growth factor-I axis in Down's syndrome. *J Endocrinol Invest* 1994;17:431-6.
30. Groet J, Mulligan C, Spinelli M i sur. Independent clones at separable stages of differentiation, bearing different GATA1 mutations, in the same TMD patient with Down syndrome. *Blood* 2005;106:1887-8.
31. Marinović B. Prirodene srčane greške u djece sa sindromom Down. Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 14.-15. svibnja 2004. Knjiga sažetaka, str. 20-1.
32. Greene AK, Kim S, Rogers GF, Fishman SJ, Olsen BR, Mulliken JB. Risk of vascular anomalies with Down syndrome. *Pediatrics* 2008;121:e135-40.
33. O'Brien MM, Taub JW, Chang MN, Massey GV i sur. Children's Oncology Group Study POG 9421. Cardiomyopathy in children with Down syndrome treated for acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group Study POG 9421. *J Clin Oncol* 2008;26:414-20.
34. Davies GE, Howard CM, Farrer MJ i sur. Genetic variation in the COL6A1 region is associated with congenital heart defects in trisomy 21 (Down's syndrome). *Ann Hum Genet* 1995;59:253-69.
35. Nisihara RM, Skare TL, Silva MB i sur. High positivity of anti-CCP antibodies in patients with Down syndrome. *Clin Rheumatol* 2007;26:2031-5.
36. Lange R, Guenther T, Busch R, Hess J, Schreiber C. The presence of Down syndrome is not a risk factor in complete atrioventricular septal defect repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:304-10.
37. Roofthoof MT, van Meer H, Rietman WG, Ebels T, Berger RM. Down syndrome and aberrant right subclavian artery. *Eur J Pediatr* 2008, doi: 10.1007/s00431-007-0637-2
38. Douglas D. Healthy infants with Down's syndrome have a very high risk of serious infection with the RSV. *Pediatrics* 2007;120:e1076-82.
39. Pavlov N. Infekcije respiratornog sustava u djece sa sindromom Down Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down, s međunarodnim sudjelovanjem, Split, 14.-15. svibnja 2004. Knjiga sažetaka, str. 24.

40. Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA, Altes TA. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr Radiol* 2008; 38:280-4.
41. Bruijn M, van der Aa LB, van Rijn RR, Bos AP, van Woensel JB. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med* 2007;33:2179-82.
42. Teissier N, Kaguelidou F, Couloigner V, Francois M, van den Abbeele T. Predictive factors for success after transnasal endoscopic treatment of choanal atresia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:57-61.
43. Vela J, Žulj I. Down sindrom. Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down, s međunardonim sudjelovanjem, Split, 14.-15. svibnja. 2004. Knjiga sažetaka, str. 25-6.
44. Mazille MN, Woda A, Nicolas E, Peyron MA, Hennequin M. Effect of occlusal appliance wear on chewing in persons with Down syndrome. *Physiol Behav* 2008;93:919-29.
45. Despot R, Vuković K. Bolesti gastrointestinalnog sustava kod Downovog sindroma. Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down s međunardonim sudjelovanjem. Split, 14.-15. svibnja 2004. Knjiga sažetaka, str. 25.
46. Jansson U, Johansson C. Down syndrome and celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:443-5.
47. Carlsson A, Axelsson I, Borulf S i sur. Prevalence of IgA-antigliadin antibodies and IgA-antiendomysium antibodies related to celiac disease in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1998;101:272-5.
48. Rota-Čepnja A, Milat F, Mirošević J. Fizijatar i Downov sindrom. Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down, s međunardonim sudjelovanjem, Split, 14.-15. svibnja 2004. Knjiga sažetaka, str. 26-7.
49. Angulo-Barroso RM, Wu J, Ulrich DA. Long-term effect of different treadmill interventions on gait development in new walkers with Down syndrome. *Gait Posture* 2008;27:231-8.
50. Boker LK, Merrick J. Cancer incidence in persons with Down syndrome in Israel. *Downs Syndr Res Pract* 2002;8:31-6.
51. Pueschel SM, Anneren G, Durlach R, Flores J, Sustrova M, Verma IC. Guidelines for optimal medical care of persons with Down syndrome. *Acta Paediatr* 1995;84:823-7.
52. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F503-7.

53. Chicoine B, McGuire D, Rubin S. Adults with Down Syndrome: Specialty Clinic Perspectives. U: Janicki MP, Dalton JA, ur. *Dementia, Aging and Intellectual Disabilities: A Handbook*. Philadelphia: Brunner-Mazel; 1999.
54. Pradhan M, Dalal A, Khan F, Agrawal S. Fertility in men with Down syndrome: a case report. *Fertil Steril* 2006;86:1765.
55. Saito Y, Oka A, Mizuguchi M i sur. The developmental and aging changes of Down's syndrome cell adhesion molecule expression in normal and Down's syndrome brains. *Acta Neuropathol* 2000;100:654-64.
56. Seidl R, Cairns N, Singewald N, Karhler ST, Lubec G. Differences between GABA levels in Alzheimer's disease and Down syndrome with Alzheimer-like neuropathology. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001;363:139-45.
57. Busciglio J, Pelsman A, Wong C i sur. Altered metabolism of the amyloid beta precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002;33:677-88.
58. Gulesserian T, Kim SH, Fountoulakis M, Lubec G. Aberrant expression of cactin and capping proteins, integral constituents of the dynactin complex, in fetal Down syndrome brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291:62-7.
59. Head E, Lott IT, Hof PR i sur. Parallel compensatory and pathological events associated with tau pathology in middle aged individuals with Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:917-26.
60. Gatenby P, Tucko R, Andrews C, O'Neil R. Antiphospholipid antibodies and stroke in Down syndrome. *Lupus* 2003;12:58-62.
61. Kasari C, Freeman SF, Bass W. Empathy and response to distress in children with Down syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2003;44:424-31.
62. Winell J, Burke SW. Sports participation of children with Down syndrome. *Orthop Clin North Am* 2003;34:439-43.
63. Au-Yong I, Boszczyk B, Mehdian H, Kerslake R. Spontaneous rotatory atlantoaxial dislocation without neurological compromise in a child with Down syndrome: a case report. *Eur Spine J* 2008; doi: 10.1007/s00586-008-0596-y
64. Mik G, Gholve PA, Scher DM, Widmann RF, Green DW. Down syndrome: orthopedic issues. *Curr Opin Pediatr* 2008;20:30-6.
65. Grela BG. Do children with Down syndrome have difficulty with argument structure? *J Commun Disord* 2003;36:263-79.
66. Gatford A. Down's syndrome: experiences of mothers from different cultures. *Br J Nurs* 2001;10:1193-9.
67. Esbensen AJ, Seltzer MM, Greenberg JS. Factors predicting mortality in mid-life adults with and without Down syndrome living with family. *J Intellect Disabil Res* 2007;51:1039-50.

68. Collins VR, Muggli EE, Riley M, Palma S, Halliday JL. Is Down syndrome a disappearing birth defect? *J Pediatr* 2008;152:20-4.
69. Brasington CK. What I wish I knew then...reflections from personal experiences in counseling about Down syndrome. *J Genet Couns* 2007;16:731-4.
70. Skotko B. *Mothers Speak: Physicians often fall short when delivering a Down syndrome diagnosis; 10 specific recommendations offered by Children's Hospital Boston*. Boston: AScribe Health News Service; 2004.

# 2.

## **Psihomotorni razvoj**

Biserka Rešić

Zbog duljeg života osoba sa sindromom Down (SD) uočava se veći broj odstupanja u razvoju, što donosi nove bolesti i promjene (1).

Neophodno je kliničko praćenje djece rođene sa SD, jer neurorazvojni i psihijatrijski poremećaji mogu utjecati na cjeloviti psihomotorni razvoj, iako je uzrok bolesti genetske prirode (slika 2-1) (1,2). Ovakav pristup, cjelokupno praćenje kao i rana intervencija, omogućit će poboljšanje funkcionalnih sposobnosti i prevenciju nekih bolesti (1,3,4).

Djeca sa SD imaju usporen psihomotorni razvoj uz različite tipove i stupnjeve neurorazvojnih odstupanja (1,2,5,6,7). Zbog ubrzanih neurodegenerativnih poremećaja osobe sa SD ubrzano stare, tako da većina osoba nakon 35. godine ima promjene nalik onima u Alzheimerovoj bolesti (1,2,8,9).

### **Novorođenče**

Novorođenče sa SD pokazuje generaliziranu hipotoniju i oskudnu spontanu motoriku tijekom prvog neurorazvojnog pregleda. Izražena je i hiperelastičnost zglobova, a primitivni i duboki tetivni refleksi su oslabljeni. Novorođenče često ne prati pogledom predmete, te je važan rani okulistički pregled zato što 2-4% djece ima razvijenu kongenitalnu kataraktu. Socijalni smijehak je obično odsutan (10).

## Dojenačka dob

Veličina mozga često je normalna tijekom različitih razdoblja gestacijske dobi i prvih 4-6 mjeseci postnatalnog života. Nakon tog razdoblja najčešće se smanjuje volumen mozga. Poremećaji razvoja kore velikog i malog mozga, kao i poremećaj migracije neurona, odgovorni su za neuromotorna odstupanja. Konvulzije, i to najčešće infantilni spazmi, pojavljuju se u 5% u prvoj godini života (7).

Osim ponekih varijacija, u djece sa SD, u razdoblju od 1. do 4. mjeseca života (vizualno-auditivna faza), vizualno-auditivne funkcije se ne uočavaju, dok u zdrave djece sazrijevaju: dojenče pogledom sve bolje prati okolne predmete; ali poremećaj može biti uvjetovan i kataraktom. Obično je dojenče sa SD izrazito mirno, a u kliničkom statusu prevladava generalizirana hipotonija, koja može biti naglašenija ako je prisutna i srčana greška.

Socijalni smijeh se već pojavljuje u ovom razdoblju. Gukanje se čuje, ali u različitoj dobi. Opseg glave se ne povećava u odnosu na onaj pri rođenju (10).

Zdravo dojenče u dobi od 3 mjeseca već može lokalizirati zvuk. Međutim, sazrijevanje auditivnih funkcija u dojenčeta sa SD je usporeno, te je važno pregledati sluh zbog naglušnosti koja je učestala u djece sa SD.

Spontana motorika je nešto aktivnija. Zbog hipotonije u dobi oko 4. mjeseca usporeni su procesi odizanja glave u pronaciji kao i aktivno savladavanje fleksije glave u pokusima trakcije (5,7,10).

Razdoblje od 5. mjeseca do navršene prve godine života (statičko trodimenzionalno manualna faza) vrijeme je intenzivnog razvoja - savladavanja vertikalizacije, vizualnih i manualnih funkcija. Voljno hvatanje, koje se javlja već nakon navršenog 4. mjeseca života, u djece sa SD je odgođeno, te se javlja nakon 6 mjeseci i kasnije. Finu motoriku šake s razvojem «pencer» hvata (hvata između palca i kažiprsta) ova djeca gotovo da ne postignu tijekom cijele životne dobi.

Konvergencija i koordinacija bulbomotorike, odnosno vida, također su usporene. Poremećaj je naglašeniji ako su prisutni katarakta i strabizam. Učestale su i astigmatične greške (10,11,12).

Fleksija glave pri trakciji, u djeteta s urednim razvojem, aktivna je već nakon 4. mjeseca života, dok je u djeteta sa SD glava u izrazitoj reklinaciji, čemu najviše doprinosi hipotonija.

Procesi rotacije su usporeni te su u djece sa SD odgođeni čak do 10. mjeseca života.

Nakon 6. mjeseca života započinju procesi uspravljanja. Zdravo dojenče sjedi stabilno do 8. mjeseca života, dok se sjedenje u oboljele djece razvija s prosječkom oko 10. mjeseca, ali s varijacijom i do 18 mjeseci.



*Slika 2-1. Neurološki pregled dojenčeta sa SD*



Djeca sa SD počinju puzati između 11. i 21. mjeseca, dok vertikalizaciju postignu u prosjeku sa 18 mjeseci (raspon od 10-32 mjeseca). Samostalno hodaju sa oko 20 mjeseci života (raspon od 12- 45 mjeseci).

Zbog hipotonije mišića lica i slabije razvijenosti artikulacijskih struktura, otežano je žvakanje što, uz smanjenu mentalnu funkciju, usporava razvoj govora. Djeca sa SD izgovaraju prve riječi sa značenjem u prosjeku nakon 14 mjeseci (raspon od 9-30 mjeseci) (10,11,12,13).

Velike varijacije u motoričkom razvoju povezane su s različitim stupnjem hipotonije. Tijekom dojenačke dobi redovito je izražena hipotonija mišića koja se rastom i razvojem popravlja i nije u korelaciji s mentalnim razvojem (10,11,12,13,14).

Krajem prve godine života uočavaju se usporena prelingvistička, vizuo-perceptivna i vizuo-motorna obilježja. Zbog razvoja binokularnog vida sve više se uočavaju poremećaji vida. Učestalo se dijagnosticira strabizam (23-44%), refrakcijske greške, nistagmus i astigmatizam. Usporen razvoj govora često je potenciran nagluhošću. U 50% djece sa SD ustanovljena je prolazna konduktivna naglušnost, a u 15-20% senzoneuralni i miješani gubitak sluha.

Rana intervencija u prvoj godini života je tzv. dojenačko-stimulacijski program, koji se provodi radi poboljšanja grubih motoričkih funkcija. Logoped i radni terapeut trebaju se odmah uključiti u program, radi poboljšanja oro-motornih funkcija i hranjenja, a to je ujedno i priprema za kasniji jezično-govorni razvoj (5,7,10,11,15).

Dinamičko-trodimenzionalno razdoblje (od 1. do 3. godine života) je doba kada zdravo dijete savladava svoje pokrete u prostoru. Intenzivno se razvija govor i kognitivne funkcije te usavršava fina motorika. To se ne dešava u djece sa SD, jer je broj neurona smanjen, a prisutne su i abnormalnosti piramidnih stanica kore mozga, poremećenost grananja dendrita i smanjenost sinaptičkih veza, koje su često duge, abnormalne, tanke i nepravilne (16,17,18). Mijelinizacija neurona polutki mozga, bazalnih ganglija, malog mozga i moždanog debla smanjena je tijekom prve godine života što se odražava na rast mozga (1).

Značajna neuromotorna disfunkcija, koja traje tijekom prvih nekoliko godina života, može se u određene djece sa SD poboljšavati (16,17,18,19,20).

Zaostajanje u jezičnom i kognitivnom razvoju, tijekom prvih godina života, postaje uočljivije.

Poremećaj neuromotornih funkcija, iako postoji, popravlja se tijekom života i rijetko predstavlja ozbiljno ograničenje. Oko 67% djece sa SD prohoda s dvije i pol godine, a ostala oko treće. I djeca s najtežim oblicima mentalne retardacije ipak prohodaju. Stjecanje potpune kontrole motorike traje još jednu do dvije godine.

Hod je na «široj» osnovi sve do šeste godine i gotovo je uvijek nespretno. Ova djeca imaju poteškoće u motornoj koordinaciji (20,21,22).

Kognitivni razvoj tijekom prvog desetljeća ne teče linearno (22). Kvocijent inteligencije (IQ), koji progresivno pada nakon prve godine života, stabilizira se oko sedme godine, što rezultira umjerenom do teškom mentalnom retardacijom (MR). Neki autori opisuju osobe sa SD s normalnim IQ (5,7,10). Mentalni razvoj je izrazito spor, tako da u dobi od jedne godine postižu umni razvoj normalnog djece u dobi od 6-8 mjeseci. U dobi od 2 godine neki postignu razvoj koji odgovara jednogodišnjem djetetu. Nakon 2. godine umni razvoj je jednak razvoju zdrave djece, pa je u dobi od 6 godina većina oboljele djece umnim razvojem jednaka zdravoj djeci od 3 godine. Za daljnje 4 godine, oko 10. godine života, postignu razinu zdravog četverogodišnjaka (5,7,10).

Istraživanja su pokazala da je mogućnost učenja poslije 10. godine usporena, a neki puta i potpuno zaustavljena (1,5,7).

Jezično-govorni razvoj je usporen na svim razinama. Pojava govora vremenski je veoma raznolika. Otprilike 30% djece progovori do kraja 3. godine. Način govora je specifičan. Postoje teškoće u izgovoru pojedinih glasova, pa poneku djecu mogu razumjeti samo osobe iz njihove najbliže okoline. Poteškoće su povezane s anatomskim promjenama orofaringealnih struktura. Usna šupljina je skraćena, nazofarinks je uzak, prisutna je protruzija jezika uz visoko nepce i zadebljane gingive (1,5,7,11).

Društvenost i emocionalnost su razvijene, socijalizacijski koeficijent je daleko veći od IQ, što može zavarati i dati sliku višeg umnog razvoja (5,10,23).

U ovoj dobi treba provoditi fizikalnu terapiju radi poboljšanja grube motorike i radnu terapiju radi savladavanja fine motorike i svakodnevnih sposobnosti. Važnu ulogu u ovoj dobi ima logoped, koji se bavi usvajanjem govornih vještina i, ako je potrebno, alternativnog govora (5). Također je potrebno uključivanje u predškolski program i individualiziranje edukacijskog školskog programa (13,15). Jednako je važno i praćenje cjelokupnog kliničko-medicinskog statusa djeteta radi liječenja i prevencije a u cilju sprečavanja većih odstupanja u neuro-razvoju. Djecu je potrebno uključiti i u rekreacijske programe.

## **Poremećaj ponašanja i psihijatrijske bolesti**

Poremećaji ponašanja uočavaju se u 20-40 % djece: oko 5% ima autistične osobine, a u 6-8% dijagnosticira se poremećaj pozornosti i hiperaktivnost (engl. *attention deficit hyperactivity disorder* - ADHD) što odgovara učestalosti ADHD i

u opće populacije. Stereotipne kretnje (poremećaji pokreta) uočavaju se u djece s težom kliničkom slikom bolesti i težim oblikom mentalne retardacije. Poremećaju ponašanja mogu doprinijeti i mnogi drugi uzroci.

Važno je napomenuti da oko 30% ima poremećaj spavanja. Najučestalija je opstruktivna apneja u snu, što može, zbog nedostatnog sna i hipoksije tijekom apneja, biti uzrokom pospanosti tijekom dana i jedan od uzroka poremećaja ponašanja (6,11,23).

Određeni poremećaji razvoja koštano-mišićnog sustava mogu pogoršati motorni razvoj djeteta. Djeca sa SD sklona su subluksaciji kukova, patele i vratne kralješnice u području C1-C2. Subluksacija vratne kralješnice može biti praćena neurološkim simptomima. Asimptomatska nestabilnost kralješnice u području C-1 do C-2 uočava se u 15% djece sa SD što pokazuje lateralna snimka vrata - atlantodentalni interval (ADI) koji iznosi 3-5 mm. ADI je u 1% djece sa SD >8 mm, što rezultira pogoršanjem hoda, pojavom tortikolisa, gubitkom kontrole sfinktera, pojačanim tetivnim refleksima i spontanom refleksom Babinskog (6,11).

Neurorazvojno praćenje tijekom ranih faza razvoja veoma je bitno zbog rane intervencije kao i prevencije određenih poremećaja (5,24).

Razvoj oboljele djece treba pratiti sustavno i multidisciplinarno, u tromjesečnim razdobljima tijekom prve godine života. Obvezan je pregled okulista u novorođenačkoj dobi, potom jednom godišnje do 12. godine i svake dvije godine do 18. godine (25). Preporučuje se pregled sluha odmah po rođenju, još u rodilištu. Daljnja audiološka obrada potrebna je u dobi od 6 mjeseci, potom jednom godišnje do 12. godine i svake dvije godine do 18. godine života (10,15,24). Zbog rizika atlantioaksijalne dislokacije potrebno je sa 3, 12 i 18 godina učiniti lateralnu snimku vrata s mjerenjem ADI i širine neuralnog kanala (6).

## Liječenje

Zasada nema specifičnog liječenja. Oboljela djeca danas žive dulje i produktivnije, iako tijekom cijelog života trebaju redoviti medicinski nadzor i skrb. Već u najranijoj dobi preporučuje se rani intervencijski program koji uključuje medicinsku razvojnu gimnastiku za poticanje razvoja grube i fine motorike, logopedsko liječenje oromotornih disfunkcija i teškoća hranjenja, radnu terapiju za usavršavanje fine motorike i stjecanja vještina samostalnosti. Ovoj djeci potrebna je, tijekom cijelog života, redovita tjelesna aktivnost uz rekreacijske programe (13,15,24).

## Rana intervencija

Ranije studije razvoja djece sa SD bile su usredotočene na usporedbu napretka između djece odgajane u vlastitom domu, barem nekoliko godina, i djece koja su cijelo vrijeme odgajana u institucijama (najčešće u tzv. «subnormalnim bolnicama»). Sve studije su potvrdile bolji napredak djece odgajane u vlastitom domu nego u institucijama (5). Kada su u odgojne mjere djece u institucijama uključeni specijalni programi individualne stimulacije, razlika među njima i djecom odgajanom u vlastitoj kući se smanjila (26). Sve studije, osim jedne, dokazale su IQ napredak za djecu koja su prošla specijalne programe individualne stimulacije što znači da postoji velika mogućnost poboljšanja intelektualnih sposobnosti osoba sa SD (5,15,24,27). Cunningham je ukazao da u dobi od 5 godina nije bilo veće razlike u razvoju između djece sa SD koja su bila uključena u specijalne programe i one koja nisu (28). Poboljšanja su se pokazala jedino u boljem savladavanju predškolskih aktivnosti i većoj samostalnosti djece, te su mogla duže ostati bez nadzora (27,28).

Danas se smatra da je najbolje za djecu oboljelu od SD, da imaju, u ranom djetinjstvu, brižne roditelje i obitelj, koji bi imali podršku društva i države (27). Činjenica da je u nekim državama, poput Velike Britanije, rana intervencija temeljena na Portage-ovom modelu, široko prisutna, dok drugi autori smatraju da bi ova djeca trebala biti zapravo samo dio dobro razvijenih dugotrajnih modela razvoja (29).

## Edukacijski model

Smatra se da je djecu sa SD važnije naučiti samostalnom obavljanju dnevnih aktivnosti nego ih naučiti brojanju i čitanju. Da bi im se barem djelomično omogućio samostalan život načinjeni su specijalni programi podučavanja čitanja i računanja, koji se provode od ranih školskih godina, ali i u odrasloj životnoj dobi. Ovo podučavanje uključuje nove strategije učenja iako dokaza za njihovu uspješnost zapravo nema (5,15).

Danas je općenito prihvaćena teorija da bi se oboljela djeca trebala školovati u javnim školama jer je to, u edukacijskom i socijalnom smislu, za njih najbolji način. Nažalost, još nema čvrstih dokaza koji potkrepljuju ovu teoriju. Malobrojna istraživanja prikazuju suprotne rezultate.

Nadalje, istraživanja su pokazala da je socijalizacija oboljele djece, koja su pohađala javne škole, bila ograničena, naročito tijekom vanškolskih aktivnosti. Očito je da pravi način školovanja djece sa SD još nije pronađen (27,29).

Rani intervencijski programi u dojenačkoj dobi pokazuju dobre rezultate i

omogućuju puno ostvarenje potencijala pojedinog djeteta. Iako se zna da je u djece sa SD smanjen potencijal plastičnosti mozga ona mogu učiti i napredovati uz posebne poticajne programe u poticajnoj okolini. Pokazuje se da je ishod bolji uz ranu intervenciju i obiteljsku potporu nego bez njih (5,18,29).

### **Pogled u budućnost**

Tijekom 20. stoljeća dogodile su se brojne pozitivne promjene u životu oboljele djece: učetverostručila se duljina života, društvo je znatno osvještenije za edukacijske programe, napuštena djeca se češće usvajaju, a za odrasle ljude sa SD, koji moraju napustiti svoj dom, organizirane su posebne zajednice. Daljnji napredak očekuje se u području edukacije i zaposlenja te na još boljem rješavanju zdravstvenih problema (11).

### **Edukacija i zaposlenje**

Osobe sa SD trebale bi nastaviti školovanje i u odrasloj dobi. Neizvjesno je, međutim, bi li dobili diplomu koja bi im omogućila zaposlenje. U jednoj je studiji pokazano da su 21-godišnjaci, koji su nastavili školovanje, najčešće pohađali satove drame, kuhanja, vrtlarenje i umjetnosti, dok je manje od trećine pohađalo nastavu književnosti i matematike i to najčešće samo jedan sat tjedno. Uz to, vještine čitanja i računanja vrlo malo su se poboljšale. Za savladavanje vještine čitanja bilo je potrebno čak 8, a za računanje 5 godina rada (27).

### **Zaključak**

U djece sa SD višak genetskog materijala remeti razvoj SŽS, što rezultira u dječjoj dobi neurorazvojnim, a u odrasloj neurodegenerativnim promjenama. Zasad se ne naziru mogućnosti specifičnog liječenja, pa oboljele osobe trebaju odgovarajući medicinski nadzor i skrb.

## Literatura

1. Wisniewski KE. Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Am J Med Gen Suppl* 1990;7:274-81.
2. Nizetic D. Functional genomics of the Down syndrome. *Croat Med J* 2001;42:421-7.
3. Coyle JT, Oster-Granite ML, Gearhart JD. The neurobiologic consequences of Down syndrome. *Brain Res Bull* 1986;16:773-87.
4. Lejeune J. The pathogenesis of mental retardation in trisomy 21. *Monatsschr Kinderheilkd* 1991;139:655-61.
5. Dimitriev V. Early education for children with Down syndrome; Time to begin. 2. izd. Austin: Pro Ed; 2000.
6. Rogers P, Rozien N, Capone G. Down syndrome. U: Capute A, Accardo P, ur. *Developmental Disabilities in Infancy and Childhood*. 2. izd. Baltimore: Brookes; 1996. str. 221-44.
7. Wishart JG. Development of children with Down syndrome: Facts, findings, the future. *International Journal of Disability, Development and Education*, 1998;45(3).
8. Ferrer I, Gullotta F. Down's syndrome and Alzheimer disease: dendritic spine counts in the hippocampus. *Acta Neuropathol* 1990;79:680-5.
9. Kostovic I, Judas M, Petanjek T, Simic G. Ontogenesis of goal-directed behaviour: anatomo-functional considerations. *Int J Psychophysiol* 1995;19:85-102.
10. Petrović SM. Hromosomske anomalije u čoveka: Down sindrom. Beograd: Zavod za mentalno zdravlje; 1974. str. 65-7.
11. Cooley WC, Graham JM. Down syndrome-an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1991;30:233-53.
12. Pueschel S, Pueschel J, ur. *Biomedical concerns in persons with Down Syndrome*. Baltimore: Brookes; 1992. str. 320.
13. Capone GT. Down syndrome. U: Maria BL, ur. *Current Management in Child Neurology*. Hamilton, London: Decker; 1999. str. 191-5.
14. Jackson JF, North ER, Thomas JG. Clinical diagnosis of Down's syndrome. *Clin Genet* 1976;9:483-7.
15. Hanson MJ. Teaching the infant with Down syndrome. A guide for parents and professionals. 2. izd. Austin: Pro Ed; 1987.
16. Becker L, Mito T, Takashima S, Onodera K. Growth and development of the brain in Down syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1991;373:133-52.

17. Sawa A. Neuronal cell death in Down's syndrome. *J Neural Transm Suppl* 1999;57:87-97.
18. Weitzdoerfer R, Dierssen M, Fountoulakis M, Lubec G. Fetal life in Down syndrome starts with normal neuronal density but impaired dendritic spines and synaptosomal structure. *J Neural Transm Suppl* 2001;61:59-70.
19. Vuksic M, Petanjek Z, Rasin MR, Kostovic I. Perinatal growth of prefrontal layer III pyramids in Down syndrome. *Pediatr Neurol* 2002;27:36-8.
20. Hon J, Huppert FA, Holland AJ, Watson P. Neuropsychological assessment of older adults with Down's syndrome: an epidemiological study using the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). *Br J Clin Psychol* 1999;38:155-65.
21. Kostovic I, Bunarevic A, Hersh LB, Bruce D, Fucic A, Sain B. Frontal lobe maturation in Down syndrome: Immunocytochemical and structural study of the cholinergic system. *Soc Neurosci Abstr* 1988;14:830.
22. Nadel L. Down syndrome in cognitive neuroscience perspective. U: Tager-Flusberg H, ur. *Neurodevelopment disorders*. Cambridge: Mass, MIT; 1999. str. 197-222.
23. Myers B, Pueschel S. Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. *J Nerv Ment Dis* 1991;179:609-13.
24. Van Cleve SN, Cohen WI. Part I: clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *J Pediatr Health Care* 2006;20:47-54.
25. Health Supervision For Children With Down Syndrome. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Pediatrics* 1994;93:855-9.
26. Centerwall SA, Centerwall WR. A study of children with mongolism reared in the home compared to those reared away from the home. *Pediatrics* 1960;25:678-85.
27. Carr J. Down syndrome. U: Howlin P, Udwin O, ur. *Outcomes in neurodevelopmental and genetic disorders*. Cambridge: University Press; 2002. str. 169-97.
28. Connolly B, Morgan S, Russell F, Richardson B. Early intervention with Down syndrome children: follow-up report. *Phys Ther* 1980;60:1405-8.
29. Cunningham C, Turner S, Sloper P, Knussen C. Is the appearance of children with Down syndrome associated with their development and social functioning? *Dev Med Child Neurol* 1991;33:285-95.

# 3.

## Psihološki aspekti

Jadranka Novak

### 3.1. Osobitosti razvoja djece

Psihomotorički razvoj djece sa sindromom Down (SD) usporen je u odnosu na zdravu populaciju. Pojedine razvojne vještine se stječu tijekom šireg raspona uzrasta što znači i u kasnijem razdoblju života (tablica 3-1). Usprkos tome ovi bolesnici prolaze iste stadije razvoja kao i njihovi zdravi vršnjaci.

Iako pojedine vještine i sposobnosti razvijaju sporije i redosljedom različitim od zdrave djece, oboljela su djeca više slična nego različita svojim vršnjacima. Iako su suočena s raznim teškoćama, imaju svoje nadarenosti i sposobnosti; treba ih samo prepoznati i podržati njihov razvoj u punoj mjeri. Da bi se to postiglo neophodna je rana razvojna intervencija koja mora zadirati u sva područja razvoja (1).

### Rana razvojna intervencija

Iako se tijekom razvojnog procesa ne može kontrolirati u svakom pojedinom djetetu, može se omogućiti njegovo odvijanje u pozitivnom smjeru. To se postiže ranom razvojnom intervencijom. Riječ je o prilagođenom programu koji je napravljen radi zadovoljenja specifičnih potreba svakog pojedinog djeteta. Intervencija podrazumijeva kombiniranje znanja o uobičajenom razvojnom procesu s informacijama o prolaženju kroz stadije kada se ne odvijaju na uobičajeni način. Njen je cilj pomoći svakom djetetu da optimalizira svoje sposobnosti u svakom području razvoja, ali i da prevenira eventualna kašnjenja.



Tablica 3-1. Usporedni prikaz razvoja djece sa SD i djece iz opće populacije

Aktivnost	Raspon za djecu sa SD (uzrast po mjesecima)	Raspon za djecu s urednim razvojem (uzrast po mjesecima)
Podizanje glave	1,5 - 3	1 - 2
Osmjehivanje i gugutanje	1 - 3	0,5 - 3
Valjanje, kotrljanje	2 - 12	2 - 10
Fokusiranje na predmete	2 - 3	2 - 4
Držanje predmeta	3 - 4	3 - 7
Zanimanje za zvukove	3 - 7	3 - 9
Samostalno sjedenje	6 - 17	4 - 8
Ritmična vokalizacija	5 - 10	5 - 7
Puzanje	7 - 19	6 - 11
Hranjenje prstima	7 - 26	6 - 16
Izgovor jedne riječi	9 - 30	7 - 14
Korištenje žlice	12 - 36	8 - 20
Hodanje	12 - 38	9 - 18
Rješavanje jednostavnih problema	12 - 24	9 - 12
Izgovor kratkih rečenica	16 - 44	13 - 30
Odlazak u WC	20 - 86	18 - 48
Oblačenje	28 - 70	20 - 42

Rana razvojna intervencija temelji se na nekim općim principima. Prvi je pravovremenost. Ranom razvojnom intervencijom treba početi čim prije, već od trenutka kada se roditeljima objasni da imaju bolesno dijete. Roditelje treba odmah uputiti kada i kako trebaju intervenirati te ponašati se prema djetetu. Rana razvojna intervencija zahtijeva složen pristup. Tijekom ranog uzrasta razvoj je višestruko uvjetovan, zbog čega treba raditi istovremeno u svim područjima razvoja: senzomotornom, govorno-jezičnom, spoznajnom, socijalnom i emotivnom. Da bi rana

razvojna intervencija imala najbolji mogući učinak, potrebno je angažiranje obitelji koja je optimalna sredina za razvoj djeteta i predstavlja najjači energetska i motivacijski potencijal. Pored toga, rana razvojna intervencija podrazumijeva maksimalno moguće uključivanje djeteta u širu socijalnu zajednicu, odnosno u prirodno socijalno okruženje (2).

U području rane razvojne intervencije u djece sa SD provedena su brojna istraživanja. Rezultati pokazuju da pri planiranju svake intervencije treba imati u vidu:

- najširi kanal prijema informacija u bolesne djece je vizualni; najslabiji su auditivni i taktilni;
- veći napredak postiže se iskustvima koja se stječu postupno, a ne istovremeno;
- djeca najlakše uče prikazom modela aktivnosti; za djecu sa SD karakteristično je opservativno učenje.

Djeci se aktivnosti trebaju izlagati:

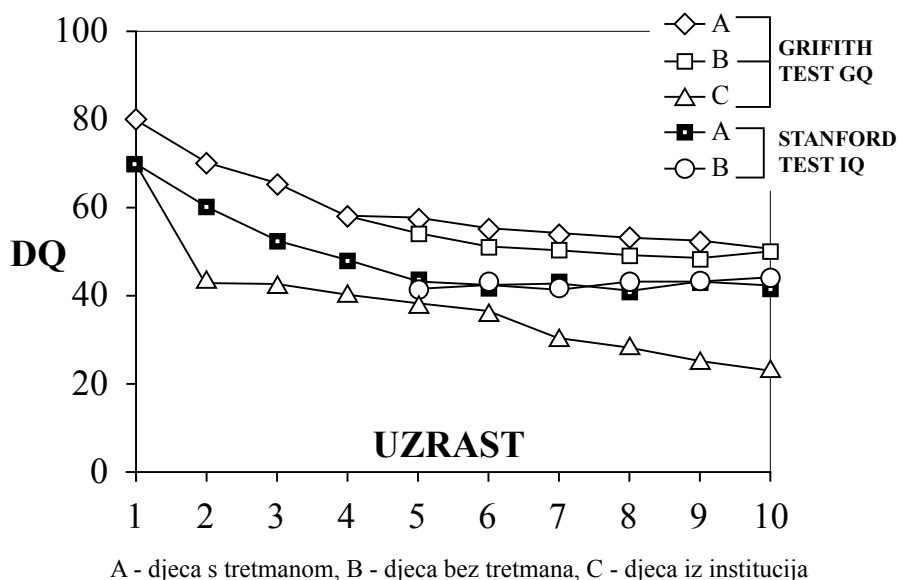
- u kratkim odsječcima,
- sporijim tempom i u više navrata,
- materijal treba biti prilagođen uzrastu i interesima djeteta.

Jednostavno rečeno, uspjeh je znatno sigurniji ako se omogući promatranje modela tijekom izvođenja neke aktivnosti, te ako mu se uvodi jedna po jedna aktivnost i to s puno ponavljanja kroz neposredno iskustvo.

Program rane razvojne intervencije najčešće kreiraju stručnjaci različitih profila, u ovisnosti o području razvoja. Međutim, iskustvo pokazuje da rana razvojna intervencija ima najviše uspjeha ako se provodi u okviru obitelji, tj. ako je provode roditelji koje su stručnjaci posebno obučili. U prilog tome govore rezultati (1) iz kojih se vidi (slika 3-1) da su djeca, čiji su roditelji bili obučeni za provođenje rane razvojne intervencije, postigla bolje i stabilnije rezultate u odnosu na djecu koja nisu prošla programe rane razvojne intervencije, bez obzira jesu li iz obitelji ili iz institucija.

S kvalitetnom podrškom, u smislu rane razvojne intervencije, razvojni potencijali djeteta se vidno povećavaju, naročito ako se intervencija provodi tijekom prve tri godine života, jer su one važne za kasniji razvoj (2).

Program rane razvojne intervencije nije značajan samo za djecu već i za njihove roditelje, jer im osigurava podršku, ohrabrenje, vježbu i partnerstvo u radu tj. osjećaj kvalitetnog roditeljstva.



Slika 3-1. Učinak rane razvojne intervencije na razvojna postignuća djece sa SD

## Senzomotorni razvoj

Senzomotorni razvoj podrazumijeva sve pokrete, razvoj krupne i fine motorike, te vizualnu koordinaciju pokreta. Primijećeno je da u oboljele novorođenčadi postoji sposobnost samoregulacije: zanimanje za zvukove i prizore iz okoline i mogućnost samosmirivanja u balansiranju uvjeta senzornih podražaja.

Iako je prihvaćeno da je najširi kanal prijema informacija vizualni, djeca sa SD suočena su s izvjesnim perceptivnim teškoćama u ovom području, iako su u sposobnostima vizualno-prostorne orijentacije jednako uspješna kao i njihovi zdravi vršnjaci. Ustvrđeno je da imaju teškoće u fokusiranju bližih predmeta, da vide manje detalja, manje kontrasta, kao i da mutnije vide boje.

Zbog toga se preporučuje da materijal za rad s djecom bude napravljen sukladno njihovim sposobnostima. Npr., preporučuje se da crteži budu prikazani najjačim mogućim kontrastima, obojeni jakim bojama koje su jasno utisnute na papir, te da se umjesto grafitnim olovkama koriste flomasterima.

Razvoj najmanje odstupa tijekom prve godine života od razvoja zdrave novorođenčadi. Roditelji obično zapažaju smanjeni tonus mišića, produženo razdoblje spavanja, a skraćeno budnosti.

Hipotonija obično traje do treće godine života. Rješava se primjenom speci-

fičnih fizikalnih vježbi koje može provoditi terapeut ili obučeni roditelj. Ova vrsta razvojnog liječenja od presudne je važnosti za potpuniji i adekvatniji razvoj senzomotornih sposobnosti djece. Primjenom od najranijeg uzrasta osigurava mnogo usklađeniji (zahtjevima općeg razvoja) razvoj motornih vještina. Npr., fizikalna terapija pomaže razvoju vještine sjedenja u dobi od 8 do 10 mjeseci, hodanja u razdoblju od 18. do 20. mjeseca, poboljšanoj koordinaciji pokreta, boljem kontroliranom dosezanju i baratanju predmetima, itd. (1,2).

### **Govorno-jezični razvoj**

Govorno-jezični razvoj ubraja se u visoko rizična razvojna područja. Zbog čestih infekcija dišnih putova slijeva se slina u slušni kanal, što uzrokuje mijenjanje slušne percepcije u ranom, najosjetljivijem razdoblju razvoja, te na njih treba obratiti posebnu pozornost. Opća hipotonija obuhvaća i mišiće usta, što otežava i sposobnost artikulacije. Slaba je koordinacija između prijema slušnih i vidnih podražaja. Zbog toga usvajanje i razvoj riječi teče usporeno.

Duže je prijelazno razdoblje od brbljanja i slogovanja do prve riječi, kao i od prve riječi do prve rečenice. Djeca dugo koriste jednu riječ kojom izražavaju većinu svojih potreba i misli. Znatno kasnije nego zdravi vršnjaci usvajaju i gramatičke osnove govora, pri čemu mnogo lakše usvajaju i rabe imenice nego glagole. Češće nego zdrava djeca mucaju (iz nepoznatog razloga) i znatno slabije reagiraju na pokušaje liječenja. Otežano je i razumijevanje govora okoline, naročito kada se govori dužim rečenicama. Znatno kasnije počinju postavljati pitanja.

Ustvrđeno je da ova djeca razumiju govor prije nego što progovore. Za razumijevanje je potrebna samo spoznaja, dok je za izražavanje potrebna i razvijena muskulatura usne šupljine, koja je često hipotonična, pa djeluje kao dodatni otežavajući čimbenik. Stoga dijete prije razumije kad mu netko govori, nego što može i samo govoriti. Ovu prepreku rješava komunikacijom gestama (npr. radije će pokazati na ono što želi, ili otrčati i to dodirnuti, nego što će želju verbalizirati).

Zbog ovakvog razvoja odrasli su često nestrpljivi, nemaju vremena saslušati dijete, pitaju i odgovaraju umjesto njega i time dodatno otežavaju njegov govorno-jezični razvoj.

Manjak formuliranja riječi znatnije je uvjetovan lošim izvođenjem nego lošom kompetencijom. Zbog toga je važno napraviti poseban program za vježbu i jačanje motorike usne šupljine.

Rana razvojna intervencija u području govorno-jezičnog razvoja podrazumijeva rano, specifično, logopedsko liječenje. Prvenstveni je cilj intervencije po-

boljšanje razumijevanja govora. Svaku riječ treba potkrijepiti gestom, mimikom ili slikom; djeca sa SD najbolje vizualno usvajaju. Pri tome uvijek prvo treba dati vizualni i usporediti ga s auditivnim izrazom (pokazati djetetu sliku i izgovoriti riječ). Treba uvesti učenje znakovnog i slikovnog jezika. Učenje čitanja, tj. iščitavanja vizualnih signala treba započeti već tijekom druge godine života, jer postoje podaci da se na taj način ubrzava razvoj djetetovih sposobnosti govora. Uvijek treba komunicirati licem u lice, ostvariti kontakt očima. U poticanju tečnosti govora korisna je primjena melodija, ritma, zajedničkog pjevanja, što može biti naročito korisno u liječenju mucanja. Instrukcije uvijek treba davati kratkim, jasnim, ključnim riječima. Pri izražavanju dječjih želja treba im dati dovoljno vremena i pažljivo saslušati.

Istraživanja su pokazala da se učenje može nastaviti tijekom cijelog života, naročito u govorno-jezičnim sposobnostima (npr. skoro 50% djece može se tijekom života opismeniti). Osnova za to postiže se ranom intervencijom na planu govorno-jezičnih sposobnosti (3,4).

## **Spoznajni razvoj**

Stajališta istraživača o spoznajnom razvoju nisu usuglašena. Dok jedni zastupaju tezu da je razvoj djece sa SD usporena verzija "tipičnog razvoja", drugi podržavaju pretpostavku da su oboljeli od SD bazično različiti u prirodi i napredovanju od zdravih osoba. Neusklađenost tijeka razvoja potvrđuje biološku tezu o specifičnim neurološkim smetnjama u djece sa SD.

Na učinkovitost učenja utječu i psihološki čimbenici. Kao reakcija na stalno doživljavanje neuspjeha javlja se i manjak motivacije, češće su greške, a potrebno je i duže vremensko razdoblje za savladavanje zadataka. Učinkovitost učenja mogu umanjiti i prevelika očekivanja partnera u učenju što obeshrabruju inicijativu i upornost djeteta.

Zbog toga djeca sa SD razvijaju specifične stilove učenja. Na pogreške najčešće reaguju povlačenjem, izmicanjem. U susretu s novim koriste specifične strategije: izbjegavanje napora, protivljenje preuzimanju inicijative, pribjegavanje "trikovima", "smicalicama", humoru. Djeca sa SD pokazuju teškoće u interpretaciji emocija partnera u učenju. Prema mišljenju većine istraživača u planiranju rane razvojne intervencije u području spoznajnog razvoja treba rabiti tzv. pasivno modeliranje. To znači da oboljela djeca uspješnije uče u situacijama opservacijskog učenja, bez dodatnog verbalnog, fizičkog ili socijalnog vođenja (usmjeravanja). Potrebno je omogućiti dovoljno vremena za obradu onoga što dijete opaža, uz često ponavljanje istih sadržaja i pažljivo odmjeravanje dužine izlaganja sadržaja (1,2).

Djetetu treba demonstrirati model aktivnosti obvezatno jednim osjetilnim modalitetom odjednom, s naglaskom na vizualni (auditivni i taktilni su najslabiji). Ako se istovremeno uključe i drugi osjetilni modaliteti, to dovodi do kaotičnosti signala pa djeca ne mogu organizirati informacije u cjelinu. Kad se zapaze poteškoće u učenju specifičnih aktivnosti, treba ponuditi učenje istog na drugačiji način ili započeti učenje nove aktivnosti. Model aktivnosti treba prikazivati u kratkim odsječcima, usporeno i više puta izlagati konkretni materijal prilagođen uzrastu i interesu djeteta. Osim navedenog, izuzetno je važno da i partner u učenju (roditelji, stručnjaci ili druge djetetu bliske osobe) pokazuje poštovanje za trud i napor koje dijete ulaže, bez obzira na ishod učenja.

### **Socijalno-emotivni razvoj**

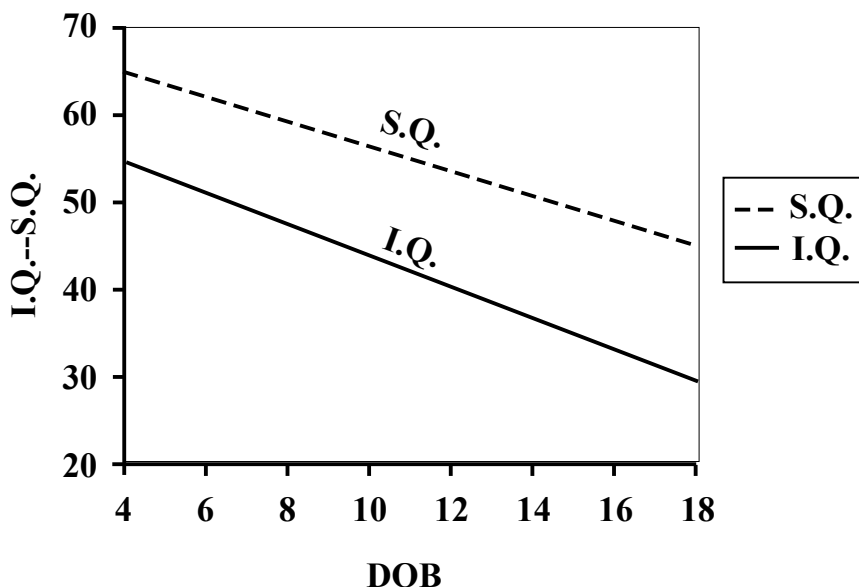
Tijekom prve godine može se primijetiti da dijete s lakoćom uspostavlja odnos topline i intimnosti s drugima, lako zapaža promjene u okolini i odgovarajuće reagira na njih, lako na smijeh odgovara smijehom, a na emocije majke odgovara prikladno.

Djeca sa SD izražavaju osnovne četiri emocije kao i zdravi vršnjaci, ali duže nego zdrava djeca zadržavaju način izražavanja emocija karakterističan za ranu dob (burno, kratkotrajno i površno emotivno reagiranje, brzih smjena) (slika 3-2). U izražavanju emocija izrazito su spontani, teško odlažu emotivnu reakciju. S uzrastom djeteta, emocije postepeno postaju prepoznatljive. Općenito, većina roditelja i stručnjaka smatra da je socijalno ponašanje (socijalni kvocijent - SQ) izrazita odlika razvoja djece sa SD (2).

Međutim, neka novija istraživanja (4,5) pokazuju da socijalni razvoj djece sa SD ne prednjači nužno nad ostalim sposobnostima, odnosno da nije područje najboljeg funkcioniranja djece. Pokazano je da oboljela djeca ne prave greške u prepoznavanju različitih osoba na slikovnom materijalu, ali da imaju značajnih problema s prepoznavanjem osjećaja koje pokazuju osobe na slikovnom materijalu, naročito ako su u pitanju emocije straha i iznenađenja. Nemoć odgovarajućeg iščitavanja emocionalnih izražaja rezultira izbjegavanjem komunikacije umjesto traženjem adekvatnog odgovora. Iako postoje različita objašnjenja ovih nalaza, većina istraživača se slaže da se oni mogu najbolje objasniti specifičnim razlikama u strukturi živčanog sustava.

Većina roditelja i stručnjaka naglašava da su djeca sa SD sklona inatu i da je to jedno od njihovih glavnih socijalno-emotivnih obilježja. Ali, analiza ovog oblika ponašanja pokazuje da iza prkosa stoje sasvim drugačiji razlozi, kao što su:

nesnalaženje i nerazumijevanje zahtjeva okoline, anticipacija neuspjeha zbog većeg broja inicijalnih grešaka, svijest o različitosti zbog negativnog iskustva i stajališta «Ti to ne možeš». Program razvoja u socijalno-emotivnoj sferi treba biti zasnovan na sljedećim preporukama: djetetu treba postaviti jasne zadatke, pravila, očekivanja i ograničenja; treba izbjeći popustljivost, nestalnost i nedosljednost; treba davati kratke upute, potkrepljene mimikom i gestom; ukoliko dijete ima teškoća treba redefiniirati zahtjev; dijete treba poticati da samo započinje ili bira aktivnost, nagraditi svaki vid samostalnosti u tome; ali treba i naučiti što dijete stvarno ne može, a što neće (5,6).



Slika 3-2. Odnos socijalnog i intelektualnog razvoja u djece sa SD

## Zaključak

Rana razvojna intervencija od izuzetnog je značaja za razvoj djeteta sa SD, naročito ako se počne provoditi od najranijeg djetinjstva i ako je dovoljno složena da obuhvati sve aspekte razvoja djeteta. Ali, ona je značajna i za roditelje koji imaju presudnu ulogu u provođenju rane razvojne intervencije. Zbog toga roditelji trebaju znati da roditeljstvo predstavlja vještinu koja se uči i koja zahtijeva stalnu i

od dodatnu edukaciju. Roditelji su nezamjenjivi u tretmanu djece sa SD, jer samo oni imaju trajnu i visoku motivaciju, i samo oni mogu ugraditi principe rane razvojne stimulacije u svakodnevni život djeteta i osigurati kontinuitet aktivnosti, a time i učinkovitost. Oni najbolje poznaju svoje dijete i, samo otvorenom i kontinuiranom razmjenom informacija sa stručnjacima, mogu najučinkovitije riješiti širok spektar problema koji se javljaju tijekom razvoja i rasta djeteta. Kompetentno roditeljstvo je značajni čimbenik učinkovitosti postupka i jamstvo kvalitetnijeg života djeteta sa SD (6).

*Multidisciplinarni pristup edukaciji roditelja za rad s djecom sa SD  
- prikaz jednog modela*

Roditeljstvo djeteta sa smetnjama u razvoju vještina je koja se uči i zahtijeva posebnu obuku. Edukacija roditelja samo je jedan od brojnih važnih procesa rehabilitacije i rehabilitacije osoba sa SD. U planiranju i izvođenju svih aktivnosti, namijenjenih djetetu i obitelji u kojoj ono živi, roditelji su od velike važnosti.

Roditelji su nezamjenjivi članovi tima, ne samo zbog prirodnog značaja koji imaju za dijete, već su jedini koji mogu ugraditi principe stimulacije u svakodnevnu njegu i rutinu življenja, a time i u trajne obrasce ponašanja djeteta.

Roditelji su partneri raznim profilima stručnjaka. Od njih trebaju dobiti najbolji mogući profesionalni odgovor koji će im pomoći da se u radu sa svojim djetetom, stalnim procesom učenja, otvoreno suoče sa svim problemima i učinkovito surađuju u rješavanju istih.

Kompetentno roditeljstvo djetetu sa SD doprinosi učinkovitosti liječenja. Brojna istraživanja potvrđuju da stjecanje specifičnih znanja i iskustava o njezi i poticanju djeteta sa SD, o njegovim mogućnostima i ograničenjima, jača osjećaj kompetentnosti roditelja i rezultira većim stupnjem postignuća u djeteta.

Ustanoviti razvojno zaostajanje, a da tome ne slijedi prijedlog programa koji će ga ublažiti, ako ne i ukloniti, za roditelje je kontraproduktivno, stoga prikaz jednog modela, koji se već dva desetljeća uspješno provodi u specijaliziranom stacionaru LIPOVICA, ima za cilj:

- određivanje ciljeva i edukacije roditelja za rad s djecom sa SD;
- opis sadržaja, metoda i dinamike edukativnog rada s roditeljima i djecom;
- obrazloženje potrebe i realizacije dodatnog, širokog spektra intervencija multidisciplinarnog tima stručnjaka;
- planiranje daljnjeg provođenja, praćenja i procjene uspješnosti programa;
- pokazati i uvjeriti roditelje i sve zainteresirane u učinkovitost i opravdanost provođenja prikazanog modela u sustavu zdravstvene i psihosocijalne zaštite osoba sa SD.



### 3.2. Adolescentne godine i mladalaštvo osoba sa SD

Adolescencija je značajno razdoblje prijelaza ka odraslosti koje označava završetak djetinjstva i početak mladalaštva. Kao i za svu ostalu populaciju, i za dječake i djevojčice sa SD, to je razdoblje dinamičnih i burnih promjena i izazova. Te promjene započinju s pubertetom (između 12. i 15. godine), dok je gornja granica vremenski jako rastezljiva i može trajati do 20-ih godina. Promjene se zapažaju u svim dijelovima razvoja.

#### Fizičke promjene

Upadljive i nagle promjene prije svega u izgledu tijela (“rast iz vode“, pojava primarnih i sekundarnih spolnih osobina) zahtijevaju prilagođavanje koje je, u stvarnosti, uglavnom prepušteno “slučajnom učenju”. Rijetke su osobe i službe kojima se adolescenti s intelektualnim teškoćama, pa i njihove obitelji, mogu obratiti za pomoć kako bi olakšali proces prilagođavanja naraslim i zbunjujućim signalima tijela. Okolina je najčešće nedosljedna u odgovorima i s vrlo nejasnim porukama.

Ako se zna da je osobama sa SD učenje značajno olakšano kada se odvija u konkretnim situacijama, vlastitim iskustvom, onda je to jedan od mogućih putova za prevladavanje adolescentnih kriza.

S najavama promjena tijela, koje će uslijediti, treba započeti znatno ranije nego što uistinu započnu. Djevojčice, prema mnogim istraživanjima, postepenim uvježbavanjem mogu ovladati održavanjem higijene tijekom menstruacijskog ciklusa. Dječake treba blagovremeno uputiti da su “vlažni snovi” prirodna pojava koja se događa svim momcima njihova uzrasta, ali isto tako i potreba za samozadovoljavanjem (masturbacijom) zahtijeva strogu privatnost. Ako se i dogodi na javnom mjestu, dječaka ne treba kažnjavati, već ga kod kuće, u smirenoj atmosferi, uputiti na neophodnost uspostavljanja kontrole takvog ponašanja tako što je ono dopušteno samo na odgovarajućem mjestu.

#### Emocionalne promjene

Sukob između želje za slobodom i neovisnošću (u kretanju, širenju kruga prijatelja, izboru aktivnosti) s jedne strane, i paralelno narasli strahovi od gubitka sigurnosti i zaštite obiteljskog okruženja s druge, izuzetno je izražen i produženo prisutan u osoba s intelektualnim teškoćama. To je i razlog što u ponašanju adoles-

cenata sa SD dominira dječje ispoljavanje emocija kao što su:

1. Princip zadovoljstva - u stanju su gotovo do perfekcije razviti taktiku izbjegavanja svega šta je neugodno ili prezahtjevno, a uvijek, nepogriješivo, izvode ono što za njih rezultira prijatnošću;
2. Teškoće u odlaganju zadovoljstva; ponašanje: „Hoću, i to odmah!“, uz burno negodovanje kada nije „po njihovom“, treba momentalno spriječiti učenjem odlaganja neposrednog zadovoljenja potrebe;
3. Slaba kontrola emocija; burno i prenaplašeno reagiranje, te pretjerana osjetljivost na emocionalna uskraćivanja. Roditelji često zapažaju da „ne prođe ni tren od gor-kih suza do neobuzdanog smijeha“;
4. Ono što ih razlikuje od tipične populacije istih godina je odsustvo afektivnog egocentrizma, odnosno visok stupanj empatije. Adolescenti sa SD imaju naglašene potrebe razmjenjivanja, dijeljenja i uživljavaju se u osjećanja i raspoloženje osoba iz bliskog okruženja. Prezaštićenost, s kojom su najčešće okruženi u okrilju svoje obitelji, dodatno povećava ovu „afektivnu simbiozu“.

Ovo je razdoblje tijekom kojeg je neophodno usmjeriti roditelje ka „pružanju dozvole za odrastanje“, putu ka što većem stupnju osamostaljenja, emocionalnog vezivanja za vršnjake, heteroseksualne partnere i šira područja raznih interesa. Suprotno tome, u obiteljima adolescenata s intelektualnim teškoćama, u roditelja se sreće deklarativna ali ne i stvarna dozvola za odrastanje. Npr., roditelji olako prelaze preko izjava tipa: “Ja sam se zaljubio/la i hoću da živimo zajedno!” Adolescentu se nerado prepušta veća sloboda kretanja, izbora aktivnosti i željenog okruženja. Razlozi kojima roditelji pravdaju takvo ponašanje za svaku su obitelj drugačiji, ali iza svih stoji pretjerana briga, nespremnost i nemoć roditelja da nađu rješenje za sve prepreke i krize koje stoje na putu osamostaljivanja osoba s intelektualnim teškoćama.

Ni roditelje ne treba samo osuđivati. “Oni su preosjetljiva i pristrana ljudska bića.» Njihova preosjetljivost posljedica je nagomilanih negativnih iskustava od trenutka kada je ustvrđena bolest djeteta. Pristranost je obrana samopoštovanja koje biva sustavno razarano tijekom vremena (6).

Činjenica je da adolescenti sa SD nešto rjeđe od svojih tipičnih vršnjaka pokazuju zaokupljenost suprotnim spolom. Kada pokazuju zainteresiranost, njihov je izbor često nekritičan: naklonost i ljubav usmjereni su ka poznatim i popularnim javnim osobama ili osobama iz bliskog okruženja koje im i same pokazuju pažnju.

U ovom razdoblju razvoja roditelji su i sami zbunjeni, nesigurni i neodlučni kada je u pitanju sagledavanje perspektive. Oni nemaju ni svoje jasno stajalište ni precizan odgovor stručnjaka na mnoga pitanja, posebno na ona koja se tiču mogućnosti da mladić i djevojka sa SD ostvare heteroseksualne odnose, da osnuju svoju

obitelj i da se potpuno osamostale. Posebno osjetljivo i bolno pitanje je mogućnost ostvarivanja roditeljstva. Roditelje adolescentnih djevojaka sa SD neophodno je pravovremeno obavijestiti o mogućnostima poduzimanja neinvazivne zaštite od začeca.

Sve navedene teme osjetljive su i vrlo delikatne za cijelu obitelj, a najviše za samu osobu s intelektualnim teškoćama. Zahtijevaju planirano vrijeme za razgovor, raspolaganje relevantnim informacijama i vještinu u vođenju savjetodavnog rada. Razina emocionalne zrelosti, socijalne kompetencije i razvijenost komunikacijskih vještina važni su čimbenici prihvaćanja u dobnu skupinu i uklapanje u šire socijalno okruženje. Stoga je važno da roditelji budu spremni i odvoje vrijeme za razgovor o osjećajima svojih adolescentnih članova. Npr. što ih čini radosnim, odnosno tužnim, što ih ljuti ili brine a što raduje, kako bi i s kime željeli provoditi vrijeme, prija li im stalno prisustvo odraslih ili imaju potrebu da se makar povremeno izoliraju, i dr. Potrebno je, također, omogućiti što veći broj izravnih susreta s vršnjacima.

## **Spoznajne promjene**

Karakterističan raskorak u razvoju intelektualnih sposobnosti naspram odloženog emocionalnog razvoja u „tipične“ adolescentne populacije, znatno je manje naglašen u osoba sa SD. Razlozi tome su usporeni razvoj spoznajnih sposobnosti, otežani i zakašnjeli razvoj formalno-apstraktnog mišljenja, odnosno sposobnosti rasuđivanja u domeni mogućeg - nemogućeg, prošlog i budućeg. Traganje za identitetom (Tko sam ja? Kakav sam? Zašto me neki zagledaju, a neki izbjegavaju?) u osoba sa SD može se prepoznati po iznenadnim promjenama uobičajenog ponašanja, raspoloženja, interesa, aktivnosti. Činjenica je da na anticipiranu teškoću ili nemoć da zadovolje prohtjeve okoline reaguju regresivno: ljutnjom, bijesom, šutnjom, inatom, umjesto unošenjem napora za rješenje problema.

Činjenica je da će se željeno ponašanje prije uspostaviti potvrdnim, nagrađujućim ponašanjem ljudi iz okruženja, nego kaznom, prijetnjama i uvjetovanjima. Pomoći osobama sa SD na planu spoznajnih sposobnosti, znači opremiti ih:

1. radoznalošću i željom (potrebom) za učenje i razumijevanje pojava i događanja;
2. vještinama komunikacije i uobičajenim obrascima socijalnog ponašanja;
3. maksimalno mogućim stupnjem samostalnosti;
4. svjesnošću o svojim snagama, ali i ograničenjima.

## Socijalne promjene

Istraživanja ponašanja u adolescenata sa SD pokazala su da ne postoje specifične, distinktivne karakteristike ponašanja, karakteristične samo za ovu populaciju. Kao i u ostalih vršnjaka, postoji široka lepeza različitih temperamentalnih odlika i crta osobnosti. Ponašanja mogu varirati od radoznalih, komunikativnih dječaka i djevojčica uvijek spremnih za smijeh i šalu, do neinhibiranih (u stalnom pokretu, sa slabom kontrolom pokretljivosti), «ljepljivih» (nekritično prilaženje, maženje, potreba za bliskim tjelesnim kontaktom), stidljivih i povučениh kojima je potrebno puno vremena i „osoba od povjerenja“ da bi prihvatili i održali komunikaciju.

Isto tako postoje velike razlike u razini aktivnosti: djevojčice su obično spremnije i otvorenije za komunikaciju i razmjenu, dok je dječacima potrebno znatno više vremena i prisustvo bliske osobe koja bi olakšala komunikaciju s ljudima u okruženju.

Svi navedeni oblici ponašanja povezani su uglavnom s obrascima obrazovanja i njege unutar obitelji, te osobitostima ponašanja važnih osoba iz životnog okruženja adolescenta a ne s prisustvom SD.

Istraživanja Cunningham-a (6) pokazuju da populacija osoba sa SD u razdoblju adolescencije i mladalaštva pokazuje znatno manji postotak poremećaja ponašanja nego njihovi vršnjaci s drugim oblicima intelektualnog manjka:

1. samo 8-15% odraslih sa SD razvije poremećaj ponašanja koji zahtijeva dodatno liječenje;
2. najveći broj razvije ugodno, emocionalno toplo i socijalno adekvatno ponašanje s izraženim smislom za humor i šalu;
3. manji broj pokazuje smanjeni interes za druženje, preferira “poziciju promatrača” ili “nezainteresiranog”, ali ne i izolaciju iz socijalnog okruženja;
4. najmanji broj razvije prgavost u ponašanju, inačenje, destruktivnost ili agresivnost.

Zanimljivo je istraživanje u kojem isti autor zaključuje da rijetki poremećaji ponašanja zabilježeni u mlađih osoba sa SD (npr. ispadi bijesa ili potpunog povlačenja, bježanja od kuće, nezainteresiranost i/ili odbijanje uključivanja u bilo koju aktivnost) nisu povezani s razinom intelektualnih sposobnosti, već su rezultat niskog stupnja kompetencije u domeni govorno-jezičnog razvoja, komunikacijskim sposobnostima i razini razvijenosti vještina samopomoći.

Višak genetskog materijala u osoba sa SD ne određuje kvalitetu i osobitosti ponašanja, već je ono, kao i u općoj populaciji, najvećim dijelom uvjetovano različitim modelima učenja u socijalnom okruženju.

**Literatura**

1. Biederman GB, Stepaniuk S, Davey VA, Raven K, Ahn D. Observational learning in children with Down syndrome and developmental delays: the effect of presentation speed in videotaped modelling. *Downs Syndr Res Pract* 1999;6:12-8.
2. Brill MT. *Keys to parenting a child with Down syndrome*. New York: Barron's Educational, 1993.
3. Chapman R, Hesketh L. Language, cognition, and short-term memory in individuals with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2001;7:1-7.
4. Wishart JG, Pitcairn TK. Recognition of identity and expression in faces by children with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2000;105:466-79.
5. Wishart JG. Motivation and learning styles in young children with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2001;7:47-51.
6. Cunningham C. *Down syndrome – An introduction for parents*. Cambridge: Brookline books, 1988.

# 4.

## Bolesti usne šupljine i orofacijalnog područja

Dragana Gabrić Pandurić

Sindrom Down (SD) povezan je s mnoštvom promjena unutar usne šupljine i orofacijalnog područja pa je nužna i odgovarajuća stomatološka skrb ovih bolesnika. Većinu stomatoloških zahvata u osoba sa SD moguće je obaviti u stomatološkim ordinacijama opće prakse. Orofacijalne osobitosti ovog sindroma su brojne i nužno ih je poznavati radi pravilne dijagnostike i pružanja potrebnog liječenja.

### Čimbenici s utjecajem na orofacijalno područje

Srčane abnormalnosti javljaju se u gotovo 50% novorođenčadi sa SD, dok oko 50% odraslih ima prolaps mitralnog zaliska, što za obavljanje stomatološkog zahvata zahtijeva profilaksu subakutnog bakterijskog endokarditisa. Također je važno naglasiti da trećina bolesnika s prolapsom mitralnog zaliska nema klasični auskultacijski nalaz, već je potrebna ehokardiografska dijagnostika (1).

Generalizirano smanjen tonus mišića u oboljelih osoba uključuje i muskulaturu glave, usne šupljine i veliki skeletalni mišić. Nesrazmjer između muskulature usana i obraza naspram mišića jezika uzrokuje otvoreni zagriz. Smanjen tonus mišića uzrokuje i smanjenu učinkovitost žvakanja i fiziološkog čišćenja zubi (2). Karakteristična je i labavost ligamenata što uzrokuje pojačanu pokretljivost zglobova te se smatra da je i periodontalni ligament zubi također zahvaćen ovom promjenom. Prilikom stomatološke obrade važno je pravilno namjestiti naslon stomatološkog stolca radi povećane mobilnosti između prvog i drugog vratnog kralješka (C1 i C2), promjene koja se javlja u 10-20% oboljelih osoba (3).

Učestalost začepljenja gornjih dišnih putova javlja se u 31% djece sa SD.

Suženje dišnih putova u kombinaciji sa smanjenim tonusom mišića predispozicija su za opstruktivnu apneju tijekom spavanja. Kao posljedica toga može se javiti hrkanje, nemirno spavanje i neobični položaji tijekom spavanja. Liječenje se sastoji u izradi okluzalne nagrizne udlage, kirurške korekcije ili adenotonzilektomije (4).

Premda intelektualni razvoj znatno varira, većina ima blagi do umjereni stupanj mentalne retardacije, tako da je u njih moguć svaki stomatološki zahvat u normalnim uvjetima. S obzirom da je česti zastoj u razvoju govora, važno je znati da osobe sa SD više razumiju nego što bi se dalo naslutiti iz njihova verbalnog opusa. Za komunikaciju s bolesnikom stomatologu je nezamjenjiva pomoć članova bolesnikove obitelji ili skrbnika. Za objašnjavanje tijeka postupka liječnik će trebati više vremena, ali jednom kada pridobije njegovo povjerenje suradnja je vrlo dobra (3,5).

Najvažniji je dio, prije početka liječenja, uzimanje detaljne medicinske anamneze, jer je SD povezan s više promjena. Učestalija je epilepsija, šećerna bolest, leukemija, hipotireoza i Alzheimerova bolest, što daje novu dimenziju primjeni lijekova u stomatološkoj praksi.

### **Orofacijalne i dentalne značajke**

Osnovna deformacija skeleta orofacijalnih struktura je nerazvijenost ili hipoplazija srednjeg lica. Posljedica toga su sedlast nos te relativno malene kosti srednjeg lica i gornje čeljusti. Ove promjene uzrokuju prognatizam mandibule i okluzalni odnos u vidu Klase III po Angle-u, što rezultira otvorenim zagrizom. Česti je nalaz i gotovo potpuni nedostatak ili smanjena veličina čeonih sinusa i sinusa gornje čeljusti. Zbog malenog nazalnog dijela dišnog puta, disanje na usta je prilično često (3).

Oni obično imaju otvorena usta s protrudiranim velikim jezikom. Prava makroglosija je rijetka; najčešće je riječ o relativnoj makroglosiji gdje je jezik normalne veličine, ali je opseg usne šupljine smanjen uslijed nerazvijenosti srednjeg lica. Prilikom pregleda usne šupljine nepce izgleda usko i visoko, gotsko. Zapravo je riječ o plitkom nepcu normalne visine, ali su nepčane ploče abnormalne debljine, što rezultira izrazito malim prostorom za smještaj jezika. Ova se promjena odražava na govor i žvakanje. Velika je uloga logopeda pri učenju osoba sa SD točnom položaju jezika u usnoj šupljini i vježbama za podizanje tonusa orofacijalne muskulature (2,3). Iznimno je indicirano kirurško skraćivanje jezika.

S godinama usne i jezik postaju fisurasti i ispucani, što je posljedica kroničnog disanja na usta. Fisurast jezik je jedna od najupečatljivijih orofacijalnih osobi-

tosti oboljelih osoba i s vremenom postaje jako izražena te uzrokuje halitozu. Važno je podučiti bolesnika da prilikom održavanja higijene usne šupljine, uz zube, treba četkicom oprati i jezik. Smanjena količina sline je također posljedica kroničnog disanja na usta i uzrok je kserostomije ili simptoma suhих usta. To uzrokuje smanjenje fiziološkog čišćenja usne šupljine i pogoduje nastanku karijesa. Angularni heilitis, iritacije na uglovima usana, također mogu biti posljedica kroničnog disanja na usta (3).

Nicanje zubi je zakašnjelo, a oni mogu nicati nepravilnim redosljedom (6,7). Kašnjenje pri nicanju zubi je obično između dvije i tri godine, zato je važno prilagoditi prehranu. Učestalija je hipodoncija i u mliječnoj i u trajnoj denticiji. Često su prisutne i ostale deformacije, poput mikrodoncije ili poremećaja oblika zubi. Čini se da je priroda odigrala svoju ulogu u prilagodbi oblika i broja zubi smanjenoj veličini usne šupljine (slika 4-1).



*Slika 4-1. Visoko nepce i nepravilni zubi*

Kod postojanja ozbiljne zbijenosti zubi, potrebno je liječenje selektivnim odstranjenjem pod nadzorom ortodonta. Korijeni zubi su obično mali i koničnog oblika, zbog čega ih rano gube tijekom parodontnih bolesti, a time se smanjuje i mogućnost primjene ortodontskog liječenja. S obzirom na kasno nicanje trajnih zubi i nedostatka velikog broja zubi, važno je što duže sačuvati zdravima zube mliječne denticije (3).

Dentalne anomalije su brojne te više od 50% oboljelih osoba ima ih tri ili čak više. Hipodoncija ili oligodoncija može se naći u 38-63% bolesnika. U 53% nedostaju dva ili više zubi. Najčešće nedostaju gornji i donji postrani sjekutići te gornji i donji drugi pretkutnjaci (8,9). Karakteristika mliječne denticije je makrodoncija, dok se u trajnoj denticiji obično javlja mikrodoncija (10,11,12,13,14). Smanjene dimenzije kruna trajnih zubi posljedica su smanjene debljine cakline i dentina (14,15). Izražene dijasteme upravo su posljedica hipodoncije i mikrodoncije u trajnoj denti-



ciji. Dijasteme i obilna salivacija olakšavaju fiziološko čišćenje zubi, što pridonosi relativno niskoj učestalosti karijesa (16). Smatra se da je niska učestalost karijesa posljedica povišene koncentracije salivarnih za *Streptococcus mutans* specifičnih IgA protutijela (17,18). Od ostalih dentalnih anomalija najčešće su hipoplazije cakline, taurodontizam te sraštanje korjenova kutnjaka. Taurodontizam je stanje u kojem je pulpna komorica zuba produžena, a postoji i apikalni pomak bifurkacije ili trifurkacije korjenova zubi. Najčešće su zahvaćeni drugi kutnjaci. Najčešći oblik anomalije je mezotaurodontizam (19). Visoka učestalost (55-66%) ove anomalije povezana je s kasnim razvojem i fuzijom epitelijalnih stanica ovojnice nerazvijenog korijena zuba (20,21). Česta je i pojava Carabellijevog svojstva (10) te promjene morfoloških karakteristika okluzalnih ploha distalnih zubi (11,22). Ageneza trećih kutnjaka može se naći u 74%, a transpozicija položaja gornjeg očajnika i prvog gornjeg pretkutnjaka u 15% osoba (7). Gotovo su sve dentalne anomalije posljedica smanjene stanične aktivnosti u stadiju zametka zuba (7,10,11,13,20,22).

SD karakterizira izrazito visoka stopa parodontnih bolesti, što se povezuje sa smanjenim imunskim odgovorom domaćina (12,23). Početne promjene su zamijećene već u mliječnoj denticiji. Rane i ozbiljne promjene parodonta mogu se vidjeti još u tinejdžerskim godinama. Smatra se da je učestalost parodontnih bolesti između 90 i 96% u odrasloj populaciji oboljelih. Navodi se mnogo uzročnih čimbenika, od kojih su najznačajniji abnormalna morfologija kapilara, poremećaj vezivnog tkiva i anatomske promjene izgled zubi (23,24,25,26). Količina plaka i kamenca na zubima nije proporcionalna stupnju promjene parodonta. Najčešće zahvaćeni zubi su sjekutići donje i kutnjaci gornje čeljusti. U ovih je bolesnika potrebno rano i agresivno parodontološko liječenje, jer samo dobra higijena usne šupljine i polugodišnji profilaktički posjeti ne mogu prevenirati daljnje napredovanje bolesti (26). Svaka tri mjeseca potrebno je čistiti i polirati korijene zubi. Stomatolog procjenjuje, ovisno o stupnju razvoja parodontne bolesti, kada je nužna upotreba klorheksidinskih vodica za ispiranje usta i eventualno sistemsko antibiotsko liječenje. Od velike je važnosti održavanje dobre higijene usne šupljine. Bolesnika treba podučiti tehnikama higijene usne šupljine bez obzira na stupanj njegovog mentalnog razvoja i motorički zastoj. Obitelj ili skrbnik također imaju važnu ulogu u shvaćanju važnosti i održavanju dobre higijene usne šupljine. Električne četkice za zube i nosači zubnog konca najbolji su odabir. Preporučuje se redovita topikalna i eventualno sistemska fluoridacija zubi te zalijevanje fisura za to namijenjenim materijalima (3).

Bez obzira na mentalni i motorički zastoj u razvoju, oboljele osobe dobro podnose i najzahtjevnije stomatološke zahvate u sklopu estetske stomatologije, stomatološke protetike, ortodontije i rekonstruktivne oralne kirurgije.

Stomatološka skrb djece sa SD započinje u relativno kasnoj dobi. Razlog

su obično hitniji medicinski zahvati, financijska struktura obitelji i nezrelost djeteta u ranoj dobi za komunikaciju sa stomatologom. Izrazito je važno postići dobru komunikaciju i zadobiti njihovo povjerenje, što rezultira kooperativnim ponašanjem tijekom stomatološkog liječenja. Važno je da stomatolog izravno komunicira s bolesnikom, kad god je to moguće. Motivacija ove djece, u vidu sitnog poklona nakon obavljenog liječenja, može rezultirati dobrom suradnjom. Premedikacija je namijenjena bolesnicima koji trebaju ekstenzivnu stomatološku rehabilitaciju ili su većeg stupnja mentalne retardacije. Važno je naglasiti da većina osoba sa SD jako dobro podnosi stomatološke zahvate s vrlo malo truda i uloženog dodatnog vremena stomatologa.

## Literatura

1. Barnett ML, Friedman D, Kastner T. The prevalence of mitral valve prolapse in patients with Down's syndrome: implications for dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;66:445-7.
2. Hoyer H, Limbrock GJ. Orofacial regulation therapy in children with Down syndrome, using the methods and appliances of Castillo-Morales. *ASDC J Dent Child* 1990;57:442-4.
3. Pilcher ES. Treating the patient with Down syndrome. *J Contemp Dent Pract* 2001;2:58.
4. Stebbens VA, Dennis J, Samuels MP, Croft CB, Southall DP. Sleep related upper airway obstruction in a cohort with Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1991;66:1333-8.
5. Škrinjarić I. Kromosomski sindromi u kraniofacijalnoj regiji. U: Orofacijalna genetika. Zagreb: Školska knjiga; 2006. str. 302-4.
6. Ondarza A, Jara L, Munoz P, Blanco R. Sequence of eruption of deciduous dentition in a Chilean sample with Down's syndrome. *Arch Oral Biol* 1997;42:401-6.
7. Shapira J, Chaushu S, Becker A. Prevalence of tooth transposition, third molar agenesis, and maxillary canine impaction in individuals with Down syndrome. *Angle Orthod* 2000;70:290-6.
8. Mestrovic SR, Rajic Z, Papic JS. Hypodontia in patients with Down's syndrome. *Coll Antropol* 1998;22 (Suppl):69-72.
9. Kumasaka S, Miyagi A, Sakai N, Shindo J, Kashima J. Oligodontia: a radiographic comparison of subjects with Down syndrome and normal subjects. *Spec Care Dentist* 1997;17:137-41.

10. Townsend GC, Brown RH. Tooth morphology in Down's syndrome: evidence for retardation in growth. *J Ment Defic Res* 1983;27:159-69.
11. Brown T, Townsend GC. Size and shape of mandibular first molars in Down syndrome. *Ann Hum Biol* 1984;11:281-90.
12. Reuland-Bosma W. Down syndrome-2. Orofacial aspects. *Rev Belge Med Dent* 1995;50:53-62.
13. Kelsen AE, Love RM, Kieser JA, Herbison P. Root canal anatomy of anterior and premolar teeth in Down's syndrome. *Int Endod J* 1999;32:211-6.
14. Bell E, Townsend G, Wilson D, Kieser J, Hughes T. Effect of Down syndrome on the dimensions of dental crowns and tissues. *Am J Hum Biol* 2001;13:690-8.
15. Zilberman U, Patricia S, Kupietzky A, Mass E. The effect of hereditary disorders on tooth components: a radiographic morphometric study of two syndromes. *Arch Oral Biol* 2004;49:621-9.
16. Vigild M. Dental caries experience among children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1986;30:271-6.
17. Lee SR, Kwon HK, Song KB, Choi YH. Dental caries and salivary immunoglobulin A in Down syndrome children. *J Paediatr Child Health* 2004;40:530-3.
18. Shapira J, Stabholz A, Schurr D, Sella MN, Mann J. Caries levels, Streptococcus mutans counts, salivary pH, and periodontal treatment needs of adult Down syndrome patients. *Spec Care Dentist* 1991;11:248-51.
19. Rajic Z, Mestrovic SR. Taurodontism in Down's syndrome. *Coll Antropol* 1998;22(Suppl)63-7.
20. Bell J, Civil CR, Townsend GC, Brown RH. The prevalence of taurodontism in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1989;33:467-76.
21. Alpoz AR, Eronat C. Taurodontism in children associated with trisomy 21 syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 1997;22:37-9.
22. Peretz B, Katzenel V, Shapira J. Morphometric variables of the primary second molar in children with Down's syndrome. *J Clin Pediatr Dent* 1999;23:333-6.
23. Reuland-Bosma W, van Dijk J. Periodontal disease in Down's syndrome: a review. *J Clin Periodontol* 1986;13:64-73.
24. Sakelleri D, Arapostathis KN, Konstantinidis A. Periodontal conditions and subgingival microflora in Down syndrome patients. A case-control study. *J Clin Periodontol* 2005;32:684-90.
25. Bagic I, Verzak Z, Cukovic-Cavka S i sur. Periodontal conditions in individuals with Down's syndrome. *Coll Antropol* 2003;27 Suppl 2:75-82.
26. Zigmond M, Stabholz A, Shapira J i sur. The outcome of a preventive dental care programme on the prevalence of localized aggressive periodontitis in Down's syndrome individuals. *J Intellect Disabil Res* 2006;50:492-500.

# 5.

## Ortopedske bolesti

Darko Antičević

Jedna od najčešćih anomalija broja kromosoma u ljudi je sindrom Down (SD) (1). Očekivano trajanje života u tih bolesnika znatno je produženo zbog poboljšane medicinske skrbi i povećanih pozitivnih rezultata operativnog liječenja srčanih grešaka (2). Ortopedski problemi u djece i adolescenata, pa i kasnije u životu, mogu biti razmjerno često izraženi zbog opće hipotonije, labavosti ligamenata i posljedične nestabilnosti zglobova (3,4). Pri kliničkom pregledu sustava za kretanje pozornost valja usmjeriti na više područja: kukove, koljena, stopala i kralješnicu (5). U ovom pregledu bit će istaknuti klinički znaci i tehnike prikazivanja koje mogu pomoći pravodobnom prepoznavanju promjena sustava za kretanje. Mogućnosti liječenja i prevencije potencijalno većih funkcijskih oštećenja bit će prikazane na temelju vlastitih iskustava i pregleda literature.

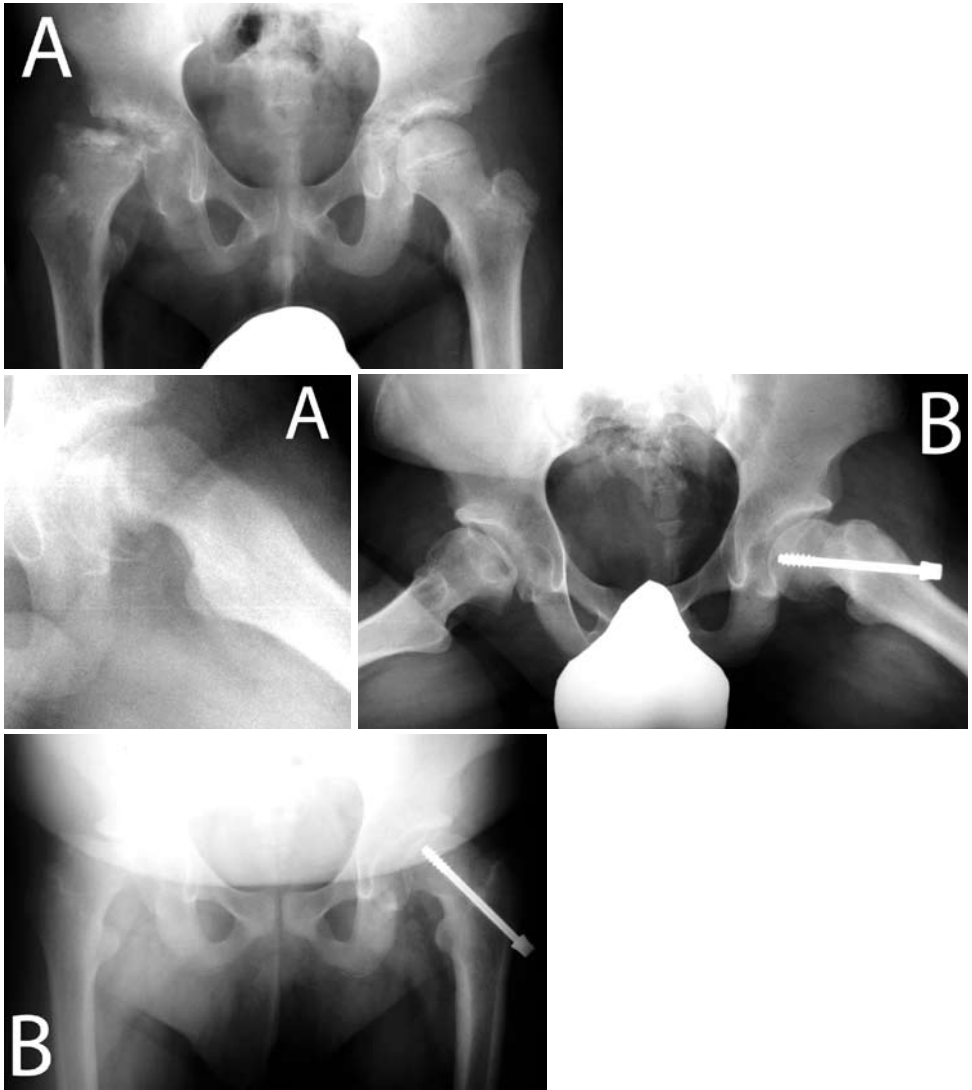
### Zglob kuka

Ortopedske promjene zgloba kuka često su zastupljene u djece sa SD, a uključuju nestabilnost zgloba, subluksacije i luksacije, displaziju acetabuluma, poskliznuće glave femura (epifizeoliza) i Legg-Calvé-Perthes-ovu bolest.

Nestabilnost zgloba može se razviti u osobe s početno normalnim zglobom. To se događa zbog opće labavosti i hipotonije. Učestalost nestabilnog kuka znatno je veća nego u ostale populacije; u odraslih oboljelih osoba javlja se učestalošću od 28% (6). Valja naglasiti da razvoj nestabilnosti zgloba kuka ima spontan, spor i neuobičajen tijek. Može biti povezan s displastičnim i drugim promjenama acetabulu-

ma (7,8). Zbog toga je, u oboljele djece i odraslih, najvažnije posumnjati na mogućnost postojanja sklonosti razvoju nestabilnog kuka. Rendgenska slika će prikazati sublukzaciju glave femura i displaziju acetabuluma, ali je ponekad, prije mogućeg kirurškog liječenja, dobro učiniti i kompjutersku tomografiju i 3-D rekonstrukciju. Liječenje u punom smislu razvijene luksacije kuka može biti složeno, jer su česte reluksacije (9,10,11). Mnogo su bolji rezultati kirurškog liječenja početnih promjena nestabilnog kuka. Preporučuje se izvođenje korektivne osteotomije bedrene kosti i acetabuloplastika te skraćivanje čahure zgloba kuka, kao i ostali zahvati usmjereni na skraćivanje laksitetnih mekih tkiva oko zgloba kuka (12,13,14,15). U nekim je okolnostima, u mlađe djece s obostranom habitualnom nestabilnošću, moguće započeti s konzervativnim liječenjem (16,17).

Poskliz glave femura u adolescenata sa SD vjerojatno je povezan s hipotireozom i povećanom tjelesnom težinom koji su češći u tih bolesnika (18) nego u zdrave populacije. Oboljele osobe često imaju blaža odstupanja od normalnog hoda i rjeđe se žale na tipičnu bolnost povezanu s posklizom glave femura, pa je točno postavljanje dijagnoze odgođeno. Ponovo valja istaći da je potreban povećani stupanj opreza i sumnje na razvoj ove progresivne bolesti. Poskliz glave femura počinje polako s neodređenim tegobama u smislu bolova u koljenu, donjem dijelu medijalne strane bedra, kuku, preponi. Tipični nalaz je ograničena unutrašnja rotacija bolesnog kuka. Bolesnik može šepati stalno ili povremeno. Bolnost može biti povremena, ali se tegobe sporo i stalno pogoršavaju stoga se problem poskliza glave bedrene kosti vrlo teško kirurški liječi. Rendgenske slike oba kuka u dvije okomite projekcije pokazuju točnu dijagnozu poskliza glave femura (19). Kirurško liječenje usmjereno je na stabilizaciju poskliza i prevenciju daljnjeg pogoršanja. Nove metode liječenja pokazuju da su rezultati operacija konvencionalnim tehnikama povezani sa znatnom učestalošću komplikacija kao što je avaskularna nekroza glave femura, a to rezultira potrebom re-operacije zbog progresije poskliza glave femura (20,21). Primjer iz serije bolesnika liječenih u Klinici za ortopediju u Zagrebu je dječak sa SD koji je konzervativno liječen zbog uznapredovalog stupnja Legg-Calvé-Perthesove bolesti, a na drugom mu je kuku dijagnosticiran poskliz glave femura. Liječen je fiksacijom *in situ* minimalno invazivnom tehnikom kanuliranim vijkom uz pomoć intraoperacijskog rendgenskog pikaza (slike 5-1 i 5-2).

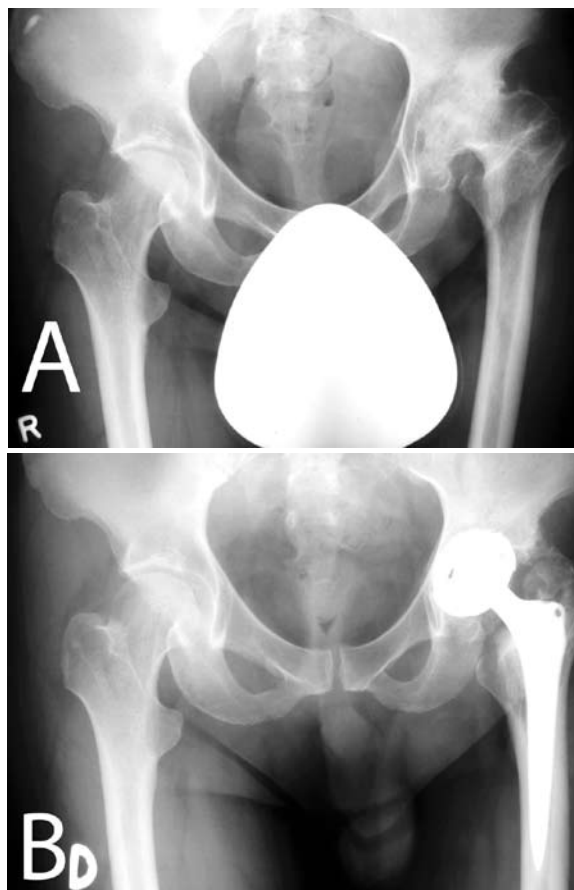


*Slika 5-1. Rendgenski prikaz kukova (A: Mb. Legg-Calve-Perthes;  
B: poskliz glave femura)*



Slika 5-2. Klinički izgled i stupanj pokretljivosti kukova u istog bolesnika

Legg-Calvé-Perthesova bolest je rijetka pojava u oboljelih osoba i obično ima lošu prognozu bez obzira na vrstu liječenja. Naime, u mnogih se, i pri konzervativnom i pri operacijskom liječenju, javljaju komplikacije, pa je vjerojatno najbolja opcija za te bolesnike starije dobi, ako su bolovi posebno izraženi, učiniti totalnu aloartroplastiku zgloba kuka (2,22). Prije i poslije operacijska rendgenska slika kukova u bolesnika, liječenog u Klinici za ortopediju u Zagrebu, pokazuje rezultat liječenja totalne zamjene zgloba kuka (slika 5-3, ljubaznošću prim. dr. sc. Š. Šakića).



*Slika 5-3. Rendgenski prikaz kukova (A: artroza kuka zbog posljedica Legg-Calve-Perthesove bolesti i B: nakon ugradnje umjetnog zgloba)*

## **Zglob koljena**

Patelo-femoralni zglob u bolesnika sa SD također je češće nestabilan nego u ostale populacije. Dijagnoza se postavlja na temelju testa subluksabilnosti patele (“test straha”). Naime, pri pasivnom pomicanju u položaj fleksije koljena, ispitivač palcem gura patelu na njenom medijalnom rubu prema lateralno, u subluksaciju. Neugodan osjećaj, da će se patela subluksirati, odrazit će se na licu ispitanika kao strah. Ispitivač to treba uočiti i zaustaviti test koji je u tom slučaju pozitivan.

Ako je patela stabilna izraz lica ispitanika ostat će bez znakova straha i test je negativan. Rendgenska slika patelo-femoralnog zgloba u aksijalnoj projekciji potvrdit će dijagnozu subluksirane ili luksirane patele (slika 5-4). Prema američkim



autorima nestabilnost patelo-femoralnog zgloba javlja se u 8,3% institucionaliziranih i u 4% ne-institucionaliziranih bolesnika (23). Isti autori su, na temelju analize 210 bolesnika prve skupine i 151 bolesnika druge skupine, pronašli ukupno 47 bolesnika s nestabilnim patelo-femoralnim zglobom od kojih je samo pet bolesnika (osam koljena) liječeno kirurški.



*Slika 5-4. Rendgenski prikaz koljena prije i poslije operacije zbog nestabilne koljenske čašice (patele) i klinički izgled operiranog koljena*

Autori zaključuju da su gotovo svi bolesnici dobro prilagođeni nestabilnosti patele i da je operacijsko liječenje rijetko indicirano (23). Druga skupina američkih autora preporučuje operacijsko liječenje nestabilnosti patelo-femoralnog zgloba ako, uz razmjerno malu deformaciju, bolesnik ima nestabilnost i lošu funkciju zgloba (24). U novije vrijeme prikazan je bolesnik u kojeg je, kinematskom analizom, dokazano poboljšanje hoda i funkcije nakon operacijskog liječenja nestabilnog patelo-femoralnog zgloba (25). Na slici 5-4 prikazane su prije i poslijeoperacijske rendgenske slike patelo-femoralnog zgloba kao i poslijeoperacijski klinički izgled u dječaka sa SD s potpunom luksacijom lijeve patele. Valja istaći da je liječenje nestabilnosti patelo-femoralnog zgloba u početku konzervativno za sve stupnjeve nestabilnosti, osim ireducibilne luksacije patele, a kirurško liječenje treba individualizirati prema stupnju nestabilnosti patele i potrebama pojedinog bolesnika.

## Stopalo

Na stopalu u bolesnika sa SD najčešće se mogu uočiti spuštene svodovi stopala, pes planovalgus i aducirani prednji dio stopala (26). Ove promjene se pojavljuju zbog opće labavosti ligamenata i hipotonije i ne izazivaju veće funkcijske poteškoće. Ukoliko je potrebno, liječenje planovalgusa je konzervativno. Kirurško liječenje je indicirano u bolesnika s ekvinovarusnom deformacijom stopala (27).

## Kralješnica

Skoliotična deformacija kralješnice u bolesnika sa SD češća je nego u ostale populacije i javlja se u do 8,7% oboljelih (28). Povećana učestalost povezuje se s labavošću ligamenata, ali i s češćim operacijama zbog srčanih grešaka. Naime, torakotomija učinjena u ranoj dobi zbog operacije srčane greške kasnije, u doba adolescentnog zamaha rasta, stvara pogodne okolnosti za razvoj skolioze. U jednom je istraživanju, provedenom na 33 osobe sa SD i skoliozom, pokazano da je u 16 takvih osoba u ranoj dječjoj dobi operirana srčana greška, zbog čega je, u čak njih 7, kirurški liječena progresivna skolioza (28). Progresivna skolioza se teško može liječiti ortozama tj. steznicima. Time se, eventualno, može "kupiti vrijeme" pa je kirurško liječenje korekcijom i unutrašnjom fiksacijom konačna opcija. U dvije studije američkih autora rezultati operacijskog liječenja skolioze u bolesnika sa SD bili su dobri, iako su bili povezani s visokim postotkom komplikacija, koje su naknadno povoljno završile (28,29).



*Slika 5-5 Klinički i rendgenski izgled skolioze kralješnice prije i poslije liječenja steznikom - ortozom*

Bolesnica liječena zbog progresivne lijevostrane torako-lumbalne skolioze, u Klinici za ortopediju u Zagrebu, prethodno je bila operirana zbog srčane greške. Klinički izgled deformirane kralješnice, prikaz bolesnice sa steznikom i rendgenski prikaz kralješnice bez i u stezniku (ortozi) prikazani su na slici 5-5.

## Sudjelovanje u sportu

Problemi vezani uz nestabilnost vratne kralješnice i sudjelovanje bolesnika sa SD u sportskim aktivnostima još su uvijek predmet rasprava. Već su osamdesetih godina prošlog stoljeća liječnici ukazivali na povećanu učestalost nestabilnosti gornjeg dijela vratne kralješnice (30,31) i mogućih neuroloških oštećenja ako se bolesnici sa SD bave sportom (32,33,34,35,36,37,38,39,40,41). U to je vrijeme i Američka akademija pedijatarata preporučila rutinski probir za atlanto-aksijalnu i atlanto-okcipitalnu nestabilnost vratne kralješnice u bolesnika sa SD koji se pripremaju za sudjelovanje na specijalnoj olimpijadi. Kasnija iskustva su pokazala da je kirurško liječenje nestabilnosti vratne kralješnice povezano s visokim postotkom postoperacijskih komplikacija (42). Daljnja dugotrajnija radiološka proučavanja pokazala su da promjene vratne kralješnice u bolesnika sa SD ne moraju uvijek značiti razvoj neuroloških tegoba (43,44). Jedno desetljeće kasnije, 1995. godine, Američka akademija pedijatarata je povukla svoju prethodnu preporuku. Danas je to pitanje još uvijek pomalo kontroverzno. Međutim, svim bolesnicima s izraženom hipermobilnošću vratne kralješnice preporučuje se izbjegavanje “visoko rizičnih” sportova (45). Potrebna je pažljiva klinička procjena bolesnika s dodatnom obradom u smislu rendgenskih funkcijskih (fleksija-ekstenzija) slika. Magnetska rezonancija preporučuje se ako je nestabilnost toliko izražena da se kao metoda liječenja razmatra kirurška stabilizacija vratne kralješnice (44,45).

## Zaključak

Bolesnici sa SD imaju učestale probleme sustava za kretanje. Svatko tko dolazi u kontakt s tim bolesnicima mora biti upoznat s potencijalnim problemima, a za eventualne sumnje na postojanje patoloških promjena savjetuje se konzultacija specijalista ortopeda.

## Literatura

1. Zergollern-Čupak Lj. i sur. Downov sindrom – iskustva i spoznaje. Zagreb: Centar za rehabilitaciju “Zagreb”;1998.
2. Caird MS, Wills BP, Dormans JP. Down syndrome in children: the role of the orthopaedic surgeon. *J Am Acad Orthop Surg* 2006;14:610-9.
3. Merrick J, Ezra E, Josef B, Hendel D, Steinberg DM, Wientroub S. Musculoskeletal problems in Down syndrome *European paediatric orthopaedic society*

- survey: the Israeli sample. *J Pediatr Orthop B* 2000;9:185-92.
4. Livingstone B, Hirst P. Orthopedic disorders in school children with Down's syndrome with special reference to the incidence of joint laxity. *Clin Orthop Relat Res* 1986;207:74-6.
  5. Diamond LS, Lynne D, Sigman B. Orthopedic disorders in patients with Down's syndrome. *Orthop Clin North Am* 1981;12:57-71.
  6. Hresko MT, McCarthy JC, Goldberg MJ. Hip disease in adults with Down syndrome. *J Bone Joint Surg (Br)* 1993;75:604-7.
  7. Woolf SK, Gross RH. Posterior acetabular wall deficiency in Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 2003;23:708-13.
  8. Shaw ED, Beals RK. The hip joint in Down syndrome. A study of its structure and associated disease. *Clin Orthop Relat Res* 1992;278:101-7.
  9. Packer JW, Lefkowitz LA, Ryder CT. Habitual dislocation of the hip treated by innominate osteotomy: A report of three cases. *Clin Orthop Relat Res* 1972;83:184-9.
  10. Gore DR. Recurrent dislocation of the hip in a child with Down's syndrome. A case report. *J Bone Joint Surg (Am)* 1981;63:823-5.
  11. Gore DR. Recurrent dislocation of the hip in a child with Down syndrome: a 20-year follow-up. *J South Orthop Assoc* 1999;8:67-71.
  12. Aprin H, Zink WP, Hall JE. Management of dislocation of the hip in Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 1985;5:428-31.
  13. Bennet GC, Rang M, Roye DP, Aprin H. Dislocation of the hip in trisomy 21. *J Bone Joint Surg (Br)* 1982;64:289-94.
  14. Beguiristain JL, Barriga A, Gent RA. Femoral anteversion osteotomy for the treatment of hip dislocation in Down's syndrome: long-term evolution. *J Pediatr Orthop B* 2001;10:85-8.
  15. Rang M. Dislocation of the hip in Down's syndrome. *J Bone Joint Surg (Br)* 1972;54:770.
  16. Cristofaro RL, Heskiaoff D. Bilateral habitual hip dislocation in a child with Down's syndrome: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 1981;155:41-2.
  17. Kirkos JM, Papavasiliou KA, Kyrkos MJ, Kapetanos GA. Multidirectional habitual bilateral hip dislocation in a patient with Down syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 2005;435:263-6.
  18. Loudon MM, Day RE, Duke EM. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1985;60:1149-51.
  19. Stack RE, Peterson LF. Slipped capital femoral epiphysis and Down's disease. *Clin Orthop Relat Res* 1966;48:111-7.

20. Dietz FR, Albanese SA, Katz DA i sur. Slipped capital femoral epiphysis in Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 2004;24:508-13.
21. Bosch P, Johnston CE, Karol L. Slipped capital femoral epiphysis in patients with Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 2004;24:271-7.
22. Makley JT, Sligar W. Orthopaedic surgery in Down's syndrome. *Orthop Trans* 1979;3:115.
23. Dugdale TW, Renshaw TS. Instability of the patellofemoral joint in Down syndrome. *J Bone Joint Surg (Am)* 1986;68:405-13.
24. Mendez AA, Keret D, MacEwen GD. Treatment of patellofemoral instability in Down's syndrome. *Clin Orthop Relat Res* 1988;234:148-58.
25. Rigoldi C, Gali M, Tenore N, Crivellini M, Albertini G. Gait alteration of a teenager with Down's syndrome: a 5-year follow-up before and after surgery. *J Pediatr Orthop B* 2007;16:73-5.
26. Concolino D, Pasquzzi A, Capalbo G, Sinopoli S, Strisciuglio P. Early detection of podiatric anomalies in children with Down syndrome. *Acta Paediatr* 2006;95:17-20.
27. Miller PR, Kuo KN, Lubicky JP. Clubfoot deformity in Down's syndrome. *Orthopedics* 1995;18:449-52.
28. Milbrandt TA, Johnston CE. Down syndrome and scoliosis: a review of a 50-year experience at one institution. *Spine* 2005;30:2051-5.
29. Lerman JA, Emans JB, Hall JE, Karlin LI. Spinal arthrodesis for scoliosis in Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 2003;23:159-61.
30. Pueschel SM, Scola FH. Atlantoaxial instability in individuals with Down's syndrome: epidemiologic, radiographic and clinical studies. *Pediatrics* 1987;80:555-60.
31. Pueschl SM, Herndon JH, Gelch MM, Senft KE, Scola FH, Goldberg MJ. Symptomatic atlantoaxial subluxation in persons with Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 1984;4:682-8.
32. Hungerford GD, Akkaraju V, Rawe SE, Young GF. Atlanto-occipital and atlanto-axial dislocation with spinal cord compression in Down's syndrome: a case report and review of the literature. *Br J Radiol* 1981;54:758-61.
33. Burke SW, French HG, Roberts JM, Johnston CE, Whitecloud TS, Edmunds JO ml. Chronic atlanto-axial instability in Down syndrome. *J Bone Joint Surg (Am)* 1985;67:1356-60.
34. Rosenbaum DM, Blumhagen JD, King HA. Atlantooccipital instability in Down syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146:1269-72.

35. Martel W, Uyham R, Stimson CW. Subluxation of the atlas causing spinal cord compression in a case of Down's syndrome with a "manifestation of an occipital vertebra". *Radiology* 1969;93:839-40.
36. Nader-Sepahi A, Casey AT, Hayward R, Crockard HA, Thompson D. Symptomatic atlantoaxial instability in Down syndrome. *J Neurosurg* 2005;103 Suppl 3:231-7.
37. Giblin PE, Micheli LJ. The management of atlanto-axial subluxation with neurologic involvement in Down's syndrome: a report of two cases and review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 1979;140:66-71.
38. Higo M, Sakou T, Taketomi E, Kojyo T. Occipitocervical fusion by Luque loop rod instrumentation in Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 1995;15:539-42.
39. Hreidarsson S, Magram G, Singer H. Symptomatic atlantoaxial dislocation in Down syndrome. *Pediatrics* 1982;69:568-71.
40. Semine AA, Ertel AN, Goldberg MJ, Bull MJ. Cervical-spine instability in children with Down syndrome (trisomy 21). *J Bone Joint Surg (Am)* 1978;60:649-52.
41. Rizzolo S, Lemos MJ, Mason DE. Posterior spinal arthrodesis for atlantoaxial instability in Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 1995;15:543-8.
42. Segal LS, Drummond DS, Zanotti RM, Ecker ML, Mubarak SJ. Complications of posterior arthrodesis of the cervical spine in patients who have Down syndrome. *J Bone Joint Surg (Am)* 1991;73:1547-54.
43. Cremers MJ, Beijer HJ. No relation between general laxity and atlantoaxial instability in children with Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 1993;13:318-21.
44. Pizzutillo PD, Herman MJ. Cervical spine issues in Down syndrome. *J Pediatr Orthop* 2005;25:253-9.
45. Winell J, Burke SW. Sports participation of children with Down syndrome. *Orthop Clin North Am* 2003;34:439-43.

# 6.

## Očne bolesti

Ksenija Karaman

Oči i osobitosti očiju osoba oboljelih od sindroma Down (SD) već od sredine 19. stoljeća zanimaju liječnike. Sindrom je prvi opisao 1866. godine John Langdon Haydon Down u svojoj publikaciji “Mongoloid idiocy”. Nakon toga su uslijedila mnoga druga priopćenja i istraživanja (Seguin 1866, Tredgold 1908, Brushfield 1924, Lowe 1949). Down je već onda uočio da oboljele osobe imaju koso postavljene oči, da su unutrašnji očni uglovi razdvojeni više nego što je normalno te da je vjedni rasporak uži.

Uz ta vanjska obilježja očiju, postoje i mnoge druge klasične fenotipske osobitosti od kojih su najčešće hipertelorizam, epikantus, epiblefaron, entropij, refrakcijske anomalije, strabizam, nistagmus, začepljenje suznih kanalića uz epiforu, dakriocistitis, blefaritis, konjunktivitis, kronične vanjske infekcije kapaka, keratokonus, Brushfieldove pjege, katarakta, glaukom, retinovaskularne anomalije i mikrooftalmija-anoftalmija (1,2,3,4).

Nerijetko se događa da upravo oftalmolog, prema opaženim znacima, posumnja na trisomiju 21.

### 6.1. Anomalije oka

#### 6.1.1. Vjedni rasporak

Vanjski izgled očiju osoba sa SD uvelike je doprinio nastanku naziva “mongolizam” jer izrazito nalikuju očima pripadnika etničke skupine Mongola. Upadljivi klinički znak na licu su kosi i uski očni prorezi koji se nalaze u 63-100% bolesnika (tablica 6-1) (4-9). Veliki raspon pojavnosti kosih očiju može se povezati s rasnom



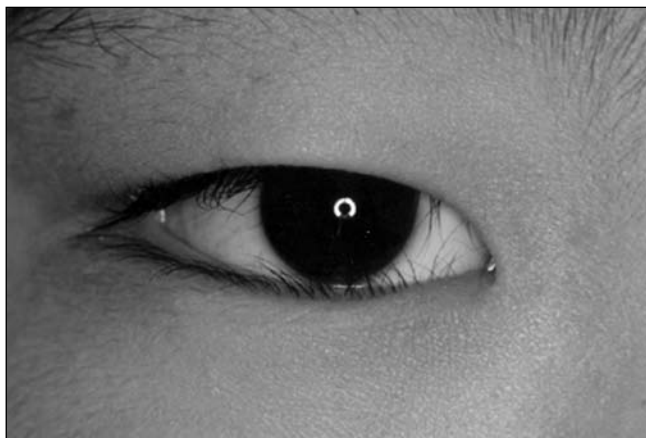
pripadnošću i dobi oboljele osobe, tako da neki autori opisuju proporcionalno smanjenu učestalost ove pojave s porastom životne dobi (10,11,12). Pravi uzroci kosih vjeđnih rasporaka nisu ni do danas utvrđeni.

Tablica 6-1. Usporedba oftalmoloških manifestacija SD u različitim studijama

	Shapiro i France (1985) (9) (N / %)	Caputo i sur. (1989) (8) (N / %)	da Cunha i Moreira (1996) (6) (N / %)	Berk i sur. (1996)(7) (N / %)
Broj bolesnika	53	187	152	55
Nacionalnost	SAD	SAD	Brazil	Turska
Raspon godina (god.)	7-36	0-26	0-18	0-25
Srednja vrijednost dobi (god.)	17,4	5,8	-	7,2
Koso postavljene oči	47 (89)	-	125 (82)	-
Epikantus	-	-	92 (61)	13 (24)
Epiblefaron	-	-	-	-
Refrakcijske anomalije	47 (88)	122 (65)	149 (98)	55 (100)
-hipermetropija	17 (36)	39 (32)	39 (26)	24 (44)
-miopija	18 (38)	42 (34)	19 (13)	7 (12)
-astigmatizam	12 (26)	41 (34)	91 (61)	24 (44)
-miješana refraktivna anomalija	-	-	-	-
Strabizam	23 (43)	107(57)	57(38)	12 (22)
-ezotropija	22 (96)	97(91)	51 (90)	11 (92)
-egzotropija	-	4 (4)	0	1 (8)
-hipertropija	-	6 (6)	4 (7)	0
Nistagmus	5 (9)	55 (29)	28 (18)	7 (13)
Opstrukcija suznih kanala	-	9 (5)	46 (30)	12 (22)
Blefarokonjunktivitis	25 (47)	-	45 (30)	19 (35)
Keratokonus	8 (15)	-	-	-
Opaciteti rožnice	-	-	-	-
Brushfieldove pjege	43 (81)	-	79 (52)	20 (36)
Zamućenje leće	7 (13)	21 (11)	20 (13)	11 (20)
Glaukom	-	10 (5)	-	-
Prekobrojne krvne žile retine	-	-	42 (28)	21 (38)

### 6.1.2. Epikantus

Javlja se u 24-100% oboljelih osoba (slika 6-1, tablica 6-1) (4,6,7,9). Naglašenost epikantusa, kao i uskih i kosih očnih proreza, varira ovisno o rasnoj pripadnosti i dobi oboljele osobe.



*Slika 6-1. Epikantus, vertikalni kožni nabor u medijalnom kutu oka koji skraćuje dužinu vjeđnog rasporka*

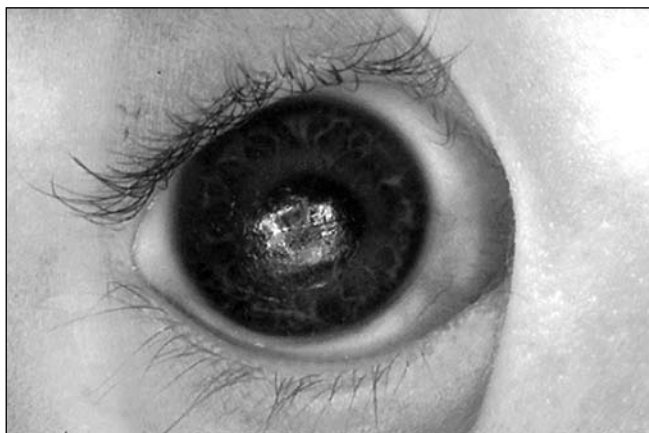
### 6.1.3. Interpupilarni razmak

Predstavlja pogodan znak za izučavanje, jer se može točno mjeriti, pa se procjena ne temelji na subjektivnom dojmu. Uz SD vežu se i hipo- i hipertelorizam. U osoba sa SD oči su primaknutije za 5 mm u usporedbi s očima zdravih osoba (10).

### 6.1.4. Epiblefaron

Ovo je razvojna anomalija kapaka koju karakterizira prisutnost horizontalnog kožnog nabora na gornjem kapku. Taj nabor nastaje zbog poremećaja insercije tetive levatora gornje vjeđe (slika 6-2) i često je udružen s više ili manje izraženim entropijumom donjeg kapka. Učestalost epiblefarona u djece sa SD iznosi 54% (4). Postoje tri bitne razlike između epiblefarona u djece sa SD i ostale. Prvo, u SD epiblefaron najčešće zahvaća gornji kapak; u ostale djece promjene su izraženije na donjem (13). Drugo, u djece sa SD učestalost epiblefarona se smanjuje sa životnom

dobi, jednako kao što je zapaženo u ispitanika koji ne boluju od SD (13). Treće, fotofobija i suzenje, tipični simptomi epiblefarona, javljaju se u osoba sa SD znatno rjeđe nego u ostalih osoba (4). To se objašnjava smanjenom kornealnom osjetljivošću i manjom izloženošću kornealnih erozija, koje su pokrivene epikantalnim naborom.



*Slika 6-2. Epiblefaron, horizontalni kožni nabor gornjeg kapka koji sužava vjeđni rasporak*

## **6.2. Refrakcijske anomalije**

Promatranjem djeteta sa SD često se uočava da drži glavu veoma blizu polju na kojem piše ili crta, da predmete prinosi očima ili da ih gleda iskosa. Učestalost refrakcijskih anomalija u osoba sa SD vrlo je visoka, varira od 65-100% (tablica 6-1) (4,5,6,7,8,9). Literaturnih podataka o učestalosti miopije i hipermetropije zasa-da nema, no astigmatizam je česti nalaz. Ispitivanjem 140 djece sa SD u 137 (98%) su opažene su refrakcijske anomalije, 54% imalo je miješanu refrakcijsku anoma-liju na oba oka (5). Prije ispitivanja oštine vida treba procijeniti stupanj suradnje i inteligencije djeteta te prema tome odabrati odgovarajuću metodu. Oboljelima, koji imaju razvijen govor, oština vida se ispituje različitim optotipovima, dok se oboljelima, koji nemaju razvijen govor, ocjenjuje kvaliteta (dobra, osrednja, loša) centralnog i perifernog vida, kao i trajanje fiksacije (trajno naspram sporadičnog). Osim skijaskopije, oboljelim je osobama od velike pomoći i nalaz vidnih evociranih potencijala (VEP) (14).

### 6.3. Strabizam

Javlja se u osoba sa SD učestalošću od 20-57% (tablica 6-1) (4,5,6,7,8,9). Ezotropija se javlja učestalošću od 90-96%, a egzotropija i hipertropija znatno rjeđe, učestalošću od 0-7 ili 8%. Povećana učestalost egzotropije, koju su opisali Kim i suradnici (tablica 6-1), objašnjava se činjenicom da su oboljele osobe bile Azijati, rasa u kojoj i zdrave osobe razvijaju egzotropiju češće nego osobe bijele ili crne rase. U potonjih je češća ezotropija. Uzroci strabizma mogu biti višestruki: anomalije očnih mišića, nedovoljna usklađenost refleksa akomodacije i konvergencije, česta slabovidnost i zamućenja leće (15,16).

### 6.4. Nistagmus

Javlja se u oboljelih osoba učestalošću od 9-29% (tablica 6-1) (4,5,6,7,8,9). Osim klasičnog, javlja se i takozvani pseudonistagmus koji nastaje zbog kosih vjednih rasporaka kao i zbog nedovoljne akomodacije, koja je posljedica nezainteresiranosti oboljele djece za predmete u okolini. Nistagmus je u oboljelih osoba usko povezan s poremećajima refrakcije i promjenama u leći (5,11,16).

### 6.5. Opstrukcija suznih kanala

Ova se pojava javlja u 5-30% oboljelih osoba (tablica 6-1) (4,6,7,9). Česte su i upale suznih kanalića uz epiforu, blefaritis, konjunktivitis i kronične vanjske infekcije kapaka. Ove bolesti moraju se liječiti prije opstrukcije suznih kanala. Opstrukcija suznih putova, zbog zaostatka membrane Hasnerove valvule, javlja se u 6% zdrave djece, no u djece sa SD učestalost ove pojave je daleko veća (1). Opstrukcija suznih putova uspješno se korigira kirurškim zahvatom. Nakon prvog operativnog liječenja izlječenje se postiže u 74% osoba, a nakon ponovljenog zahvata uspješnost izlječenja raste na 89%, što odgovara postotku izlječenja i u ostale djece (1).

## 6.6. Keratokonus

Učestalost keratokonusa (slika 6-3) u oboljelih osoba iznosi 0-15% (6,7,8,9,10,11,17,18,19,20). Učestalost ove pojave povećava se proporcionalno s dobi ispitanika. Prvi znak keratokonusa je nepravilnost i isprekidanost retinoskopskog refleksa. Dijagnoza keratokonusa postavlja se ispitivanjem pomoću Placido-vog diska, keratometra ili topografske keratometrije. Munsonov znak, izbočenje donje vjeđe pri pogledu prema dolje, javlja se znatno kasnije.

T. H. Brushfield je, već 1924. godine, opazio da se u osoba oboljelih od SD u šarenici nalaze svjetlije pjege (šarenica prošarana svijetlim pjegama) koje su po njemu nazvane Brushfieldovim pjegama.



*Slika 6-3. Keratokonus, izbočenje rožnice u obliku stošca s nepravilnim astigmatizmom i stromalnim zamućenjem zbog pukotina Descemetove membrane (21)*

## 6.7. Šarenica

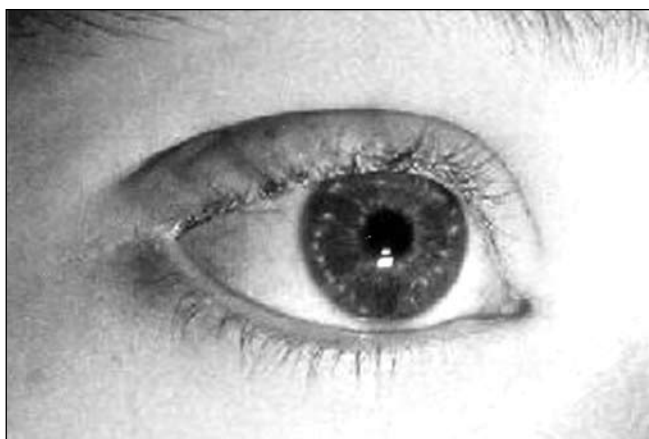
U osoba sa SD vide se bijele ili svijetlo obojene zone, neznatno izdignute iznad površine šarenice, postavljene kružno i najgušće poredane na periferiji šarenice (slika 6-4). Sastoje se od gusto raspoređenog vezivnog tkiva. Slična išaranost šarenice može se naći i u zdravih osoba, ali znatno rjeđe no što se to vidi u osoba sa SD. Pjege se u zdravih osoba obično nalaze u blizini zjenice gdje su jasnije i brojnije. Pojavnost Brushfieldovih pjega varira od 0-81% (4,5,6,7,9).

U oboljelih je osoba promijenjena i stroma šarenice; stanjena je, naročito u perifernom dijelu (22,23). Prvobitno se smatralo da se Brushfieldove pjege nalaze

češće u oboljelih osoba sa svijetlim šarenicama, ali je kasnije ustvrđena ista učestalost i u osoba tamnijih šarenica. U potonjem je slučaju nalaz nejasniji zbog veće pigmentacije. Različite boje očiju javljaju se jednakom učestalošću i u oboljelih i zdravih osoba (24).

## 6.8. Leća

U oboljelih je osoba često zamućenje leće (katarakta). Javlja se u 3-20% osoba (tablica 6-1) (4,5,6,7,8,9). Ta varijabilnost može biti uzrokovana različitom dobnom raspodjelom ispitanika u različitim studijama i različitim dijagnostičkim kriterijima. Katarakta se u oboljele djece najčešće razvija između 12. i 15. godine (11). Zamućenost leće može se javiti u kongenitalnom i juvenilnom obliku (10). Za osobe oboljele od SD naročito su karakteristična zamućenja u obliku luka koja su veoma rijetka u zdravih osoba.



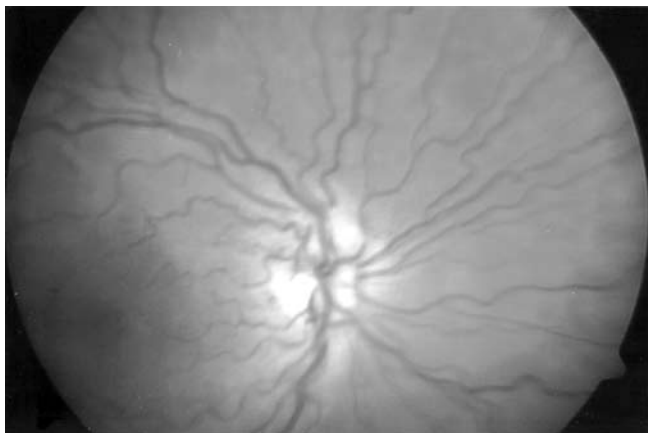
*Slika 6-4. Brushfieldove pjege, svijetle zone kružno postavljene uz korijen šarenice*

## 6.9. Glaukom

Javlja se u 1-5% oboljelih (4), a u najvećem broju osoba razvije se već tijekom djetinjstva. Zbog toga djecu treba redovito kontrolirati i posebnu pozornost obratiti na eventualno pojavljivanje kornealnog edema, megalokornee, povećanog intraokularnog tlaka i progresije ekskavacije optičkog diska.

## 6.10. Retinovaskularne anomalije

Nalaz prekobrojnih krvnih žila retine, koje prelaze preko ruba optičkog diska (slika 6-5), opisan je u brojnim studijama (4,5,6,7). Učestalost takvog nalaza na očnoj pozadini varira između 11-38% (tablica 6-1). Ovaj nalaz je posebice patognomoničan tako da genetičari smatraju da u dojenačkoj dobi nije potrebna druga potvrda SD (2).



*Slika 6-5. Retinovaskularne anomalije, prekobrojne krvne žile retine koje prelaze preko ruba optičkog diska*

## Zaključak

Zajedničko sagledavanje sistemskih i očnih nalaza ključno je za praćenje i liječenje osoba oboljelih od SD. Pedijatar je osoba koja bi trebala voditi i koordinirati takvo multisustavno praćenje bolesnika.

Oftalmološko liječenje uključuje topički tretman dakriocistitisa i blefaro-konjunktivitisa antibioticima uz prethodno uzimanje uzorka za mikrobiološke analize. Nužno je prepisati i korekcijske naočale, posebice kada postoji rizik od nastanka ambliopije uzrokovane refrakcijskim anomalijama, akomodacijskom ezotropijom, afakijom ili pseudofakijom.

Kirurško liječenje provodi se radi korekcije strabizma i katarakte. Keratoplastika se provodi pri postojanju ozbiljnih ožiljaka ili ulkusa, te za sanaciju posljedica eventualne traume oka. Postoperativno se mogu rabiti zaštitni okluderi koji smanjuju dehiscijencije i infekcije.

## Literatura

1. Coats DK, McCreery KM, Plager DA, Bohra L, Kim DS, Paysse EA. Nasolacrimal outflow drainage anomalies in Down's syndrome. *Ophthalmology* 2003;110:1437-41.
2. Zergollern-Čupak Lj. Nasljedne bolesti oka. U: Čupak K, ur. *Oftalmologija*. Zagreb: Globus; 1994. str. 795-809.
3. Zergollern-Čupak Lj. Genetika u oftalmologiji. U: Čupak K, ur. *Oftalmologija*. Zagreb: Globus; 2004. str. 961-83.
4. Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, Yu YS. Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. *Eye* 2002;16:710-4.
5. Wong V, Ho D. Ocular abnormalities in Down syndrome: an analysis of 140 Chinese children. *Pediatr Neurol* 1997;16:311-4.
6. da Cunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1996;122:236-44.
7. Berk AT, Saatci AO, Ercal MD, Tunc M, Ergin M. Ocular findings in 55 patients with Down's syndrome. *Ophthalmic Genet* 1996;17:15-9.
8. Caputo AR, Wagner RS, Reynolds DR, Guo SO, Goel AK. Down syndrome. Clinical review of ocular features. *Clin Pediatr (Phila)* 1989;28:355-8.
9. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1985;99:659-63.
10. Lowe R. The eyes in mongolism. *Br J Ophthalmol* 1949;33:131-74.
11. Eissler R, Longenecker LP. The common eye findings in mongolism. *Am J Ophthalmol* 1962;54:398-406.
12. Solomons G, Zellweger H, Jahnke PG. Four common eye signs in mongolism. *Am J Dis Child* 1965;110:46-50.
13. Noda S, Hayasaka S, Setogawa T. Epiblepharon with inverted eyelashes in Japanese children. I. Incidence and symptoms. *Br J Ophthalmol* 1989;73:126-7.
14. Karrer JH, Karrer R, Bloom D, Chaney L, Davis R. Event-related brain potentials during an extended visual recognition memory task depict delayed development of cerebral inhibitory processes among 6-month-old infants with Down syndrome. *Int J Psychophysiol* 1998;29:167-200.
15. Hiles DA, Hoyme SH, McFarlane F. Down's syndrome and strabismus. *Am Orthopt J* 1974;24:63-8.
16. Moric S. Hromosomska anomalija čoveka. Beograd: Zavod za mentalno zdravlje; 1975.
17. Jaeger EA. Ocular findings in Down's syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980;78:808-45.



18. Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:594-600.
19. Doyle SJ, Bullock J, Gray C, Spencer A, Cunningham C. Emmetropisation, axial length, and corneal topography in teenagers with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1998;82:793-6.
20. Wagner RS, Caputo AR, Reynolds RD. Nystagmus in Down's syndrome. *Ophthalmology* 1990;97:1439-44.
21. Frantz JM, Limberg MB, Kaufman HE, McDonald MB. Penetrating keratoplasty after epikeratophakia for keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1224-7.
22. Donaldson D. The significance of spotting of the iris in mongoloids. *Arch Ophthalmol* 1961;65:26.
23. Gnad HD, Rett A. Ophthalmologische Symptome beim Down-Syndrom. *Wien Klin Wochenschr* 1979;91:735-7.
24. Berg J. Iris colour in mongolism. *Br Med J* 1958;1:563-4.

# 7.

## Kožne bolesti

Neira Puizina-Ivić

Promjene na koži u oboljele djece katkad se uočavaju odmah po porodu. No, ako ne postoji patognomoničan nalaz neophodna je citogenetska analiza radi potvrđivanja dijagnoze. To se naročito odnosi na nedonoščad i katkad dehidriranu djecu koja imaju slabije razvijen središnji dio lica, uz manjak potkožnog masnog tkiva, te se stoga poremećaji ne moraju prepoznati. Ipak, nakon prve godine života kliničke i kožne promjene postaju očite (slika 7-1) (1,2).



*Slika. 7-1. Kožne promjene u novorođenčeta*

Prvi opis promjena na koži u osoba sa SD objavio je 1846. godine Seguin. Određene dermatoglifske osobitosti opisane su 1939. godine (2).

Čini se da veliki dio promjena na koži, koje se vide u ovom sindromu, nije povezan s promjenama ektoderma kao što se to vidi u očiju i zubi, već je vjerojatno posljedica poremećenog imunskog nadzora, poglavito oštećene funkcije i smanjenog broja limfocita T i B te poremećene fagocitoze (3). Ipak, izvjesno je da su neke kožne promjene posljedica fenotipa, kao npr. poprečna brazda na dlanu, fisurirani jezik uz makroglosiju te izrazita suhoća kože (4). Poprečna brazda se ne nalazi u svih ispitanika (40-50%) ali je, u onih koji je imaju, prisutna cijelog života. Poprečna brazda može se pojaviti i u zdravih osoba, a nastaje u određenom gestacijskom razdoblju zbog stisnutih šaka fetusa. Karakteristična je i za neke druge sindrome kao što su trisomija 13, Cornelia de Lange sindrom, Seckelov sindrom te sindrom mačjeg plača (3).

Kožne promjene prisutne su već u ranom djetinjstvu. To je poglavito meka i baršunasta koža koja u kasnom djetinjstvu, otprilike u 70% osoba, postaje izrazito suha. Suhoća je najizraženija na koži potkoljenica i skočnih zglobova (slike 7-2 i 7-3) (4).



*Slike 7-2 i 7-3. U djetinjstvu nježna i baršunasta koža kasnije postaje suha*

Osobe sa SD imaju češće određene kožne promjene nego zdrava populacija. Znatno su češći i jače izraženi atopijski dermatitis, suhoća kože i seboroički dermatitis (slike 7-4 i 7-5) (5).

Atopijski dermatitis započinje vrlo rano u djetinjstvu. Uzimajući u obzir kriterije Hanifina i Rajke, učestalost iznosi oko 5% što odgovara učestalosti u zdravoj populaciji. Karakteriziran je intenzivnim svrbežom i lezijama koje vlaže. Često se promjene kompliciraju s impetiginizacijom zbog pojačane prijemčivosti za infekcije (3,4).



*Slike 7-4 i 7-5. Atopijski dermatitis*

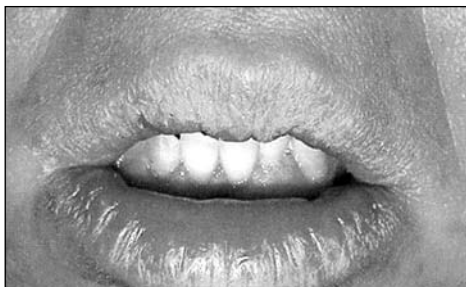
Karotinemija je česta pojava u oboljelih osoba. Manifestira se žučkastom bojom kože tijela, poglavito na dlanovima i tabanima (slika 7-6).



*Slika 7-6. Karotinemija*

Jedan od mogućih uzroka nastanka je i visok udio karotena u ishrani bolesnika u stacionarnim ustanovama, ali i često pridružena hipotireoza koja usporava metabolizam vitamina A i njegovu pretvorbu u jetri (5).

Upala usnica (cheilitis) nalazi se otprilike u 6% osoba sa SD i to češće u muškaraca nego u žena (slika 7-7) (3).



*Slika 7-7. Heilitis*

Novorođena djeca imaju uredne usne, na kojima se s vremenom pojavljuje bjelkasta boja i odebljanje epitela s okomitim fisurama. Usne kasnije postaju otečene uz izraženo ljuštenje i pojavu krusta. Nakon cijeljenja fisura zaostaju okomiti ožiljci. Čini se da je uvećanje usana, ljuštenje i kruste rezultat ponavljanih trauma, aktiničkog čimbenika i blagih, ali učestalih infekcija (3).

Gljivične infekcije noktiju, tabana i kože tijela češće su u adolescenata smještenih u specijaliziranim ustanovama nego u ostale populacije (6). Prema nekim ispitivanjima nalaze se čak u 68% šticećenika. Učestalost ovih smetnji u zdrave populacije iznosi oko 20% (5,7,8). Gljivična infekcija stopala («atletsko stopalo») javlja se u čak 77% osoba sa SD (slike 7-8 do 7-13) (8).

Učestalost suhoće kože (xerosis) mijenja se sa starošću oboljelih osoba. U drugoj godini života nalazi se u 10% oboljele djece, a već u petoj godini prisutna je u čak 85% osoba (9). Koža je baršunasta i meka pri porodu, a starenjem postaje suha, debela, hrapava i lihenificirana. Lihenifikacije se nalaze u 80% osoba u dobi iznad 20 godina. Promjene su najčešće na nadlakticama, skočnim zglobovima, prednjoj strani bedara, iza uški i na stražnjoj strani vrata (7).

Palmoplantarna hiperkeratoza je rijetka u dojenčadi, ali učestalost naglo raste u ranom djetinjstvu. U dobi od 5 godina i kasnije javlja se učestalošću od čak 75% (7).

Žarišno otpadanje kose (alopecia areata), čija je učestalost u zdravoj populaciji oko 1,7%, javlja se u 6-9% osoba sa SD (slika 7-14) (3,5,7). Najčešće se javlja između 5. i 10. godine života i nešto je učestalija među ženama (3,8). Usporedbom s ostalom populacijom, tijek bolesti je teži, a prognoza upitna. Preporučeni terapijski postupci često ne daju zadovoljavajuće rezultate (4).



*Slike 7-8 do 7-13. Gljivične promjene na koži i noktima*



*Slika 7-14. Alopecija areata*

Vitiligo, koji je posljedica autoimunskog oštećenja melanocita u koži, javlja se u 2% osoba (slika 7-15). Često je pridružen autoimunskom tireoiditisu (3,4,7).



*Slika 7-15. Vitiligo*

Marmorizirana koža (cutis marmorata) i akrocijanoza nalaze se u 8-13% osoba sa SD. Ove su promjene u zdravoj populaciji česte u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi, dok se u osoba sa SD javljaju u starijoj dobi. Razlog tome su sla-

bija periferna cirkulacija i često pridružene srčane greške (slika 7-16) (3,5,10).

Jedna od kožnih promjena je i *elastosis perforans serpiginosa*, rijetka kožna bolest uzrokovana transepidermalnom eliminacijom promijenjenog elastina. Rezultat toga je pojava keratotičnih papula na koži u obliku lukova. Promjene se javljaju najčešće u drugom desetljeću života i četiri su puta češće u oboljelih muškaraca nego u žena.



Slika 7-16. Marmorizirana koža, akrocijanaza

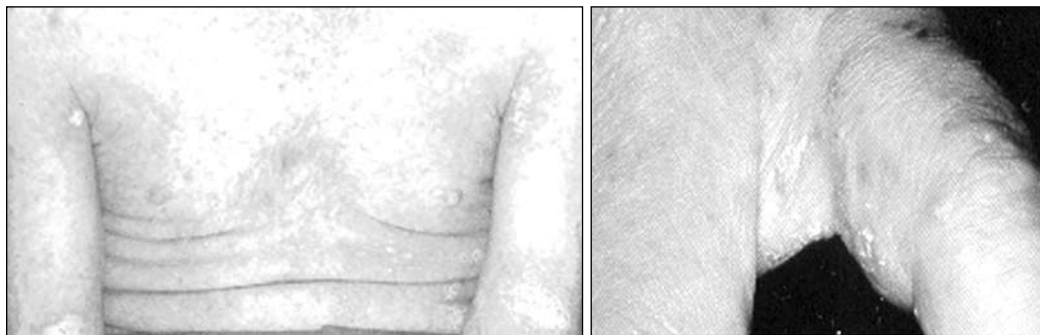
Nakon izlječenja zaostaju atrofični linearni i mrežoliki ožiljci. Za razliku od idiopatskog oblika bolesti koji traje oko 5 godina, u osoba sa SD bolest može potrajati i više od 10 godina i zahvaća veću površinu kože (slika 7-17) (3,4).



Slika 7-17. *Elastosis perforans serpiginosa*



Svrab (scabies) je češći u oboljelih osoba nego u ostale populacije. Najčešće se manifestira krustama na dlanovima i tabanima. To se naročito odnosi na krustozni oblik, tzv. *scabies norvegica*. Čini se da je razlog tomu slabiji osjet dodira, čime se smanjuje mogućnost mehaničkog odstranjivanja grinja, kao i oslabljena funkcija imunskog sustava (slike 7-18 i 7-19) (3,4).



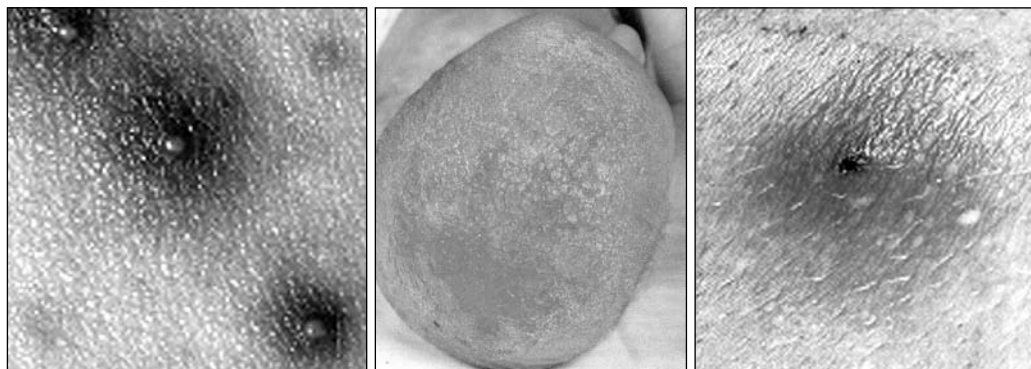
*Slike 7-18 i 7-19. Promjene na koži - svrab*

Siringomi su dobroćudni tumori izvodnih kanala ekrinih žlijezda. Manifestiraju se prozirnim, žućkastim, okruglim ili ovalnim papulama u periorbitalnom području, promjera 0,5-1,5 mm. Javljaju se češće u osoba sa SD nego u ostale populacije (od 19-39%). Učestalost je 2-3 puta veća među ženama nego među muškarcima. Najčešće se nalaze na obrazima, oko očiju, ali su opisani i diseminirani oblici po koži cijeloga tijela. Budući da se pretežno nalaze u odraslih osoba, smatra se da nastanku ovih tumora pridonose i hormoni (slika 7-20) (3,4,7,8,11,12).



*Slika 7-20. Siringomi*

Promjene karakteristične za seboroički dermatitis nalaze se na središnjim dijelovima lica, poglavito oko nosa te u koži vlasišta i obrva. Seboroički dermatitis javlja se u 30-36% osoba sa SD za razliku od 2-5% učestalosti u ostale populacije. Čini se da je osnovni razlog nastanka ovih promjena blaga imunosupresija oboljelih osoba (slike 7-21 do 7-23) (3).



Slike 7-21, 7-22 i 7-23. Seboroičke promjene na tjemenu, folikulitis i furunkuloza

Folikulitis se nalazi u 10% osoba sa SD i pretežno je na gornjem dijelu leđa, prsima i ramenima. Posebni oblik, tzv. *pityrosporum folliculitis*, nalazi se u 50% muškaraca između 20. i 40. godine (3,7). Prijemčivost osoba sa SD za pojavu folikulitisa tumači se imunskim deficitom (13). Furunkuloza na koži bedara može se naći u 26% osoba sa SD i to pretežno u muškaraca. Uočena je veća učestalost akna među osobama sa SD nego u ostale populacije (3). Važno je naglasiti da rano i odgovarajuće liječenje ovih upalnih promjena može smanjiti učestalost atrofičnih ožiljaka u vidu tzv. anetoderme (slika 7-24) (3,4).

To su rijetke promjene koje se manifestiraju okruglim arealima tanke kože kroz koju se pojavljuje hernijacija masnog tkiva. Najvjerojatnije nastaju kao posljedica oštećenja i pucanja elastičnih vlakana zbog djelovanja enzima leukocita ili bakterija tijekom ponavljanih upalnih procesa (3,4).

Milia-like idiopatska kalcinoza kože nalazi se u 3% osoba sa SD, premda nije nađen poremećaj metabolizma kalcija i fosfora (slika 7-25) (3,4).

Ovo stanje je izrazito rijetko, a manifestira se brojnim, asimptomatskim, žućkastim čvorovima promjera 1-3 mm na koži dlanova i tabana. S vremenom promjene počinju lučiti bjelkasti sadržaj. Milia-like kalcinoza pojavljuje se u kasnom djetinjstvu ili ranoj adolescenciji. Čini se da je mjesto nastanka kalcifikacija akrosiringijum, završni kanalić znojnice, koji se dilatira, perforira te luči bjelkasti sadržaj (14). Ubrzano starenje kože i ostalih tkiva često se javlja u osoba sa SD. Čini se da djelovanje ultraljubičastih zraka ima jak učinak na kožu ovih osoba. Opaženo je

također prerano sijedenje, gubitak kose te prerano boranje kože koje ne odgovara dobi osobe (3).



*Slika 7-24. Anetoderma*



*Slika 7-25. Kalcinoza kože*

U zaključku valja naglasiti da dobra medicinska skrb može produžiti životni vijek, te poboljšati i unaprijediti svakodnevno obavljanje aktivnosti osoba sa SD kako u svojoj sredini tako i u široj zajednici. Konačni je cilj uključivanje oboljelih osoba u što normalniji život. Dio ovih opsežnih mjera je i prepoznavanje i liječenje dermatoloških bolesti radi postizanja što kvalitetnijeg psihosocijalnog zdravlja osoba sa SD.

## Literatura

1. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:52-6.
2. Dourmishev A, Janniger CK. Down syndrome. Dostupno na adresi: <http://www.emedicine.com/derm/topic687.htm> (pristup 30.3.2004.)
3. Barankin B, Guenther L. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *J Cutan Med Surg* 2001;289-93.
4. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology* 2002;205:234-8.
5. Scherbenske JM, Benson PM, Rotchford JP, James WD. Cutaneous and ocular manifestations of Down syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:933-8.
6. Moschella SL, Hurley HJ, ur. *Dermatology*; sv. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1985. str. 1273.
7. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K i sur. *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*, 3. izd. New York:McGraw-Hill; 2001.
8. Carter DM, Jegasothy BV. Alopecia areata and Down syndrome. *Arch Dermatol* 1976;112:1397-9.
9. Howells G. Down's syndrome and general practitioner. *J R Coll Gen Pract* 1989;39:470-5.
10. Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet* 1996;50:317-20.
11. Urban CD, Cannon JR, Cole RD. Eruptive syringomas in Down's syndrome. *Arch Dermatol* 1981;117:374-5.
12. Butterworth T, Streat LP, Beerman H, Wood MG. Syringoma and mongolism. *Arch Dermatol* 1964;90:482-7.
13. Kavanagh GM, Leeming JP, Marshman GM, Reynolds NJ, Burton JL. Folliculitis in Down's syndrome. *Br J Dermatol* 1993;129:696-9.
14. Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Batolo D, Romano C. Milia-like idiopathic calcinosis cutis: an unusual dermatosis associated with Down syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:143-6.



# 8.

## Hematološke i onkološke bolesti

Srđana Čulić

Djeca sa sindromom Down (SD) često obolijevaju od hematoloških i imunoloških bolesti koje znatno pogoršavaju njihovo zdravstveno stanje. Zbog toga je iznimno važno poznavanje različitih promjena vezanih uz hematološke i onkološke bolesti, jer rana dijagnostika i rano liječenje istih poboljšavaju uspjeh liječenja i prognozu. Zbog specifičnog reagiranja na kemoterapiju, a u interesu boljeg ishoda liječenja, kemoterapijski bi protokoli trebali biti prilagođeni djeci s ovim sindromom.

Hematopoeza je često promijenjena u osoba sa SD, a brojne su i anomalije eritrocita, trombocita i granulocita, dakle sve tri loze krvnih stanica (1). Analizom fizioloških varijacija periferne krvne slike oboljele djece tijekom prve godine života pokazano je sljedeće: a) vrijednosti hemoglobina nisu se razlikovale od onih u zdrave djece, b) u dobi od 9-12 mjeseci u bolesne su djece bile povišene vrijednosti eritrocitnih konstanti kao što su prosječni sadržaj hemoglobina u eritrocitu (engl. *mean corpuscular hemoglobin* – MCH) i prosječni volumen eritrocita (engl. *mean corpuscular volume* – MCV), c) broj leukocita je bio nešto niži, uz značajnu trombocitozu u dobi od 6 tjedana do godine dana (2,3). Povećani volumen eritrocita ostaje takvim cijelog života (4).

Opažena je policitemija i značajno povišene vrijednosti eritropoetina (EPO) u oboljele novorođenčadi. Povišene vrijednosti EPO posljedica su kronične fetalne hipoksemije, a ne kongenitalnih srčanih bolesti, jer je policitemija nađena i u djece koja nisu imala kongenitalnu srčanu bolest (3).

Duže od 70 godina poznato je da su djeca sa SD sklona nastanku leukemije. Ovu su povezanost prvi opisali Krivit i Good 1957. godine. Mijeloidni oblik leukemije najčešće se javlja u novorođenačkoj dobi i u dobi od 3.-6. godine života, a

rizik nastanka leukemije najveći je do tridesete godine života. Poznato je, također, da se može javiti čitav spektar mijeloidnih bolesti i mijelodisplastičnih sindroma od kojih je najčešća prolazna abnormalna mijelopoeza (engl. *transient abnormal myelopoiesis* - TAM), koja najčešće prestaje spontano, a javlja se u 10% novorođenčadi sa SD (1). Ovo stanje karakteriziraju nezreli oblici leukocita (mijeloblasti, metamijelociti i mijelociti) u perifernoj krvi. Dokazuju se analizom diferencijalne krvne slike (DKS) (4).

### Mijelodisplastični sindromi

Ponekad može nastati klonalna proliferacija, tzv. prolazna leukemija, u novorođenčadi sa SD, koja se ne događa u zdrave novorođenčadi, a karakterizira je trombocitopenija i prisustvo megakarioblasta u perifernoj krvi. Prolazna leukemija najčešće prestaje spontano, ali se u 20-30% novorođenčadi može razviti akutna megakariocitna leukemija (AMKL) (5).

Prolazna leukemija ili mijeloproliferativna bolest, razvija se neposredno nakon rođenja u 10% djece. Uglavnom prestaje spontano, ali u nekih može biti letalna s izraženim fetalnim hidropsom ili progresivnom fibrozom jetre uzrokovanom izrazito povišenim vrijednostima transformirajućeg čimbenika rasta beta (engl. *transforming growth factor beta* - TGF- $\beta$ ) (6). Manifestira se pancitopenijom, hepatosplenomegalijom i cirkulirajućim nezrelim oblicima leukocita. Predstavlja preleukemično stanje u 20-30% osoba sa SD. Somatska mutacija gena za hematopoetski globinski transkripcijski čimbenik rasta (engl. *globin transcription factor* - GATA1) specifična je za prolaznu mijelodisplastičnu bolest (engl. *transient myelodysplastic disease* - TMD) i AMKL u djece sa SD (4).

Mijelodisplaziju (MSD), AMKL (M7) i TMD u djece sa SD karakterizira slična klinička slika s brzim umnažanjem abnormalnih blasta koji na površini imaju karakteristične megakariocitne biljege. Ito i suradnici su, ispitujući specifične eritroidne gene u AMKL i TMD u djece sa SD, dokazali da specifični blasti imaju eritroidni i megakariocitni fenotip i da su to progenitorske stanice koje imaju dvostruki potencijal diferencijacije (7).

Girodon i suradnici dokazali su da stanice TMD u bolesnika sa SD posjeduju CD34, CD117 i CD56+ biljege, karakteristične za normalnu nezrelu subpopulaciju mijeloidnih prekursora i blasta. Osim ovih, u krvi se nalaze i nezrele blastične stanice koje nose CD41, CD42, CD61, CD36, CD13, CD1a i CD2 biljege (8). U zloćudno promijenjenim stanicama AMKL nađena je i pojačana aktivnost telomerase što upućuje na mogućnost njenog sudjelovanja u zloćudnoj preobrazbi (9).

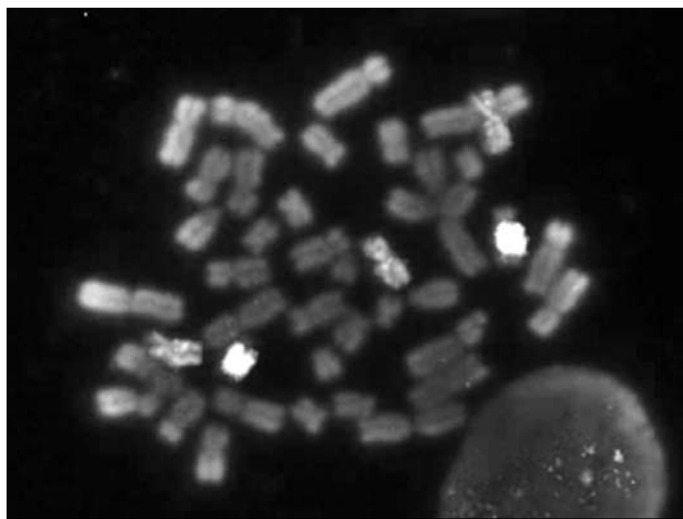
Unutar tri godine, oko 30% oboljelih osoba, koje su imale TMD, razvije AMKL. Leukemija nastaje zbog mutacija gena transkripcijskih čimbenika. Mutacija gena *GATA1* (nalazi se na kromosomu X) transkripcijskog čimbenika istog naziva – *GATA1* je dokazana u AMKL. Dokazani su različiti tipovi mutacija: delecije, insercije i točkaste mutacije (10,11). Ove se mutacije mogu naći i u TMD-blastima, a kasnije i u AMKL-blastima (12). Mutacije blokiraju normalnu diferencijaciju stanica, jer *GATA1* djeluje kao transkripcijski čimbenik koji regulira rast i sazrijevanje eritroidnih hematopoetskih stanica i megakariocita. Nedostatak ovog čimbenika rezultira nakupljanjem nezrelih oblika megakariocita (13,14).

Mutacije gena *GATA1* nađene su jedino u bolesnika sa SD i AMKL, ali ne i u drugih vrsta leukemija, niti u bolesnika koji nemaju SD, a imaju leukemiju. Mutageneza *GATA1* je vrlo rani događaj u mijeloidnoj leukemogenezi u SD (15).

Izuzetno visoke vrijednosti trombopoetina (TPO) u serumu nalaze se u djece sa SD koja imaju TMD. Ako ti isti bolesnici imaju fibrozu jetre ove vrijednosti su snižene zbog toga što je jetra značajni izvor TPO (16).

### **Prolazna abnormalna mijelopoeza**

TAM je monoklonalna bolest koja spontano prestaje, ali mehanizam prestanka još nije poznat (17). Patogeneza TAM/AMKL usko je povezana s abnormalnom kvalitetom i kvantitetom gena koji se nalaze na kromosomu 21. Izgleda da AMKL, koja se javlja nakon TAM, nastaje iz istog klona stanica kao i TAM.



*Slika 8-1. Trisomija 8 u koštanoj srži bolesnika s ALL prikazana metodom FISH*



Rezultati ispitivanja klonalnosti stanica periferne krvi u djece sa SD i AMKL pokazali su izostanak klonalnosti limfocita T i B. Preobrazba u stanicu leukemije može nastati jedino na razini nezrelih oblika stanica, koje se diferenciraju u mijeloidnu liniju, i ne zahvaća limfoidnu liniju. Chang i suradnici pokazali su da gotovo sve blastične stanice imaju trisomiju 8, sugerirajući da ova kromosomalna abnormalnost može biti primarni pokretač leukemogeneze (slika 8-1) (18).

TAM, bolest koja sličí akutnoj leukemiji, u novorođenčadi sa SD, karakterizira spontana regresija patološkog blastičnog bujanja. Česta je komplikacija TAM mijelofibroza čiji mehanizam nastanka još nije poznat. Mijelofibroza može i izostati. Osim mijelofibroze u četiri je oboljele osobe sa SD i TAM nađena i intralobularna difuzna fibroza jetre, čija je posljedica oštećenje i disfunkcija jetre. Temeljem ovih nalaza postavljena je hipoteza o postojanju ekstramedularne hepatične hematopoeze te mogućnosti da abnormalni blasti megakarioblastičnog jetrenog podrijetla mogu uzrokovati fibrozu jetre (19).

Hattori i suradnici dokazali su da čimbenik rasta iz trombocita (engl. *platelet-derived growth factor* - PDGF) i TGF- $\beta$  utječu na nastanak fibroze jetre (20).

Uzrok nastanka TMD u bolesnika s mozaicizmom nije dovoljno poznat. Dokazana je trisomija u multipotentnim krvotvornim progenitorskim stanicama, ali ne i u krvotvornoj matičnoj stanici, samo u jedne osobe s trisomijom 21 (21).

Povećana ekspresija transkripcijskog čimbenika koji kontrolira aktivnost gena (engl. RUNT box - RUNX1), GATA-2/PU1 i TGF- $\beta$  karakteristična je za TMD. Mogla bi se primijeniti teorija tri pogotka, koja objašnjava nastanak oštećenje DNA u tri navrata tijekom života u djece sa SD koja imaju TMD/AML. Prvi pogodak je pri začeću, drugi pri rođenju, a treći pri nastanku leukemije (22).

Opažene su i aktivirajuće mutacije gena za Janus kinazu 3 (JAK3) u djece sa SD koja istovremeno boluju od megakarioblastične leukemije, što upućuje na zaključak da je ovaj enzim uključen u patogenezu leukemije AMKL (23).

## Leukemije

SD je najveći čimbenik rizika za nastanak AML i ALL leukemija. Učestalost akutne leukemije (najčešće megakariocitne ali i limfoblastične) je 10-20 puta veća u osoba koje imaju konstitucionalnu trisomiju 21. Iako je rizik razvoja leukemije evidentan, etiologija nastanka nije dosada jasno definirana.

Strukturne abnormalnosti kromosoma 21 češće su u AML nego ALL. FISH analizom pokazano je da je kromosomski biljeg u ALL nastao djelomičnom ampli-

fikacijom normalnog kromosoma 21. Ovi nalazi ukazuju na ulogu kromosoma 21 u procesu leukemogeneze (24).

Leukemijske stanice u djece sa SD osjetljivije su na kemoterapiju od onih koji nemaju SD. Yamada i suradnici (25) dokazali su: a) pojačanu osjetljivost blastičnih leukemijskih stanica u djece sa SD na različite citostatike kao što su daunorubicin, vinkristin, etopozid, ciklofosamid, melfalan i mitoksantron, b) veću podložnost stanica apoptozi, c) bržu remisiju bolesti, d) bolje preživljavanje oboljele djece. Ove nalaze potvrđuje i činjenica da je u leukemijskim stanicama, četvero djece iz skupine onih koji imaju leukemiju ali ne SD, nađen višak kromosoma 21 uslijed čega su te stanice bile osjetljivije na kemoterapiju od stanica s diploidnim brojem ovog kromosoma (25).

### **Akutna mijeloička leukemija**

Bolesnici sa SD koji imaju AML svrstavaju se u jedinstvenu biološku podskupinu. Oni bolje reagiraju na kemoterapiju, ali imaju teže komplikacije liječenja.

Poboljšana je, u posljednjih 10 godina, prognoza djece sa SD i AML, ali i dalje ostaje problem toksičnosti vezane uz liječenje standardnim protokolima za AML. Stoga je za ovu djecu, zbog pojačane osjetljivosti na toksičnost kemoterapije, protokol liječenja modificiran. Ekspertne skupine hematologa u svijetu preporučuju primjenu manje intenzivnih protokola u kojima su kemoterapijske doze smanjene (26). Najtoksičniji su antraciklini i citozinarabinozid pa su, u protokolu prilagođenom za SD, doze ovih lijekova smanjene (27,28,29).

Ursula Creutzig i suradnici pokazali su da leukemija u djece sa SD, koja su liječena po protokolu AML-BFM 98 prilagođenom za SD, uvijek ulazi u remisiju, a preživljavanje iznosi 87% bez relapsa bolesti. Ovi bolesnici su najčešće obolijevali od AML FAB M6/M7, a iznimno rijetko od M2, M4 ili M5 (30).

### **Akutna limfatička leukemija**

Prisustvo prekobrojnog kromosoma 21 povećava rizik od nastanka ALL. To je najčešća stečena numerička abnormalnost u ALL. Među djecom koja su oboljela od ALL veliki je broj djece sa SD (1,9%). Djeca su najčešće mlađa od 10 godina, a najčešći imunofenotip je *common* ALL. T-stanični imunofenotip je vrlo rijedak (31). Ovi bolesnici iznimno rijetko imaju leukemiju SŽS.

ALL je 6-10 puta češća u djece sa SD, ali je iznimno rijetka u odraslih iznad 30 godina. Citogenetska ispitivanja su pokazala da su leukemijske stanice u bolesnika sa SD češće hiperploidne. Osim trisomije 21 nisu nađene nikakve druge specifične citogenetske abnormalnosti koje bi bile karakteristične za leukemijske stanice u SD (32).

Preživljavanje djece sa SD i ALL je nešto slabije od ostale djece zbog čestih smrtnih ishoda vezanih uz infekcije, koje su u njih učestalije zbog osnovne imunodeficijencije pogoršane leukemijom i polikemoterapijom, pa je potreban pojačani nadzor i intenzivnije potporno liječenje (33,34,35).

Djeca sa SD liječe se standardnim protokolima za liječenje ALL. Ona imaju bolji odgovor na steroide, ali teže podnose visoke doze metotreksata (36).

### **Solidni maligni tumori**

Iako je rizik nastanka leukemije u ove djece povećan, sveukupni rizik nastanka solidnih tumora je manji u djece i odraslih sa SD, osim povećanog rizika razvoja retinoblastoma, tumora germinativnih stanica i limfoma (slika 8-2) (4). Karcinomi dojke su praktički nepoznati.



*Slika 8-2. Retinoblastom*

Sveukupna učestalost solidnih malignih tumora u bolesnika sa SD je značajno mala što bi moglo značiti da trisomija 21, na neki način, štiti djecu i odrasle sa SD od nastanka solidnih malignih tumora. Međutim, još uvijek je nepoznato zbog čega su ovi bolesnici skloni nastanku leukemije, a rezistentni na pojavu solidnih malignih tumora (37,38).

Neki autori izvještavaju o povećanoj učestalosti tumora germinativnih stanica testisa (39). Opisani su atipični intrakranijalni tumori (germinom, yolk sac) u dvoje djece sa SD. Određivanje tumorskih biljega, kao što su alfa-fetoprotein ili  $\beta$ hCG, bilo bi korisno u obradi i praćenju djece sa SD i solidnim tumorom, jer bi

pomoglo ranom otkrivanju bolesti (40).

Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni maligni tumor u djece, ali je rijedak u djece sa SD. Satge je, ispitujući 11 evropskih registara za rak, pronašao 6724 djece s neuroblastomom, od kojih ni jedno nije imalo SD (41). Opisana su, u najnovijoj literaturi, samo tri neuroblastoma i jedan ganglioneurom u djece sa SD (42,43).

Broj sekundarnih tumora, zbog liječenja leukemije u oboljelih od SD, vrlo je mali. Hasle smatra da bi se to moglo objasniti povećanom sklonošću leukemij-skih stanica apoptozi (44).

Povećan je rizik razvoja tumora testisa, jetre i želuca (45). U muških je ispitanika ustanovljena i povećana učestalost razvoja leukemije i karcinoma želuca (46,47).

Bolesnici sa SD imaju značajno povišene vrijednosti endostatina u serumu. Endostatin je snažan inhibitor tumorom potaknute angiogeneze u čovjeka. Možda povišene vrijednosti endostatina inhibiraju angiogenezu brojnih solidnih zloćudnih tumora (48).

Brojna pitanja vezana uz SD te hematološke i onkološke patološke promjene još su neriješena. Zašto samo određeni postotak djece (20%) s TMD razvije AMKL? Kako je kontrolirana i kojim mehanizmom zaustavljena mijeloidna blastična proliferacija u razdoblju bez bolesti između TMD i AMKL? Koji mehanizam podržava jetrenu hematopoezu? Koja je definicija i uloga TGF- $\beta$  u nastanku fibroze jetre i mijelofibroze? Koji mehanizam potiskuje djelovanje TGF- $\beta$ ? Koji je mehanizam, unutar trisomije 21, odgovoran za nastanak mutacije GATA1? Kako višak kromosoma 21 doprinosi nastanku leukemije i smanjenoj učestalosti solidnih zloćudnih tumora? Možda će buduća znanstvena ispitivanja pronaći prave odgovore na ova pitanja i na taj način pomoći liječenju osoba sa SD (49,50,51).

## Literatura

1. Zipursky A, Brown EJ, Christensen H, Doyle J. Transient myeloproliferative disorder (transient leukemia) and hematologic manifestations of Down syndrome. *Clin Lab Med* 1999;19:157-67.
2. Kivivuori SM, Rajantie J, Siimes MA. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clin Genet* 1996;49:15-9.
3. Widness JA, Puschel SM, Pezzullo JC, Clemons GK. Elevated erythropoietin levels in cord blood of newborns with Down's syndrome. *Biol Neonate* 1994;66:50-5.

4. Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142:149-57.
5. Zipursky A, Poon A, Doyle J. Leukemia in Down syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:139-49.
6. Arai H, Ishida A, Nakajima W, Nishinomiya F, Yamazoe A, Takada G. Immunohistochemical study on transforming growth factor-beta1 expression in liver fibrosis of Down's syndrome with transient abnormal myelopoiesis. *Hum Pathol* 1999;30:474-6.
7. Ito E, Kasai M, Hayashi Y i sur. Expression of erythroid-specific genes in acute megakaryoblastic leukaemia and transient myeloproliferative disorder in Down syndrome. *Br J Haematol* 1995;90:607-14.
8. Girodon F, Favre B, Couillaud G, Carli PM, Parmeland C, Maynadie M. Immunophenotype of a transient myeloproliferative disorder in a newborn with trisomy 21. *Cytometry* 2000;42:118-22.
9. Holt SE, Brown EJ, Zipursky A. Telomerase and the benign and malignant megakaryoblastic leukemias of Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:14-7.
10. Rainis L, Bercovich D, Strehl S i sur. Mutations in exon 2 of GATA1 are early events in megakaryocytic malignancies associated with trisomy 21. *Blood* 2003;102:981-6.
11. MunSDchau G, Gurbuxani S, Gamis AS, Greene ME, Arceci RJ, Crispino JD. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. *Blood* 2003;101:4298-300.
12. Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipursky A. GATA1 mutations in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood* 2003;101:4301-4.
13. Gurbuxani S, Vyas P, Crispino JD. Recent insights into the mechanisms of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2004;103:399-406.
14. Groet J, McElwaine S, Spinelli M i sur. Acquired mutations in GATA1 in neonates with Down's syndrome with transient myeloid disorder. *Lancet* 2003;361:1617-20.
15. Greene ME, MunSDchau G, Wechsler J i sur. Mutations in GATA1 in both transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:351-6.
16. Bonno M, Azuma E, Kawasaki H i sur. Thrombopoietin level is inversely related to blast count, not platelet number, in Down syndrome neonates with transient myeloproliferative disorder. *Am J Hematol* 1998;58:267-72.

17. Kurahashi H, Hara J, Yumura-Yagi K, Tawa A, Kawa-Ha K. Transient abnormal myelopoiesis in Down's syndrome. *Leuk Lymphoma* 1992;8:465-75.
18. Chang H, Li D, Nayar R, Ye C, Lau W, Sutherland DR. Interphase cytogenetic analysis of clonality in peripheral blood cells from a patient with Down syndrome and acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;148:141-4.
19. Miyauchi J, Ito Y, Kawano T, Tsunematsu Y, Shimizu K. Unusual diffuse liver fibrosis accompanying transient myeloproliferative disorder in Down's syndrome: a report of four autopsy cases and proposal of a hypothesis. *Blood* 1992;80:1521-7.
20. Hattori H, Matsuzaki A, Suminoe A, Ihara K, Nakayama H, Hara T. High expression of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in blast cells from patients with Down Syndrome suffering from transient myeloproliferative disorder and organ fibrosis. *Br J Haematol* 2001;115:472-5.
21. Slayton WB, Spangrude GJ, Chen Z, Greene WF, Virshup D. Lineage-specific trisomy 21 in a neonate with resolving transient myeloproliferative syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:224-6.
22. Culic V, Culic S, Resic B. "Two hits" in utero? *Med Pediatr Oncol* 2003;40:267-8.
23. De Vita S, Mulligan C, McElwaine S i sur. Loss-of-function JAK3 mutations in TMD and AMKL of Down syndrome. *Br J Haematol* 2007;137:337-41.
24. Berger R. Acute Lymphoblastic Leukemia and Chromosome 21. *Cancer Genet Cytogenet* 1997;94:8-12.
25. Yamada S, Hongo T, Okada S i sur. Distinctive multidrug sensitivity and outcome of acute erythroblastic and megakaryoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Int J Hematol* 2001;74:428-36.
26. Kojima S, Sako M, Kato K i sur. An effective chemotherapeutic regimen for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down's syndrome. *Leukemia* 2000;14:786-91.
27. Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U. Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia* 2004;18:72-7.
28. Zubizarreta P, Felice MS, Alfaro E i sur. Acute myelogenous leukemia in Down's syndrome: report of a single pediatric institution using a BFM treatment strategy. *Leuk Res* 1998;22:465-72.
29. Taub JW, Stout ML, Buck SA i sur. Myeloblasts from Down syndrome children with acute myeloid leukemia have increased in vitro sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin. *Leukemia* 1997;11:1594-5.

30. Creutzig U, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Zimmermann M. Patients with Down's Syndrome have a high cure rate with AML-BFM therapy with reduced drug intensity. 4. Biennial Hannover Symposium on Childhood Leukemia. (Abstracts). May 2004:40.
31. Pui CH, Raimondi SC, Borowitz MJ i sur. Immunophenotypes and karyotypes of leukemic cells in children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11:1361-7.
32. Fong CT, Brodeur GM. Down's syndrome and leukaemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;28:55-76.
33. Chessells JM, Harrison G, Richards SM i sur. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukaemia: clinical features and response to treatment. *Arch Dis Child* 2001;85:321-5.
34. Kalwinsky DK, Raimondi SC, Bunin NJ i sur. Clinical and biological characteristics of acute lymphocytic leukemia in children with Down syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:267-71.
35. Levitt GA, Stiller CA, Chessells JM. Prognosis of Down's syndrome with acute leukaemia. *Arch Dis Child* 1990;65:212-6.
36. Dordelmann M, Schrappe M, Reiter A i sur. Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in four consecutive BFM trials. Berlin-Frankfurt-Munster Group. *Leukemia* 1998;12:645-51.
37. Zipursky A. Susceptibility to leukemia and resistance to solid tumors in Down syndrome. *Pediatr Res* 2000;47:704.
38. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukemija and solid tumors in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-9.
39. Satge D, Sasco AJ, Cure H, Leduc B, Sommelet D, Vekemans MJ. An excess of testicular germ cell tumors in Down's syndrome: three case reports and a review of the literature. *Cancer* 1997;80:929-35.
40. Chik K, Li C, Shing MM, Leung T, Yuen PM. Intracranial germ cell tumors in children with and without Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;21:149-51.
41. Satge D, Sasco AJ, Carlsen NL i sur. A lack of neuroblastoma in Down syndrome: a study from 11 European countries. *Cancer Res* 1998;58:448-52.
42. Koyama T, Kanadani T, Tanaka M, Nakahara S, Yamadori I. A case of Down's syndrome associated with progressive extradural neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 1999;15:373-5.

43. Trebo M, Klaassen R, Weitzman S. Brief report: Neuroblastoma in Down syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:125.
44. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol* 2001;2:429-36.
45. Hill DA, Gridley G, Chattingius S i sur. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 2003;163:705-11.
46. Boker LK, Merrick J. Cancer incidence in persons with Down syndrome in Israel. *Downs Syndr Res Pract* 2002;8:31-6.
47. Boker LK, Blumstein T, Sadetzki S i sur. Incidence of leukemia and other cancers in Down syndrome subjects in Israel. *Int J Cancer* 2001;93:741-4.
48. Zorick TS, Mustacchi Z, Bando SY i sur. High serum endostatin levels in Down syndrome: implications for improved treatment and prevention of solid tumors. *Eur J Hum Genet* 2001;9:811-4.
49. Čulić S. Imunološke, hematološke i onkološke promjene u sindromu Down. *Pediatr Croat* 2005;49:45-51.
50. Threadgill DW. Down's syndrome: paradox of a tumour repressor. *Nature* 2008;451:21-2.
51. Sussan TE, Yang A, Li F, Ostrowski MC, Reeves RH. Trisomy represses Apc(Min)-mediated tumours in mouse models of Down's syndrome. *Nature* 2008;451:73-5.





# 9.

## **Promjene metabolizma i prehrana**

Matthias J. Gelb

(s njemačkog prevela Lidiya Dedić)

### **Povijesni podaci**

Dosada je mnogobrojnim istraživanjima potvrđeno da je metabolizam u osoba sa sindromom Down (SD) drugačiji nego u zdrave populacije. Aktivnost različitih metaboličkih enzima u oboljelih osoba istražuje se već od polovine prošlog stoljeća. Radovi o toj temi veoma su brojni. U tablici 9-1 navedeni su samo neki od njih.

Pojačana aktivnost nekih enzima uključenih u metabolizam pokazana je i na kulturama stanica triploidnim za kromosom 21 (tablica 9-2). Očito je da su ispitanici sa SD često u središtu pozornosti znanstvenih istraživanja usmjerenih na metabolizam.

### **Genetika**

Nakon otkrića slijeda nukleotida kromosoma 21 (11), postalo je jasno, i s molekuskog aspekta, da se u SD događa poremećaj i na metaboličkoj razini. Razine nekih metaboličkih enzima uvećane su za 40-50%. U tom je smislu nađena i povezanost npr. s cisteinurijom, Alzheimerovom bolešću i leukemijom.

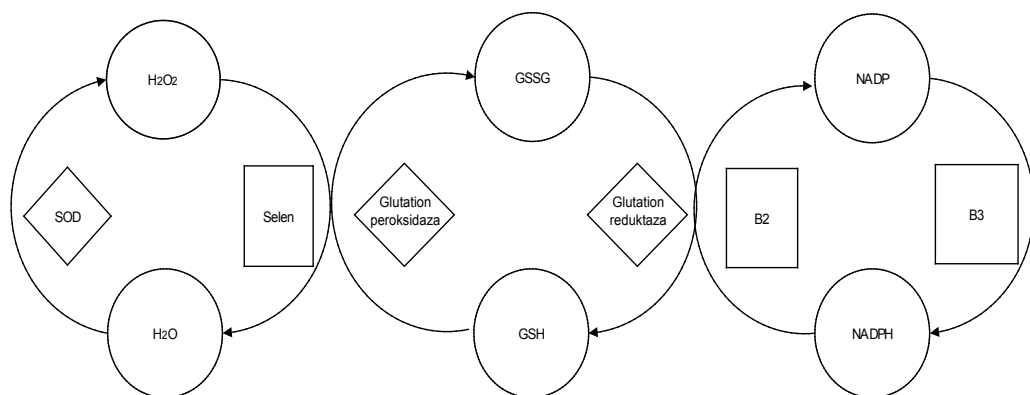
Tablica 9-1. Metabolički enzimi istraživani u osoba sa SD

Enzimi	Stanice	Autori
Alkalna fosfataza (AF)	Leukociti	Trubowitz S, Kirman D, Masek B, 1962. (1)
Kisela fosfataza (KF)	Leukociti	Sparkes RS, Baughan MA, 1969. (2)
Galaktoza-1-fosfat-uridil-transferaza (GALT)	Leukociti	Mellman WJ, Oski FA, Tedesco TA i sur., 1964. (3)
Glukoza-6-fosfat dehidrogenaza (G-6-PD)	Leukociti	Mellman WJ, Oski FA, Tedesco TA i sur., 1964. (3)
Laktična dehidrogenaza (LDH)	Eritrociti	Schwarzmeier JD, Rett A, Moser K i sur., 1973. (4)
Kolinesteraza (ChE)	Eritrociti	Schuppisser R, Joss E, Richterich R, 1967. (5)
Mn-superoksid-dismutaza (SOD)	Limfociti B	Baeteman MA, Baret A, Courtière A i sur., 1983. (6)
Cu-Zn-SOD		Mattei JF, Baeteman MA, Baret A i sur., 1982. (7)
Glutation-peroksidaza (GSHPx)		Anneren G, Bjorksten B, 1984. (8)

Tablica 9-2. Enzimi uključeni u metabolizam čija je pojačana aktivnost nađena u pokusima provedenim na kulturama stanica triploidnim za kromosom 21

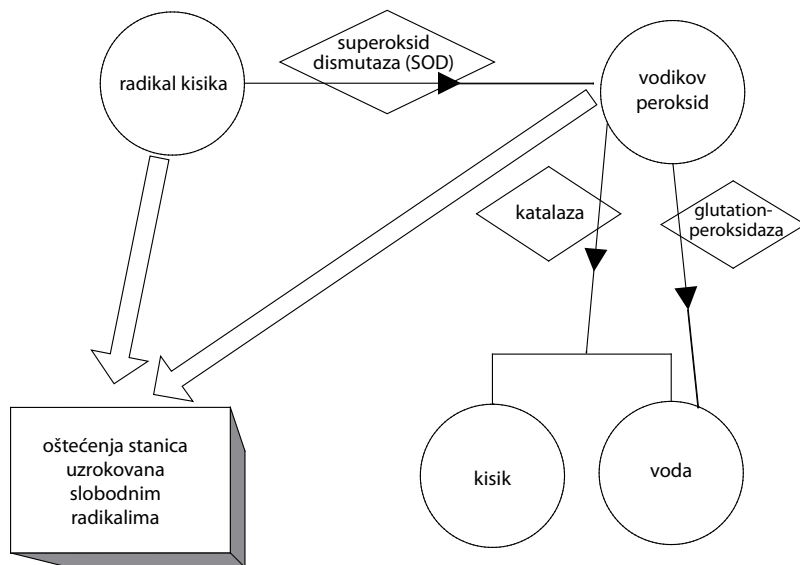
Enzim	Vrsta stanica	Udio trisomičnih/diploidnih stanica
Cistation- $\beta$ -sintaza	Limfociti	1,61/1
Interferon- $\alpha$ -veza	Fibroblasti	1,57/1
Fosfofruktokinaza	Eritrociti	1,47/1
Fosforibozil cinamid sintetaza	Fibroblasti	1,56/1
Superoksid dismutaza	Razna tkiva	1,52/1

Preuzeto iz literaturnih navoda brojeva 9 i 10.



Slika 9-1. Metabolički procesi

Dva su enzima u centru pozornosti istraživanja. To su SOD i CβS. Potonji je odgovoran za mnoge promjene u reakcijama metilacije DNA i RNA i izmjene tvari u neuronima. Povišena razina SOD povećava razinu vodikovog peroksida koji se, zbog enzima katalaze i glutation-peroksidaze, ne može kompenzirati. Višak vodikovog peroksida se u Fenton-reakciji (oksidacija) pretvara u hidroksilne radikale. Ovi slobodni radikali odgovorni su za mnogobrojne patološke reakcije u metabolizmu, jer oštećuju i uništavaju stanice. Takva oštećenja i gubici stanica odvijaju se prvenstveno u SŽS (slika 9-1).



Slika 9-2. Shema metabolizma u SŽS

Busciglio i Yankner objavili su 1995. godine članak o neurodegenerativnim procesima unutar mozga osoba oboljelih od SD (12). U *in vitro* uvjetima pokazano je kako je već u embrionalnom tkivu mozga smanjen broj neurona i njihova diferencijacija. Uzrok toga pripisuje se pojačanoj apoptozi neurona zbog pojačanog stvaranja slobodnih radikala, naročito slobodnih radikala kisika (engl. *reactive oxygen species* - ROS) i pojačane peroksidacije. Drugim riječima, to znači da je mreža neurona oštećena već *in utero*, što se u novorođenčadi očituje manjim opsegom glave. Pojačano stvaranje ROS u embrionalnom tkivu mozga autori su uspjeli dokinuti primjenom 'lovaca radikala', npr. vitaminom C. Temeljem tog pokazana je mogućnost liječenja *in vitro*.

### 9.1. Važni sastojci hrane bez energetske vrijednosti

Postoje mnogobrojna ispitivanja o značenju sastojaka hrane bez energetske vrijednosti na metabolizam i cjelokupno funkcioniranje organizma. U tekstu koji slijedi bit će, kao primjer, navedeni samo neki.

#### Folna kiselina

Folna kiselina važna je za rast i obnovu stanica, naročito živčanog sustava, jetre, stanica želučano-probavnog i krvotvornog sustava. Dnevne potrebe kreću se između 60-600 µg (ovisno o životnoj dobi). Najviše je sadrže namirnice poput jetre, mesa, zelenog lisnatog povrća, sira i krumpira. Nedostatak folne kiseline uzrokuje mentalni umor, nemir, napadaje straha, nesanicu, slabljenje koncentracije i pamćenja, i anemiju.

Djeca sa SD često imaju sniženu razinu folata u serumu, pa se smatra da je u njih metabolizam folata poremećen (13,14,15).

#### Kalcij

Kalcij ima značajnu ulogu u metabolizmu kosti i kvaliteti zubi. Važan je za prenošenje podražaja u živčanim stanicama i kontrakciju mišića. Dnevne potrebe kreću se između 400-1500 mg (ovisno o životnoj dobi). Najviše je prisutan u mlijeku i mliječnim proizvodima, zelenom lisnatom povrću, te u koštunjavom voću. Nedostatak kalcija izaziva slabost mišića i grčeve, smetnje u prenošenju podražaja,

razgradnju kosti te osteoporozu.

Metabolizam kalcija poremećen je u osoba sa SD. Stoga oboljela djeca imaju veće potrebe za kalcijem od preporučene dnevne količine (16,17).

## **Željezo**

Željezo je organizmu potrebno za stvaranje hemoglobina i mioglobina, a sudjeluje i u reakcijama metabolizma. Dnevne potrebe kreću se između 3-15 mg (ovisno o životnoj dobi). Uglavnom se nalazi u mesu i ribi, zelenom povrću, kruhu, proizvodima od cjelovitih žitarica, žumanjku. Nedostatak izaziva anemiju, brzu tjelesnu i mentalnu iscrpljenost i pospanost.

Osobe sa SD imaju značajno manju razinu željeza u eritrocitima i neutrofilima nego opća populacija (8,16).

## **Magnezij**

Magnezij sudjeluje u stvaranju kosti i zubi, utječe na kontrakciju mišića, zgrušavanje krvi, prijenos impulsa u živčanom sustavu, aktivnosti imunskog sustava te u opskrbi stanica kisikom. Dnevne potrebe kreću se između 300-400 mg. Prisutan je u koštunjavom voću, sojinom zrnu, ribi, mlijeku, cjelovitim žitaricama. Nedostatak izaziva poremećaje u radu mišića, vrtoglavicu, omamljenost, nemir, promjene krvožilnog sustava i srca.

U osoba sa SD razina je magnezija u eritrocitima i trombocitima snižena, ali ne i u neutrofilnim leukocitima (8,18).

## **Bakar**

Bakar sudjeluje u pigmentaciji kože i kose. Važan je u eritropoezi i raznim metaboličkim putovima te za pravilan rad imunskog sustava. Dnevne potrebe kreću se između 1,5-3,0 mg (ovisno o životnoj dobi). Bakar se nalazi u ribi, zelenom lisnatom povrću, koštunjavom voću, žitaricama. Nedostatak izaziva anemiju, slabljenje obrambenog sustava i iritaciju kože.

U osoba sa SD razina bakra povišena je u eritrocitima i trombocitima, ali ne i u serumu (8,19,20,21).

## Mangan

Mangan ima važnu ulogu u metabolizmu antioksidansa, detoksikaciji, obnovi stanica i u metabolizmu masti. Dnevne potrebe kreću se između 2-5 mg. Mangan se nalazi u povrću, ananasu, grahoricama, proizvodima od cjelovitih žitarica, kvascu. Nedostatak ovog elementa u tragovima stvara sklonost prema infekcijama, ali i smanjuje provodljivost živčanih podražaja.

Smanjena razina mangana u osoba sa SD nađena je u eritrocitima, trombocitima i kosi (8,22).

## Selen

Selen je važan za uklanjanje slobodnih radikala. Zajedno s vitaminom E štiti stanice i masti od oksidacije. Važan je u metabolizmu štitnjače. Izgleda da je važan i u obrani organizma od razvoja tumora. Dnevne potrebe kreću se između 5-70 µg (ovisno o životnoj dobi). Nalazi se u ribi i mesu, mliječnim proizvodima, kvascu i proizvodima od cjelovitih žitarica. Nedostatak selena stvara sklonost prema infekcijama, utječe na slabljenje vida, ali i na rad srca.

Osobe sa SD imaju nisku razinu selena u serumu (8,18,23,24). S obzirom da selen sudjeluje u pretvorbi T4 u T3 moguće je da bi pojačani unos selena hranom mogao imati pozitivan učinak na metabolizam štitnjače (25).

## Cink

Cink je važan za pravilno funkcioniranje imunosnog i endokrinološkog sustava, liječenje rana, rast i pravilno strukturiranje kože. Dnevne potrebe kreću se između 3-35 mg (ovisno o životnoj dobi). Cink se nalazi u ribi i mesu, morskim plodovima, grahu, proizvodima od cjelovitih žitarica, jajima. Nedostatak cinka uzrokuje promjene na koži, slabi zacjeljivanje rana i čini osobu podložnu infekcijama.

Razina cinka u serumu osoba sa SD je snižena (20,23,24,26,27). Nadomještanje cinka hranom pojačava sintezu DNA (28).

## Holin

Holin je preteča nastanka neurotransmitera acetilholina. Nedostatak holina uzrokuje smanjeno stvaranje acetilholina, što smanjuje učinkovitost pamćenja. Opažena je također i povezanost između smanjene razine acetilholina u mozgu i nastanka Alzheimerove bolesti.

Izgleda da je u osoba sa SD smanjena razina holin-acetiltransferaze u presinaptičkom dijelu neurona SŽS (29).

U jednog djeteta sa SD, koje je dvije i pol godine primalo fosfatidil-holin, opaženo je poboljšanje EEG-a (30).

## Cistein

Cistein je aminokiselina koja sadrži sumpor. U odraslih nastaje od esencijalne aminokiseline metionin. U dojenčadi je enzimski sustav još nezreo, tako da ovisi o vanjskoj opskrbi cisteinom. Cistein uvelike utječe na funkcionalnu aktivnost limfocita, tako da je, zajedno s glutationom, zadužen za citotoksičnu funkciju limfocita T.

Lejeune (31) je već 1992. godine uspio dokazati da je u osoba sa SD znatno povišena razina cisteina u serumu. U patohistološkim nalazima mozga osoba sa SD i Alzheimerovom bolešću nađene su povišene vrijednosti katepsina što je najvjerojatnije posljedica povišene razine cisteina (32).

## Dimetilglicin

Dimetilglicin (DMG) je preteča nastanka glicina, neuroinhibitorske aminokiseline. Razni pobornici ciljanog liječenja prehranom (engl. *targeted nutritional intervention* - TNI) zastupaju stajalište da DMG ima značajnu ulogu u razvoju govornih sposobnosti i u ponašanju bolesnika sa SD (33).

## Omega 6 masne kiseline

U organizmu su ove masne kiseline preteče nastanka tvari koje utječu na aktivnost imunskog sustava. Opaženo je da utječu na koncentraciju arahidonske kiseline u monocitima, limfocitima i drugim stanicama.



Koncentracija višestruko nezasićenih omega 6 masnih kiselina znatno je povišena u osoba sa SD (34).

### **Fenilalanin**

Fenilalanin je aminokiselina koja se u metabolizmu djelomično pretvara u aminokiselinu tirozin. Poznati poremećaj metabolizma je prirođena fenilketonurija, u koje je u pravilu poremećena aktivnost enzima fenilalanin-hidroksilaza, a rjeđe tetrahidrobiopterina.

U osoba sa SD dokazana je povišena razina fenilalanina (35,36).

### **Serin**

Serin je aminokiselina koja se sintetizira u bubrezima iz glicina i formaldehida. Taj se proces u odraslih osoba odvija u cijelosti pa unos aminokiseline hranom nije nužan. Unos hranom ove aminokiseline je važan, jer je semi-esencijalna.

U osoba sa SD, u odnosu na osobe s drugim sindromima čiji simptomi uključuju mentalnu retardaciju, nađena je snižena razina serina (31).

### **Superoksid-dismutaza**

SOD je enzim koji u metabolizmu, na staničnoj razini, katalizira dismutaciju superoksida (glavnog predstavnika ROS) u kisik i vodikov peroksid (OH), pa djeluje kao važan antioksidans, tj. dokida toksične učinke superoksida.

U osoba sa SD opažena je pojačana ekspresija gena koji kodira SOD 1 (jedan od tri postojeća SOD-enzima u organizmu čovjeka) za 50% (18,37).

### **Triptofan**

Triptofan je preteča nastanku neurotransmitera serotonina i početna molekula iz koje će konačno nastati melatonin. Shodno tome ima ulogu u psihičkom zdravlju, ali i u regulaciji spavanja i buđenja, te u procesu starenja.

U osoba sa SD postoje različite neobičnosti metabolizma triptofana (19,38). Nadomještanje premalih količina triptofana prehranom djeluje pozitivno na tonus mišića djece oboljele od SD (39).

## Vitamin A

Vitamin A potreban je organizmu za mnoštvo reakcija metabolizma, zbog čega ima značajnu ulogu u obnovi stanica, posebice stanica kože. Od velikog značaja je i za normalno funkcioniranje vida. Nadalje, važan je za zaštitu kože od vanjskih utjecaja i oštećenja UV zrakama. Dnevne potrebe kreću se između 0,8-1,5 mg. Vitamin A se prirodno nalazi u jetri, raznom povrću, jajima, tuni, Camembert siru, maslacu, marelicama. Nedostatak vitamina A izaziva smetnje vida, posebno tijekom sumraka i noću, smetnje sluha, smanjenu osjetljivost njuha, lomljive nokte, osipe kože, atrofiju žlijezda slinovnica, atrofiju epitela crijeva, hipokromnu anemiju, denticijske poremećaje, smetnje u razvoju cjevastih kostiju, poremećaja spermatogeneze, ali i učestalu podložnost infekcijama. Međutim, moguće je i prekomjerno doziranje vitaminom A, pri čemu se razlikuju dvije vrste intoksikacije: akutna i kronična. Akutna intoksikacija jednokratnim unosom više od jednog milijuna međunarodnih jedinica (engl. million internationa unit - MIO IU) izaziva glavobolju, povraćanje, vrtoglavicu i omamljenost. Kronična intoksikacija može izazvati alopeciju, hepatosplenomegaliju, toksičnu upalu jetre, hiperkalcemiju, ali također i ragade kutova usana, hiperostozu, simptome tlaka u mozgu i smetnje u razvoju.

U osoba sa SD razina vitamina A u serumu je snižena. Dodatak vitamina A prehrani djece oboljele od SD smanjio je sklonost prema razvoju infekcija (40).

## Vitamin B1

Ovaj vitamin je važan u metabolizmu ugljikohidrata. Bitan je za rad srca i živčanog sustava. Dnevne potrebe kreću se između 0,2-1,4 mg (ovisno o životnoj dobi). Nalazimo ga u mesu, ribi, peradi, povrću i pšeničnim klicama. Nedostatak vitamina uzrokuje iscrpljenost, slabost mišića, gubitak apetita, proljeve, razdražljivost i iritaciju kože.

U skupini od 90 djece oboljele od SD, u dobi do 16 godina, ustanovljen je minimalan nedostatak vitamina B1 u usporedbi sa zdravom djecom (41). Nadalje, ustanovljeno je da djeca sa SD imaju smanjenu potrebu za vitaminom B1 od dnevno preporučene količine (16).

## Vitamin B6

Vitamin B6 ima važnu ulogu u metabolizmu aminokiselina, stvaranju krvnih stanica, aktivnosti imunskog sustava te pri raspodjeli vode i natrija. Dnevne potrebe kreću se između 0,1 – 1,9 mg (ovisno o životnoj dobi). Vitamin B6 nalazi se u jetri, proizvodima od cjelovitih žitarica, pšeničnim klicama, ribi, bananama i grahoricama. Nedostatak ovog vitamina izaziva iritaciju kože, ispadanje kose, ragade kutova usana, slabljenje koncentracije, promjene raspoloženja, slabost mišića.

U dva je istraživanja opažen poremećaj metabolizma vitamina B6 u osoba sa SD (17,38). Nadalje, u kontroliranoj studiji s dvostruko slijepim pokusima, provedenoj tijekom tri godine, pokazano je da je nadomještanje vitamina B6 hranom korisno za normalizaciju moždanih funkcija u osoba sa SD (42).

## Vitamin B12

Vitamin B12 važan je za stvaranje stanica krvi, rast, metabolizam, preraspodjelu željeza, metabolizam kostiju, rad mišića i SŽS. Dnevne potrebe kreću se između 0,4-4,0 µg (ovisno o životnoj dobi). Vitamin B12 nalazi se u mesu, jajima, kvascu i ribi. Nedostatak ovog vitamina izaziva anemiju, oštećenja sluznice, pospanost, depresiju i probleme s vidom. Podaci o vitaminu B12 u osoba sa SD su proturječni. Hestens i suradnici (43) su ustanovili sniženu razinu vitamina B12 u oboljelih osoba, a David i suradnici to nisu uspjeli dokazati (13).

## Vitamin C

Vitamin C ima istaknutu ulogu u obrani od infekcija. Ima važnu ulogu u preraspodjeli željeza i staničnom disanju. Dnevne potrebe kreću se između 50-150 mg (ovisno o životnoj dobi). Nalazi se u crvenom ribizlu, svježem voću, povrću, soji i krumpiru. Manjak vitamina C izaziva iscrpljenost, slabljenje koncentracije i nesanicu. U ekstremnom slučaju nastaje klinička slika skorbuta.

Mnoga djeca sa SD pate od manjka vitamina C, uglavnom zbog loših prehrambenih navika (44), što je naročito izraženo u djece koja su smještena u institucijama (16).

## Vitamin D

Vitamin D sudjeluje u metabolizmu kosti i zubiju, međutim, uvelike utječe i na rad mišića i živaca te na imunosti sustav. Dnevne potrebe kreću se između 200 – 800 IU (ovisno o životnoj dobi). Vitamin D nalazi se u jajima, jetri, morskoj ribi, mliječnim proizvodima. Nedostatak ovog vitamina u djece može izazvati rahitis, oštećenja zglobova, gubitak zubi, ali i smetnje u živčanom sustavu te slabost mišića. Nedostatak vitamina D u dječjoj, mladenačkoj i odrasloj dobi povećava mogućnost nastanka osteoporoze tijekom daljnjeg života.

U osoba sa SD razina vitamina D u serumu je snižena u odnosu na zdravu populaciju (45). Djelomično objašnjenje ove pojave je smanjeni unos vitamina prehranom (21). Međutim, očigledno je da postoji još neki razlog, jer su snižene razine vitamina D opažene i u oboljelih osoba koje su se izlagale sunčevom svjetlu potrebnom za pretvorbu provitamina u zreli oblik vitamina D (45).

## Vitamin E

Osnovna funkcija ovog vitamina je zaštita organizma/stanica od štetnog djelovanja slobodnih radikala. Sprječava starenje i razvitak tumora. Nadalje, utječe na strukturu krvnih žila, spolne organe, snagu mišića i izdržljivost. Dnevne potrebe kreću se između 3-17 mg (ovisno o životnoj dobi). Vitamin E se nalazi u biljnim uljima, sjemenju, koštunjavom voću, žitaricama i žumanjku. Nedostatak izaziva pospanost, starenje kože, neplodnost i pojačanu razdražljivost.

Djeca sa SD, u usporedbi sa zdravom djecom, imaju znatno sniženu razinu vitamina E u serumu (46). Slično je opaženo i u osoba oboljelih od drugih oblika demencije (19).

Lista vitamina, elemenata u tragovima, aminokiselina, enzima itd., znatno je duža od upravo opisane. To ukazuje na potrebu promatranja SD kao veoma složenog poremećaja metabolizma, kojeg, po mogućnosti, treba pokušati umanjiti ciljanom prehranom.

## 9.2. Ciljano liječenje prehranom

Znanstvena istraživanja liječenja poremećaja metabolizma u osoba sa SD prehranom veoma su oskudna, iako su se već 40.-ih godina prošlog stoljeća radili pokušaji u kojima se prehranom pokušavalo ublažiti metaboličke simptome bolesti. Ova i daljnja istraživanja rezultirala su preporukom primjene prehrane bez željeza i L-glutamina (47,48,49,50).

Glavni problem ublažavanja metaboličkih poremećaja u SD modificiranjem prehrane je nepostojanje opsežnih, kontroliranih studija.

Temeljem ranije navedenog, SD se očituje složenim poremećajem metabolizma. Kako se oni očituju klinički? Slijedi nekoliko primjera.

### *Imunosni problemi*

1. Niska razina IgA
2. Smanjen broj bijelih krvnih stanica
3. Smanjen broj limfocita T

### *Rast / razvoj*

- Osobe sa SD rastu sporije i niže su rastom od opće populacije.

### *Metabolizam lipoproteina*

- Povišene vrijednosti kolesterola i smanjena koncentracija omega 3 i omega 6 masnih kiselina. Negativan utjecaj odnosa između lipoproteina visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins* - HDL) i lipoproteina niske gustoće (engl. *low density lipoproteins* - LDL) izaziva povišen rizik za oboljenja krvožilnog sustava.

### *Alzheimerova bolest*

Osobe sa SD imaju povišen rizik za razvoj Alzheimerove bolesti i promjena na mozgu koje sličje Alzheimerovoj bolesti. Čak 40% oboljelih osoba iznad 40 godina oboljeva od Alzheimerove bolesti.

Ciljanim liječenjem prehranom i dodacima prehrani pokušava se popraviti poremećaje metabolizma. Treba ih primjenjivati zajedno s već dokazanim medicinskim postupcima.

Ambulantu, koju vodi autor ovog članka, svake godine posjećuje velik broj oboljelih osoba, i njihovih pratitelja koji pokazuju velik interes za TNI. Razlozi koji ih potiču na to su različiti. Međutim, bitno je objasniti oboljeloj osobi i njenom pratitelju da TNI *ne* nadomješta bilo koji oblik klasičnog liječenja i da oboljele osobe *neće* izgubiti specifična obilježja bolesti. TNI se provodi kao *dodatni* oblik liječenja tj. ublažavanja simptoma koji karakteriziraju SD.

*Objašnjenje značenja TNI autor članka i njegovi suradnici započinju:*

1. razjašnjavanjem razloga (motiva) zbog kojih oboljela osoba i njezin pratitelj žele primjenu TNI;
2. fizikalnim pregledom oboljele osobe;
3. prikupljanjem anamneze bolesti;
4. prikupljanjem anamneze načina prehrane oboljele osobe.

*Slijede laboratorijske pretrage prema preporuci Evropskog udruženja za SD (engl. European Down Syndrome Association - EDSA):*

- kompletna krvna slika, Na, K, Ca, Mg, Fe, Se, urea, kreatinin, glukoza u krvi (GUK), kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi, jetrene probe, bilirubin, T3, T4, TSH, antitireoidna protutijela, transferin, feritin, vitamin A, D i E, ukupni proteini (UP), elektroforeza proteina (EFP), endomizijska protutijela, glijadinska protutitijela, tkivne transglutaminaze (analiza likvora), IgA (ako je dijete na glutenskoj prehrani), homocistein, prema potrebi vitamin H, vitamini grupe B, i karnitin u serumu.

Tek nakon ovih analiza i obrade svih dobivenih podataka određuje se vrsta TNI prilagođena svakoj pojedinačnoj oboljeloj osobi i njezino doziranje (tzv. individualno usklađeno doziranje).

Nakon tromjesečnog provedenog liječenja (test razdoblja) radi se sljedeće:

1. od oboljele osobe i njezinog pratitelja prikupljaju se anamnestički podaci o prehrani tijekom liječenja;
2. provode se laboratorijske pretrage prema preporuci EDSA;
3. ukoliko ne postoji poboljšanje izmjerenih parametara preporučuje se i dalje TNI te kontrola jedanput godišnje.

Ovakav pristup TNI osigurava terapijsku sigurnost oboljelim osobama. Davanje dodatka «naslijepo», tj. bez prethodnog dogovora s liječnikom ili bez odgovarajućih laboratorijskih pretraga (što se nažalost često događa) etički je ne-

odgovorno. Važno je naglasiti da prekomjerno uzimanje preparata može prouzročiti velike probleme.

*Koji empirijski podaci stoje na raspolaganju?*

U početnoj fazi TNI ispituju se roditelji o oboljelom djetetu u redovitim vremenskim razmacima, najprije mjesečno, zatim polugodišnje. Tablica (9-3) koja slijedi prikazuje rezultate jedne takve analize pri čemu treba imati na umu da je procjena roditelja vrlo subjektivna pa se ne može isključiti placebo-činak. Osim toga, kako je TNI vremenski i financijski zahtjevn, moguć je roditeljski subjektivni doživljaj da liječenje uspijeva.

Međutim, postoje i mnogo objektivniji kriteriji koji ukazuju na moguće djelovanje TNI (tablica 9-4). Opaženo je kako su se posjete liječnicima, zbog lakših ili težih infekcija, smanjile u usporedbi s oboljelim osobama koje nisu primale TNI. Smanjena je, također, i pojavnost bolesti koje su izlječive antibioticima.

Tablica 9-3. Utjecaj TNI na različite parametre u oboljele djece

Parametri	Pogoršano	Nepromijenjeno	Bolje
Ponašanje pri uspavlivanju		52	26
Neprekinut san	3	48	27
Apetit	3	56	19
Probava	3	39	36
Učestalost bolesti		39	39
Trajanje bolesti		63	15
Težina bolesti		70	8
Koordinacija		31	27
Suradnja	1	31	48
Uravnoteženost	1	56	21
Aktivnost		39	39
Nemir	2	73	3
Motorika		46	32
Govor		52	26

\*ispitano na 78 oboljele djece

Tablica 9-4. Kriteriji praćenja djelovanja TNI

Parametri	Intra-individualne promjene u oboljelih liječenih TNI (%)	Promjene u usporedbi s kontrolnom skupinom (%)
Posjete liječniku zbog infekcije	42,1	39,4
Smanjenje oboljenja izlječivih antibioticima	31,5	36,8

U osoba liječenih TNI-om opaženo je i povećanje brzine rasta i razvoja (u 52,6%), a u odnosu na osobe koje nisu liječene s TNI (13,1%). Zasada je još nepoznato utječe li povećanje brzine rasta i razvoja i na konačnu visinu oboljelih osoba.

Nadalje, u stvarnoj procjeni učinkovitosti TNI pomažu i laboratorijske analize (tablica 9-5).

### Nuspojave

O nuspojavama TNI ne postoje podaci u literaturi. Temeljem bogatog dugogodišnjeg iskustva autor članka i njegovi suradnici opazili su sljedeće nuspojave:

- 2 bolesnika s nesanicom;
- 3 bolesnika sa smetnjama u prehrani;
- 4 bolesnika s rješivim probavnim smetnjama;
- 10 bolesnika s povećanim nemirom i afektivnim krizama.

Sve nuspojave zabilježene pri samom početku TNI bile su prolazne naravi, pa TNI nije prekinuto.

### Zaključak

TNI je zanimljiv način pozitivnog utjecaja na zdravlje i razvoj bolesnika sa SD. Pod ustvrđenim uvjetima, tj. uz suradnju s ordinirajućim liječnikom i neophodnim kontrolama, postupak TNI je siguran i ne predstavlja nikakvu opasnost za oboljelu osobu. Sve više roditelja koristi dodatke prehrani bez konzultacije s liječnicima ili bez laboratorijskih kontrola. Broj takvih roditelja stalno se povećava.



Nužno je započeti znanstveno podržane studije kako bi se ova komplementarna metoda uključila u nadzor bolesnika sa SD.

Tablica 9-5. Učinak TNI na neke laboratorijske parametre

Parametar/vrijednosti	Kontrolna skupina (80)	TNI skupina (38)	Normalne vrijednosti
Homocistein	13,5 (7,2-21)	8,9 (5,4-14,5)	<9
Ig A	52 (32-211)	180 (80-352)	70-400
Kolesterol	162 (98-265)	155 (102-232)	<200
HDL	38 (23-76)	48 (33-95)	>35
LDL	98 (76-164)	85 (54-143)	<155
Selen	32 (28-72)	81 (61-91)	53-105
Vitamin A	0,3 (0,1-2,0)	0,9 (0,3-1,5)	0,2-1,2
Vitamin E	4,2 (0,2-22)	8 (2,5-16)	3,0-14

## Literatura

1. Trubowitz S, Kirman D, Masek B. The leucocyte alkaline phosphatase in mongolism. *Lancet* 1962;2:486-7.
2. Sparkes RS, Baughan MA. Blood cell enzymes in translocation Down's syndrome. *Am J Hum Genet* 1969;21:430-9.
3. Mellman WJ, Oski FA, Tedesco TA, Maciera-Coelho A, Harris H. Leucocyte enzymes in Down's syndrome. *Lancet* 1964;2:674-5.
4. Schwarzmeier JD, Rett A, Moser K, Andrlé M. Erythrocyte enzymes and substrates in children with Down's syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 1973;85:33-5.
5. Schuppisser R, Joss E, Richterich R. Enzymes in trisomy-21 (mongolism). *Schweiz Med Wochenschr* 1967;97:1540-2.
6. Baeteman MA, Baret A, Courtière A, Rebuffel P, Mattei JF. Immunoreactive Cu-SOD and Mn-SOD in lymphocytes sub-populations from normal and trisomy 21 subjects according to age. *Life Sci* 1983;32:895-902.
7. Mattei JF, Baeteman MA, Baret A, Ardisson JP, Rebuffel P, Giraud F. Erythrocyte superoxide dismutase and redox enzymes in trisomy 21. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:589-91.

8. Anneren G, Bjorksten B. Low superoxyde levels in blood phagocytic cells in Down's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:345-8.
9. Epstein CJ, ur. *The neurobiology of Down syndrome*. New York: Raven Press;1986.
10. Pueschel SM, ur. *New perspectives on Down syndrome*. Baltimore-London: Paul H. Brooke; 1984.
11. [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml).
12. Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature* 1995;378:776-9.
13. David O, Fiorucci GC, Tosi MT i sur. Hematological studies in children with Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* 1996;13:271-5.
14. Ibarra B, Rivas F, Medina C i sur. Hematological and biochemical studies in children with Down syndrome. *Ann Genet* 1990;33:84-7.
15. Wachtel TJ, Pueschel SM. Macrocytosis in Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1991;95:417-20.
16. Chad K, Jobling A, Frail H. Metabolic rate: a factor in developing obesity in children with Down syndrome? *Am J Ment Retard* 1990;95:228-35.
17. McCoy EE, Sneddon JM. Decreased calcium content and 45CA2+ uptake in Down's syndrome blood platelets. *Pediatr Res* 1984;18:914-6.
18. Monteiro CP, Varela A, Pinto M i sur. Effects of an aerobic training on magnesium, trace elements and antioxidant systems in Down syndrome population. *Magnes Res* 1997;10:65-71.
19. Werbach M. Down syndrome. U: *Textbook of Nutritional Medicine*. Tarzana (CA): Third-Line Press;1999. str. 340-8.
20. Kadrabova J, Madaric A, Sustrova M, Ginter E. Changed serum trace element profile in Down's syndrome. *Biol Trace Elem Res* 1996;54:201-6.
21. Molteno C, Smit I, Mills J, Huskisson J. Nutritional status of patients in a long-stay hospital for people with mental handicap. *S Afr Med J* 2000;90:1135-40.
22. Barlow PJ, Sylvester PE, Dickerson JW. Hair trace metal levels in Down syndrome patients. *J Ment Defic Res* 1981;25:161-8.
23. Anneren G, Magnusson CG, Nordvall SL. Increase in serum concentrations of IgG2 and IgG4 by selenium supplementation in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1990;65:1353-5.
24. Hamilton K. Down's syndrome: selenium supplementation and trace elements. *CP Currents* 1994;4:46.
25. Kralik A, Eder K, Kirchgessner M. Influence of zinc and selenium deficiency on parameters relating to thyroid hormone metabolism. *Horm Metab Res* 1996;28:223- 6.

26. Purice M, Maximilan C, Dumitriu I, Ioan D. Zinc and copper in plasma and erythrocytes of Down's syndrome children. *Endocrinologie* 1988;26:113-7.
27. Sherman AR. Zinc, copper and iron nutriture and immunity. *J Nutr* 1992;122 Suppl 3:604-9.
28. Stabile A, Pesaresi MA, Stabile AM i sur. Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome: a long-term follow-up of oral zinc supplementation. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;58:207-16.
29. Perry EK, Perry RH, Smith CJ i sur. Cholinergic receptors in cognitive disorders. *Can J Neurol Sci* 1986;13 Suppl 4:521-7.
30. Cantor DS, Thatcher RW, Ozand P, Kumin L, Rothschild J. A report on phosphatidylcholine therapy in a Down syndrome child. *Psychol Rep* 1986;58:207-17.
31. Lejeune J, Rethore MO, De Blois MC i sur. Amino acids and trisomy 21. *Ann Genet* 1992;35:8-13.
32. Lemere CA, Munger JS, Shi GP i sur. The lysosomal cysteine protease, cathepsin S, is increased in Alzheimer's disease and Down syndrome brain. An immunocytochemical study. *Am J Pathol* 1995;146:848-60.
33. Warner FJ. Nutrition and Down syndrome. Third Annual Convention of the California State Naturopathic Medical Association (CSNMA), Buena Park, February 11, 2001.
34. Hamilton K. Down's syndrome. U: Clinical Pearls in nutrition and preventative medicine. Sacramento: IT Services; 1998. str. 204.
35. Watkins SE, Thomas DE, Clifford M i sur. Plasma amino acids in patients with senile dementia and in subjects with Down's syndrome at an age vulnerable to Alzheimer's changes. *J Ment Defic Res* 1989;33:159-66.
36. Shaposhnikov AM, Khal'chitskii SE, Shvarts EI. Disorders of phenylalanine and tyrosine metabolism in Down's syndrome. *Vopr Med Khim* 1979;25:15-9.
37. Abdallah SM, Samman S. The effect of increasing dietary zinc on the activity of superoxide and dismutase and zinc concentrations in healthy female subjects. *Eur J Clin Nutr* 1993;47:327-32.
38. Tu JB, Zellweger H. Blood serotonin deficiency in Down's syndrome. *Lancet* 1965;2:715-6.
39. Airaksinen EM. Tryptophan treatment of infants with Down syndrome. *Ann Clin Res* 1974;6:33-9.
40. Palmer S. Influence of vitamin A nutriture on the immune response: findings in children with Down's syndrome. *Int J Vitam Nutr Res* 1978;48:188-216.
41. Schmid F, Christeller S, Rehm W. Untersuchungen zum Status von Vitamin B1, B2 und B6 beim Down Syndrom. *MMW Fortschr Med* 1975;93:1170-2.

42. Frager J, Barnet A, Weiss I, Coleman M. A double blind study of vitamin B6 in Down's syndrome infants. *J Ment Defic Res* 1985;29:241-6.
43. Hestnes A, Stovner LJ, Husøy O i sur. Hormonal and biochemical disturbances in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1991;35:179-93.
44. Colombo MI, Girdardo E, Incarbone E, Conti R, Ricci BM, Maina D. Vitamin C in children with trisomy 21. *Minerva Pediatr* 1989;41:189-92.
45. Center J, Beange H, McElduff A. People with mental retardation have an increased prevalence of osteoporosis: a population study. *Am J Ment Retard* 1998;103:19-28.
46. Cenzig M, Seven M. Vitamin and mineral status in Down syndrome. *Trace Elem Elec* 2000;17:156-60.
47. Leichtman L. Down syndrome and targeted nutritional intervention. Can it help? *Tuesday Child Magazine* 1998;12:31-3.
48. Gelb M. TNI-Erfahrungen aus einer Kinderarztpraxis. *Leben mit Down Syndrom*. 2000;33:34-5.
49. Gelb M. TNI and physical exercise. TNI-Conference, New Orleans, 2003.
50. Gelb M. Targeted nutritional intervention-real or wishful thinking? *International Down Syndrome Congress*, Singapur, 2004.



# 10.

## Prenatalna dijagnostika

Deni Karelović

### 10.1. Uvod

Sindrom Downov (SD) najčešća je kromosomopatija i uzrok mentalne retardacije među živorođenima. Učestalost je oko 1:700 živorođenih obaju spolova, a raste s dobi majke. Učestalost bi bila značajno veća, no 8-29% trudnoća s trisomijom 21 spontano se pobrači ili plod intrauterino umre, a sve češće se antenatalno prepoznaju i elektivno pobrači. Slobodna trisomija 21, koja nastaje kao posljedica nerazdvajanja kromosoma tijekom oogeneze, prisutna je u 95%, u 4% je translokacijski tip trisomije, koja nastaje kao posljedica Robertsonove translokacije, a u 1% može biti posljedica mozaicizma (1,2).

Na SD se pri porodu posumnja na temelju kliničke slike (3).

SD se javlja u 97% *de novo* u obiteljima bez prethodno opterećene anamneze za SD ili drugu aneuploidiju. U populaciji od 5% majki iznad 35 godina rizik pojavljivanja SD je 1:650 (4) do 1:800 (5). Učestalost u Hrvatskoj je 1:770 (6).

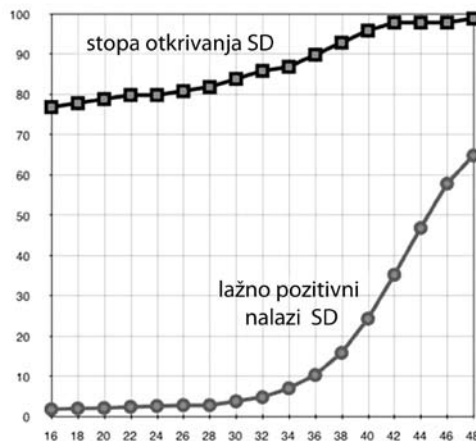
Opstetričar mora čim prije posumnjati na SD neinvazivnim probiranjem, a to je moguće već od 11. tjedna trudnoće na osnovu ultrazvučnih nalaza i biokemijskih testova. Konačna dijagnoza postavlja se uvidom u kariogram ploda i to invazivnom dijagnostikom: biopsijom korionskih resica (10.–13. tjedna trudnoće), amniocentezom (15.–20. tjedan trudnoće) ili kordocentezom (nakon 18. tjedna trudnoće). Prema zakonu RH prekid trudnoće je, pri dokazanoj trisomiji, dozvoljen do 22. tjedna gestacije (eugenička indikacija) uz potpisani zahtjev trudnice.

Kariotipizacija ploda rutinski se preporučuje svim trudnicama iznad 35 godina, a materijal se najčešće dobiva ranom amniocentezom a rjeđe aspiracijom korionskih resica. Time se pojavio biološko-statistički paradoks pa trudnice ispod 35 godina češće

rađaju djecu s kromosomopatijom. Zbog toga je stajalište struke kako se svim ženama treba ponuditi probir prije 20. tjedna, što je i službena preporuka Američkog udruženja opstetričara i ginekologa (engl. *American College of Obstetricians and Gynecologist* - ACOG) objavljena 2007. godine (7). Trudnicu treba, nakon informiranja, pitati za pristanak na prenatalni probir. Ti testovi nemaju smisla, ako se na pozitivan nalaz, koji može biti lažni, ne nastavi s invazivnom dijagnostikom koja sa sobom nosi moguće komplikacije od 0,5-1%.

### 10.1.1. Utjecaj dobi trudnice na pojavu trisomije 21

Povezanost između dobi trudnice i pojave aneuploidije prvi put se spominje još 1909. g. (8), a 70-ih i 80-ih objavljen je niz studija o rizicima javljanja SD ovisno o dobi trudnice (9,10). Tako npr. žena u dobi od 30 godina ima rizik za rađanje djeteta sa SD 1:930, dok je u dobi od 40 godina taj rizik 1:100. Prije uvođenja biokemijskog testa probiralo se isključivo na osnovu dobi trudnice. Stoga se svakoj trudnici iznad 35 godina indicirala neka od invazivnih metoda prenatalne dijagnostike. Stopa otkrivanja, ovakvim načinom probira, iznosila je samo 30%, a veliki broj euploidnih fetusa bio je nepotrebno izložen rizicima invazivne dijagnostike. Učinjen je veliki napor, tijekom proteklih dvadesetak godina, u otkrivanju bezopasnijih i učinkovitijih načina probira. Ipak, i danas broj lažno pozitivnih nalaza značajno raste s dobi pa se starije žene nerijetko podvrgavaju invazivnoj dijagnostici (slika 10-1) (11).



Slika 10-1. Odnos dobi trudnice sa stopom otkrivanja SD i lažno pozitivnim nalazima

## 10.2. Neinvazivne metode probira za SD

Opisani su brojni UZV biljezi trisomije 21 (tablica 10-1), biokemijski biljezi, a dob žene i dalje predstavlja važan predisponirajući čimbenik.

### 10.2.1. Metode probira u prvom tromjesečju

#### 10.2.1.1. Biokemijske metode probira u prvom tromjesečju

Serumski biljezi prvog tromjesečja su slobodna  $\beta$ -podjedinica humanog korionskog gonadotropina (slobodni  $\beta$ -hCG) (12,13) i uz trudnoću vezani PAPP-A (13,14).

Tablica 10-1. UZV biljezi trisomije 21 u odnosu na tromjesečje trudnoće

---

Prvo tromjesečje:

---

Zadebljanje nuhalnog nabora  
Odsustvo nosne kosti  
Reverzni protok u duktus venozusu

---

Drugo tromjesečje:

---

Neimuni fetalni hidrops  
Cistični higrom vrata  
Hiperehogeno crijevo  
Duodenalna atrezija  
Pijelektazija  
Ciste koroidnog pleksusa  
Kratki femur / humerus  
Klinodaktilija distalne falange petog prsta ruke  
Brahicefalija fetalne glave  
Atrijsko–ventrikulski septumski defekt

---

Razina slobodnog  $\beta$ -hCG dva puta je viša, a PAPP-A je 2,5 puta niža u trudnoći sa SD nego pri urednoj (15). Kako slobodni  $\beta$ -hCG nije značajno povišen do 12. tjedna, a određivanje PAPP-A gubi svoju vrijednost iza 13. tjedna, u bioke-



mijskom probiru prvog tromjesečja važna je točna procjena gestacije i vremena za uzimanje uzorka seruma (16). Mjerenjem PAPP-A, uz uvažavanje i dobi trudnice, moguće je otkriti 52% SD uz 5% lažno pozitivnih nalaza (17). Vrijednostima slobodnog  $\beta$ -hCG uspoređenim s dobi trudnice moguće je otkriti 42% pozitivnih uz 5% lažno pozitivnih nalaza (18). Kombiniranjem vrijednosti slobodnog  $\beta$ -hCG i PAPP-A, uz uvažavanje dobi trudnice, stopa otkrivanja iznosi 63% uz 5% lažno pozitivnih nalaza (16).

### 10.2.1.2. Ultrazvučne metode probira u prvom tromjesečju

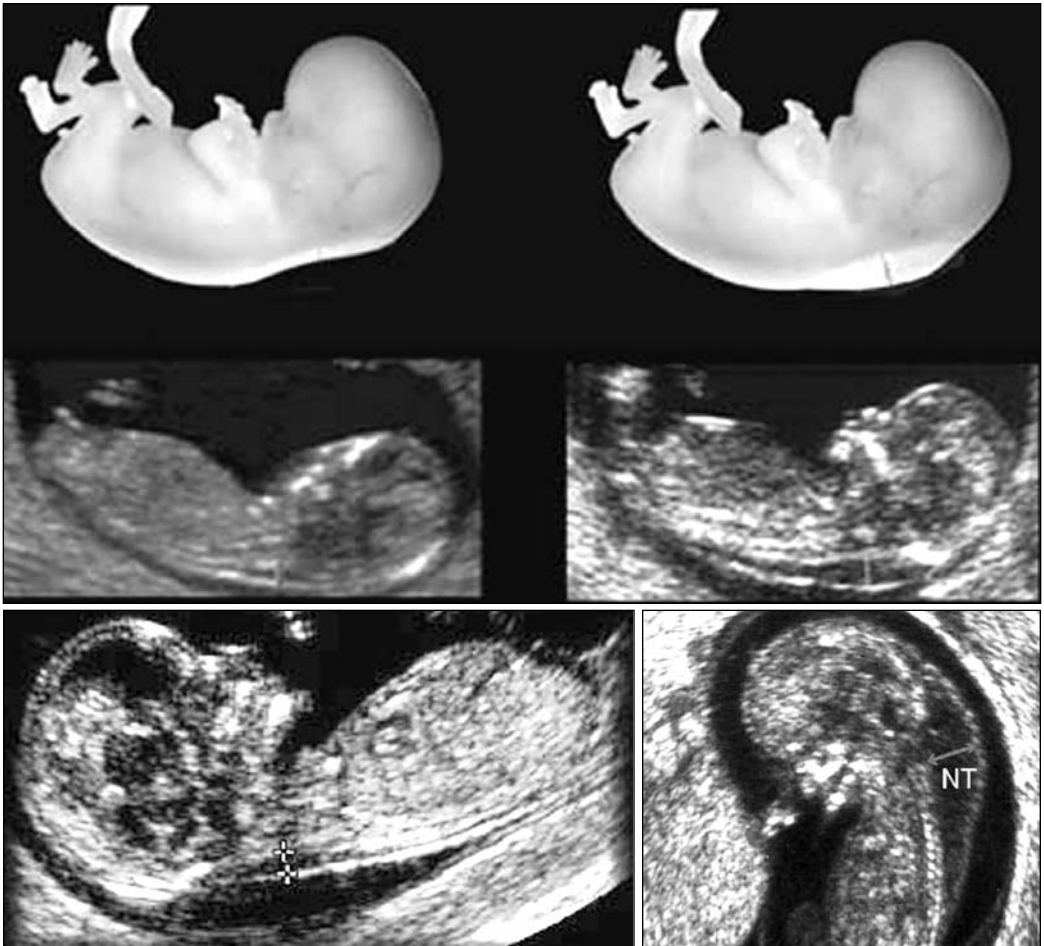
#### 10.2.1.2.1. Nuhalni nabor (NN)

Nuhalni nabor (engl. *nuchal fold*), nuhalno zadebljanje (engl. *nuchal thickness*) ili nuhalno prosvjetljenje (engl. *nuchal translucency - NT*) nagomilavanje je tekućine u potkožnom tkivu nuhalnog područja što se ultrazvučno prepoznaje kao hipoehogeno područje smješteno u medijalnoj liniji vrata, između kože i kralješnice (slika 10-2).

Patofiziološki, najčešće je riječ o poremećaju drenaže limfne tekućine, ali uzrok može biti i kongestija zbog prirodene srčane greške, neki hematološki poremećaj i sl. (18). NN je najvažniji ultrazvučni biljeg prvog tromjesečja, izmjeren u sagitalnoj ravnini između 10. i 13. tjedna gestacije (19,20). Povišena vrijednost NN tijekom prvog tromjesečja u 40-50% povezana je s trisomijama i to najčešće s trisomijom 21. NN se tijekom prvog tromjesečja može naći i u kromosomski normalnih fetusa, kao što i nestanak NN tijekom drugog tromjesečja nije pokazatelj normalnog kromosomskog statusa (21). Granična je vrijednost za kasno prvo tromjesečje, prema većini autora,  $\geq 3$  mm (22-24). Prve studije o NN bile su retrospektivne, na malim uzorcima, visoko rizičnoj populaciji, s nejasno definiranim kriterijima mjerenja i nejednakom graničnom vrijednosti, a stopa otkrivanja iznosila je 46-62%. Rezultati 30 studija, publiciranih od 1966. do 2003. g., o mjerenjima NN u općoj populaciji, iznose podatak o stopi otkrivanja od 29-100%. Kad bi se ujedinili podaci svih studija stopa otkrivanja iznosila bi 77% uz 5% lažno pozitivnih nalaza (25), što potvrđuju i brojni drugi radovi (26,27). Kako je mjerenje NN izuzetno osjetljivo, jer milimetri čine veliku razliku, kriteriji za procjenu debljine NN strogo su standardizirani u Studiji evaluacije rizika prvog i drugog tromjesečja (engl. *First and Second Trimester Evaluation of Risk - FASTER*), te podrazumijevaju sljedeće:

- Osposobljenog ultrasoničara za mjerenje NN;
- Transabdominalni ili transvaginalni pristup o čemu odlučuje ultrasoničar ovisno o habitusu trudnice, poziciji fetusa i gestaciji;

- Trajanje gestacije mora biti između 10. i 13.<sup>+6</sup> tjedna, a udaljenost tjeme - trtica (engl. Crown Rump Length - CRL) 36-80 mm;
- Mjeri se u sagitalnom presjeku u medijalnoj ravnini;
- Fetalni vrat treba biti u neutralnom položaju, jer defleksija ili fleksija smanjuju vrijednost;
- Fetus treba zauzimati 75% ekrana;
- Mora se prikazati fetus tako da se razlikuje amnion od fetalne kože ispod njega;
- Biljezi se postavljaju na unutrašnje rubove (engl. inner bord - NN);
- Biljezi se postavljaju perpendikularno na uzdužnu osovinu fetusa;
- Trebaju se izvesti barem tri uzastopna mjerenja, a bilježi se najviša vrijednost;
- Ako se ne može izmjeriti NN tijekom 20 minuta, mjerenje se proglašava nemogućim (28).



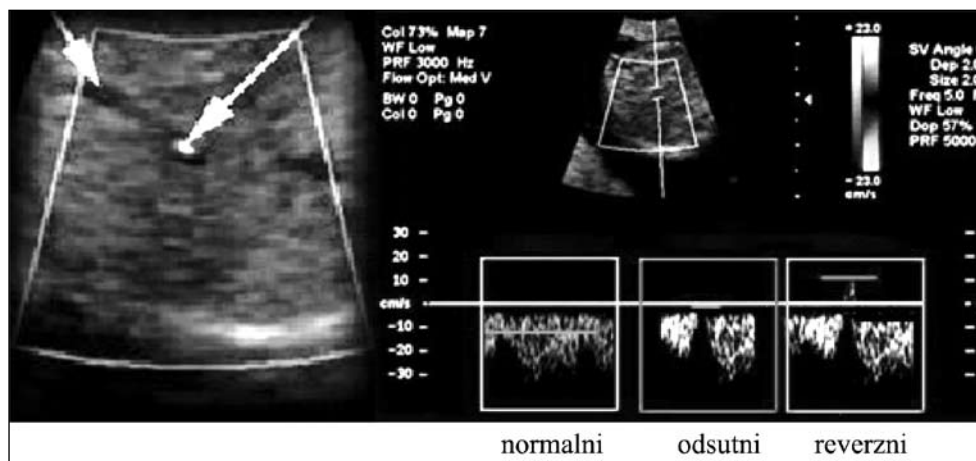
*Slika 10-2. Nuhalni nabor, nuhalno prosvjetljenje*

Mjerenje NN značajno ovisi o ultrasoničaru (29). Najbolje je tumačiti veličinu zadebljanja prema udaljenosti tjeme - trtica, a ne prema gestacijskoj dobi, jer se uzima u obzir normalna biološka varijacija veličine embrija, a isključuje mogućnost pogreške zbog amenoreje ili pogrešno procijenjene gestacijske dobi (21).

#### 10.2.1.2.2. Protok u duktus venozusu

Brojne studije navode povezanost protoka u duktus venozusu (DV) i kromosopatija, što nastaje kada se doplerskim mjerenjem, umjesto bifazičnog pulsatilnog vala, pronađe unatražni protok (slika 10-3). Protok kroz DV doplerom prikazuje se kao karakteristična krivulja, gdje prvi val predstavlja sistolu desnog ventrikula, drugi dijastolu ventrikula, a treći sistolu desnog atrija.

Unatražni protok ili izostanak dijastoličkog protoka predstavljaju patološki nalaz koji se nalazi u aneuploidnih fetusa u 59-93%, a u kromosomski normalnih u 3-21%. DV, čija širina iznosi 0,5-2 mm, prikazuje se u poprečnom presjeku fetalnog abdomena, u visini želuca (30,31,32,33,34).



Slika 10-3. Protok u DV

#### 10.2.1.2.3. Nosna kost

Odsustvo nosne kosti u prvom tromjesečju (11. – 14. tjedna) povezuje se s povećanim rizikom za SD (slika 10-4). Nosna kost nedostaje u 70% plodova sa SD (35), a Cicero i suradnici navode kako bi se istodobnim mjerenjem s NN postigla stopa otkrivanja od 85% uz 1% lažno pozitivnih nalaza (36).



*Slika 10-4. Nosna kost*

### 10.2.1.3. Kombinirani test probira

Kombiniranjem vrijednosti slobodnog  $\beta$ -hCG i PAPP-A u serumu i NN mogućnost otkrivanja raste na zavidnih 85% uz 5% lažno pozitivnih nalaza (11,29,37). Osjetljivosti metoda probira navedene su u tablici 10-2.

## 10.2.2. Metode probira u drugom tromjesečju

### 10.2.2.1. Biokemijske metode probira u drugom tromjesečju

Početak osamdesetih godina prvi put se spominju biokemijski serumski markeri i njihova povezanost s aneuploidijama. Povezanost snižene vrijednosti  $\alpha$ -fetoproteina (AFP) i SD prvi put se navodi 1984. godine (38), a tri godine kasnije povezanost snižene razine uE i povišene razine hCG (39,40). Wald i suradnici 1988. godine preporučuju mjerenje svih triju parametara u kombinaciji (41).

Tablica 10-2. Osjetljivosti metoda probira za kromosomopatije u prvom tromjesečju

Metode probira	osjetljivost (%)
Dob	33
Biokemijski testovi ( $\downarrow$ PAPP-A + $\uparrow$ $\beta$ hCG) + dob	67
UZV NN	70-80
Kombinacija (biokemija + NN + dob)	89

AFP je onkofetalni protein koji se normalno ne stvara u zdravih osoba, ali ga u velikoj količini, tijekom prvog tromjesečja, stvara žumanjčana vreća, a u drugom i trećem tromjesečju fetalna jetra. Stvaranje AFP nadzire gen na 4. kromosomu. U majčinoj krvi raste do 32. tjedna, a potom opada. To je mali protein koji prelazi posteljicu. Povišene se vrijednosti nalaze kada je prolaz kroz posteljicu olakšan (poremećaj placentacije, smrt djeteta, abrupcija) i kada su fetalne kapilare u izravnom dodiru s plodovom vodom (npr. defekti neuralne cijevi ili trbušne stijenke). Niske vrijednosti AFP-a pokazatelji su kromosomske fetalne anomalije (trisomije 21,13 i 18) (42).

hCG je glikoprotein sastavljen od dviju podjedinica,  $\alpha$  i  $\beta$ , koje se sintetiziraju u stanicama sinciotrofoblasta. Stanice placente otpuštaju dimerni oblik tzv. intaktni, totalni hCG i slobodne podjedinice. Ukupni  $\beta$ -hCG dva i više puta premašuje medijane razine u euploidnim trudnoćama. Brojne studije pokazale su kako je u biokemijskom probiru slobodni  $\beta$ -hCG bolji serumski biljeg u odnosu na ukupni  $\beta$ -hCG te kako se uz istu stopu lažno pozitivnih nalaza (5%) i slobodnim  $\beta$ -hCG otkrilo 45%, a uz ukupni 39% trudnoća sa SD (43,44).

Estriol je količinski dominantan estrogen u trudnoći i biljeg je funkcije fetalne nadbubrežne žlijezde i placente. Tijekom drugog tromjesečja razina estriola u krvotoku majke je niža nego u euploidnim trudnoćama (42).

Kombinacija AFP, uE i hCG, ili tzv. trostruki test, postaje zlatni standard u probiru trudnica sa SD i stopom otkrivanja 69% uz 5% lažno pozitivnih nalaza (16). Prije biokemijskog testiranja nužna je ultrazvučna procjena gestacije, jer o tome ovise interpretacija nalaza i procjena rizika. Uzorak se uzima u 15. tjednu trudnoće, a najkasnije do 17.-og. Za graničnu vrijednost (engl. *cut-off*) najčešće se uzima 1/250, a svaki rizik veći od granične vrijednosti smatra se pozitivnim nalazom pa se trudnici savjetuje neka od metoda invazivne dijagnostike. Utjecaj odabira vrijednosti graničnog rizika pri trostrukom testu na vrijednosti stope otkrivanja i postotka lažno pozitivnih nalaza prikazan je u tablici 10-3 (14).

Vrijednosti testa probira ovise o dobi, tjelesnoj težini, pušenju te nekim oboljenjima majke, npr. šećernoj bolesti. Potonje podatke obrađuje računalo uporabom posebnog programa antenatalne procjene rizika za SD (11). Uspješnost probira ovisi o uzetoj graničnoj vrijednosti kao i dobi majke. Uspješnije otkrivanje je u trudnica iznad 35 godina (90%), a lošije u mlađih (40%). Rezultati novih studija ukazuju kako je najbolji test probira drugog tromjesečja tzv. četverostruki test kada se kombinaciji AFP, uE i hCG doda InhA, čime stopa otkrivanja dostiže 76% uz 5% lažno pozitivnih nalaza (16,28,29,45).

Tablica 10-3. Utjecaj odabira vrijednosti graničnog rizika pri trostrukom testu na vrijednosti stope otkrivanja i postotka lažno pozitivnih nalaza

Granični rizik	granični rizik odgovara riziku za dob (god.)	stopa otkrivanja (%)	lažno pozitivni nalazi (%)
≥ 1:250	≥ 37	69	4,9
1:300	≥ 36	72	5,9
1:350	≥ 35	74	6,8

### 10.2.2.2. Ultrazvučne metode probira u drugom tromjesečju

Ultrazvučno prepoznavanje fenotipskih karakteristika, koje su u visokom postotku karakteristične za pojedine kromosomopatije, danas je obvezni dio ultrazvučnog pregleda. Otkriveni ultrazvučni biljezi ne postavljaju dijagnozu kromosomopatije već daju informaciju koja utječe na daljnji protokol. Fenotipske karakteristike fetusa sa SD, koje se mogu prepoznati ultrazvučnim pregledom, su: ravan

profil,  $NN \geq 6$  mm (u poprečnom presjeku u visini malog mozga), cistični higrom vrata, kratki femur i humerus, hipoplastična srednja falanga malog prsta, klinodaktilija petog prsta, brahicefalija, blaža hidronefroza, kratki vrat, nisko postavljene uške, srčane greške, hiperehogeni fokusi u fetalnom srcu, duodenalna atrezija, ehogeni želudac i crijeva, traheo-ezofagealna fistula, intrauterini zastoj u rastu i fetalni hidrops. Srčane greške se javljaju u 40% fetusa s trisomijom, a najčešće su atrijski i ventrikulski septumski defekt. Pijelektazije se nalaze u 17-25% fetusa s trisomijom 21. Duodenalna atrezija, s karakterističnim *double bubble* znakom, pojavljuje se u 8% fetusa s trisomijom 21 (21,46). Prisutnost više od jednoga biljega znatno doprinosi stopi otkrivanja, što se naziva kumulativnim rizikom (21,47).

### 10.2.2.3. Integrirani test probira prvog i drugog tromjesečja

Testovima probira prvog i drugog tromjesečja postignuta je zavidna stopa otkrivanja, ali uz relativno visok postotak lažno pozitivnih nalaza (5%). Ovih 5% žena s urednim trudnoćama nepotrebno se podvrglo invazivnim dijagnostičkim postupcima. Cilj brojnih istraživanja posljednjih godina bio je smanjenje broja lažno pozitivnih nalaza i zadržavanje ili povećavanje stopa otkrivanja SD. Integrirani test, u kojem se istovremeno rabe parametri prvog i drugog tromjesečja u procjeni rizika za SD, odgovara svim tim zahtjevima (48).

U prvom tromjesečju procjenjuje se gestacija prema dužini tjeme - trtica, mjeri se NN i u serumu određuje vrijednost PAPP-A. U drugom tromjesečju se radi tzv. četverostruki test (AFP, uE, slobodni  $\beta$ -hCG i InhA). Svih šest markera rabe se radi procjene rizika za SD.

Dvije važne prospektivne studije: Studija probira seruma urina i ultrazvuka (engl. *Serum, Urine and Ultrasound Screening Study* - SURUSS) (29), proveden u Velikoj Britaniji na 47000 jednoplodovih trudnoća i FASTER (28), proveden u Sjedinjenim Američkim Državama na preko 33000 jednoplodovih trudnoća, pokazale su sljedeće:

- Integrirani test je najbolji test probira sa stopom otkrivanja 85% i 1,2% lažno pozitivnih nalaza ako se rabi slobodni  $\beta$ -hCG, tj. 1,3% ako se rabi totalni  $\beta$ -hCG;
- Ako nije moguće izmjeriti NN, metoda izbora je integrirani serumski test;
- Ako se probir radi u drugom tromjesečju, metoda izbora je četverostruki test;
- Ako se probir radi samo u prvom tromjesečju, metoda izbora je mjerenje NN-a i serumskih biljega (slobodni  $\beta$ -hCG i PAPP-A) u 10. tjednu trudnoće.

U tablici 10-4. prikazani su postoci uspješnosti otkrivanja i lažno pozitivnih nalaza različitih testova probira u FASTER i SURUSS studijama (49).

Probir je dobrovoljan. Odluku o tome želi li se podvrgnuti probiru treba prepuštiti trudnici (paru). Danas se rabi niz tehnika probira, a najvažnije je, u antenatalnom probiru, informiranje trudnice. Informiranje mora biti pravodobno s jasnim i temeljitim informacijama.

Posebnu pozornost treba posvetiti objašnjenju lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza. Vrijeme između pozitivnog testa probira i rezultata invazivne dijagnostičke pretrage mora biti što kraće (50).

Nizom dostupnih metoda probira nastale su različite strategije pa se danas razlikuje najmanje pet različitih pristupa:

- Probir na osnovu dobi trudnice uporabom različitih graničnih vrijednosti;
- Biokemijski probir (jednostruki, dvostruki, trostruki ili četverostruki) u kombinaciji s dobi trudnice;
- Biokemijski probir bez obzira na dob;
- Ultrazvučni probir s mjerenjem NN, sa ili bez uvažavanja dobi trudnice;
- Probir koji obuhvaća dob trudnice, biokemijski i ultrazvučni probir (NN) (51).

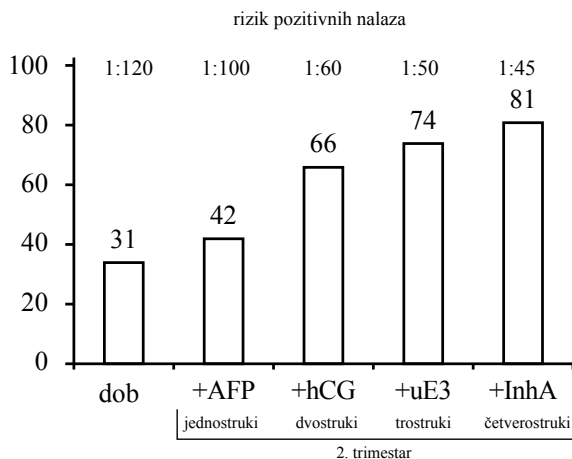
Tablica 10-4. Usporedba uspješnosti otkrivanja i lažno pozitivnih nalaza uporabom različitih testova za probir SD u FASTER i SURUSS studijama

Test	FASTER		SURUSS	
	uspješnost otkrivanja %	lažno pozitivni %	uspješnost otkrivanja %	lažno pozitivni %
Integrirani	85	0,8	85	1,2
Serumski integrirani	85	4,4	85	2,7
Kombinirani	85	4,8	85	6,1
Četverostruki	85	7,3	85	6,2
Trostruki	85	14	85	9,3

Na slici 10-5. grafički je prikazana stopa otkrivanja SD s 5% lažno pozitivnih nalaza i rizik kod pozitivnih u odnosu na različite testove probira (16).



Odluka o načinu probira još uvijek nije prepuštena ni zdravstvenom sustavu ni trudnici, već liječniku (52). Nužno je da svaka država, tj. zdravstveni sustav, ima svoje protokole s obzirom na dostupnost pojedinih metoda probira i invazivnu dijagnostiku te troškove. Ipak, važnu ulogu u određivanju protokola probira mora imati i trudnica.



Slika 10-5. Stopa otkrivanja SD s 5% lažno pozitivnih nalaza i rizik kod pozitivnih u odnosu na različite testove probira

### 10.3. Invazivne dijagnostičke metode

#### 10.3.1. Metode dijagnostike u prvom tromjesečju

##### 10.3.1.1. Biopsija korionskih resica ili rana placentocenteza ili *chorion villus sampling* (CVS)

Hahneman i Mohr, koristeći se endoskopom promjera 6 mm i bioptičkom sukcijom pomoću cjevčice, pokušali su još 1968. g. prikupiti korijalno tkivo za prenatalnu dijagnostiku (53). Brambati i Simoni iz Milana 1983. g. iznose 96% uspješnosti pri izvođenju CVS pod ultrazvučnom kontrolom (54). Od te godine intenzivno se upotrebljava biopsija korionskih resica prvo transcervikalnim, a kasnije transabdominalnim, dok su samo pojedina središta radila i transvaginalnim putem. Danas je CVS iznimno aktualan, iako su se posljednjih godina razvile metode probira u prvom tromjesečju.

CVS podrazumijeva vrlo ranu kariotipizaciju (10.-13. tj.) koja traje samo nekoliko dana. Vrijeme između pozitivnog testa probira i nalaza kariotipizacije je skraćeno pa je prekid trudnoće moguć već u prvom tromjesečju kada je to emocionalno

i medicinski bezbolnije i bezopasnije.

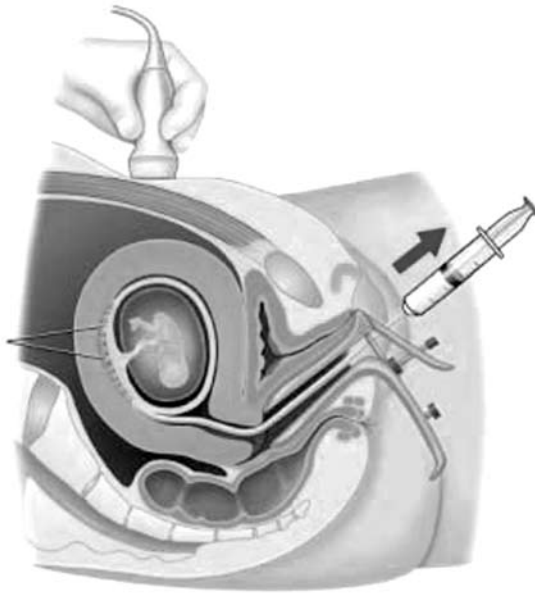
Korion se diferencira u *chorion frondosum*, koji postaje dijelom posteljice i *chorion laeve*, koji postaje dijelom fetalnih membrana. *Chorion frondosum* je mitotski vrlo aktivan. Nije potrebno kultiviranje već metoda koja omogućava smanjenje mitotskog indeksa.

Za uspješnost CVS nužno je, prema WHO, zadovoljiti nekoliko kriterija. WHO kriteriji za samoprocjenu ekspertnih centara su:

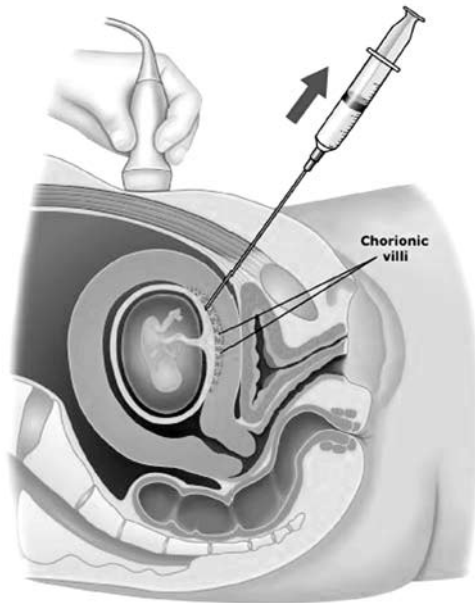
- Stopa uspješnosti dobivanja uzorka prvim ubodom mora iznositi oko 90%, a stopa uspješnosti nakon dva pokušaja oko 98%;
- Laboratorijska uspješnost obrade uzoraka mora biti veća od 95%;
- Mogućnost transabdominalnog i transcervikalnog pristupa;
- Fetalni gubitak do 28. tjedna kromosomski urednih trudnoća mora biti manji od 6%;
- Mogućnost praćenja do poroda i kasnijeg razvoja za više od 95% (55).

CVS se rutinski radi između 9. i 12. tjedna trudnoće. Dotada je vitalnost embrija lako uočljiva, a i posteljica je postigla zadovoljavajuću debljinu. Gornja granica za transcervikalni pristup je 12. tjedan, jer nakon toga postoji veliki rizik oštećenja membrana (55). CVS se može raditi transcervikalnim (TC - CVS) ili transabdominalnim putem (TA -CVS) (slika 10-6 i 10-7). Oba pristupa imaju podjednaku učinkovitost. Transabdominalni pristup se preferira zbog bržeg učenja tehnike zahvata, manjeg broja komplikacija i manje mogućnosti infekcije.

Kontraindikacije CVS prikazane su u tablici 10-5 (56, 57).



*Slika 10-6. Biopsija korionskih resica transcervikalnim putom*



*Slika 10-7. Biopsija korionskih resica transabdominalnim putom*

Tablica 10-5. Kontraindikacije za CVS (Preporuke i protokol Europskog udruženja za prenatalnu dijagnostiku)

---

Kontraindikacije za TC-CVS:

---

*Apsolutne:* vaginizmus, cervikalna stenoza, vaginalna infekcija, intrauterini uložak, neuspjeh nakon dva pokušaja

*Relativne:* miom, multipla trudnoća, gestacija duža od 12 tj. i promjene cervikalnog kanala

---

Kontraindikacije za TA-CVS:

---

*Apsolutne:* kontrakcije uterusa, miomatozni uterus s placentom preko mioma

*Relativne:* multipla trudnoća, nisko sijelo posteljice

---

Kontraindikacija za TC-CVS i TA-CVS:

---

*Apsolutne:* akutno krvarenje, IUGR, majčina koagulopatija

*Relativne:* izoimunizacija

---

TC-CVS = transcervikalna biopsija korionskih resica

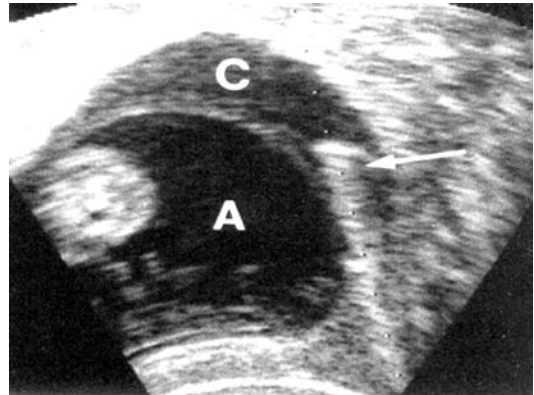
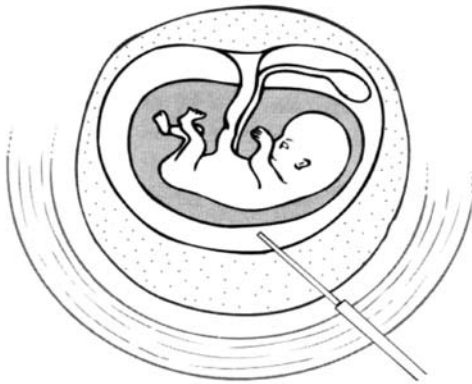
TA-CVS = transabdominalna biopsija korionskih resica

IUGR = intrauterina retardacija rasta

Prvenstveno kariotipizacija, ali i enzimatske i DNA analize, indikacije su za CVS. Nakon zahvata, u 40% žena, pojavit će se krvarenje. Krvarenje se češće javlja nakon transcervikalnog pristupa (57). Lokalni peritonitis i intrauterina infekcija javljaju se iznimno rijetko. Nakon CVS rizik za spontani pobačaj je manji od 1%. Niz velikih studija, koje su uspoređivale spontane pobačaje nakon rane amniocenteze i CVS, nije uspio dokazati statistički značajnu razliku u spontanim pobačajima (57,58,59). Mozaicizam se javlja u 1-2%, nakon čega treba napraviti amniocentezu ili kordocentezu kako bi se mozaicizam potvrdio ili isključio. Ako se CVS radi prije 9. tjedna povećava se rizik za malformacije udova. Firth 1991. g. opisuje 289 trudnoća s učinjenim CVS između 8.-9.<sup>+3/7</sup> tjedna, u kojih nalazi abnormalnosti udova, mikrognaciju i mikroglosiju (60). Mogući uzroci nastanka su embolizacija i hipoperfuzija kao posljedice traume. Rizik od malformacije udova, ako se CVS radi iza 9. tjedna, iznosi 1/1000 poroda što vrijedi i za opću populaciju (61,62,63).

### 10.3.1.2. Celocenteza

Celocenteza je invazivna tehnika koja omogućava uzimanje tekućine iz egzocelomske (korionske) šupljine (slika 10-8). Tehnika je prvi put opisana 1991. g. (64). Poticaj za istraživanje bili su nedostaci invazivnih tehnika, kao što su CVS i vrlo rana amniocenteza (VRAC), koje se rabe u prvom tromjesečju. Napredovanjem trudnoće volumen celomske šupljine se povećava i u 9. tjednu doseže maksimum, a između 12. i 14. tjedna nestaje (65). Aspiracija se izvodi transvaginalnim putem, češće nego transabdominalnim, uz kontrolu ultrazvukom. Uvođenje ove metode u kliničku praksu nije prihvatljivo zbog iznimno visoke stope spontanih pobačaja (66).



Slika 10-8. Shematski i ultrazvučni prikaz igle u egzocelomskoj (korionskoj) šupljini

### 10.3.1.3. Vrlo rana amniocenteza (VRAC) ili amniocenteza prvog tromjesečja

VRAC je uzimanje plodove vode između navršenog 11. i 15. tjedna trudnoće (15). Tehnika zahvata ista je kao i u tradicionalne amniocenteze. Rizik od spontanog pobačaja, prijevremenog prsnuća vodenjaka i deformiteta stopala višestruko je uvećan nakon VRAC-a prema tradicionalnoj amniocentezi ili CVS (67, 68). Rizik od spontanog pobačaja nakon VRAC-a iznosi 2,5% (68). Najnovije studije pokazuju učestale plućne i mišićno-koštane komplikacije u djece koja su bila podvrgnuta VRAC-u (69, 70). Kultura stanica dobivenih VRAC-om ima manju stopu uspješnosti (15). Zbog svih navedenih razloga, amniocenteza se ne radi prije 14. tjedna.

### **10.3.2. Metode dijagnostike u drugom tromjesečju**

#### **10.3.2.1. Rana amniocenteza (RACZ), tradicionalna amniocenteza, amniocenteza drugog tromjesečja**

RAC je prenatalna invazivna metoda kojom se uzima plodova voda radi dijagnostičkih razloga. Prvenstveno se izvodi u svrhu kariotipizacije ploda. RAC podrazumijeva visoku sigurnost i 99% uspješnosti (68,71).

Danas su najčešće prihvaćene sljedeće indikacije:

- Trudnica u dobi iznad 35 godina (40);
- Dob oca iznad 50 godina;
- Opterećena obiteljska ili osobna anamneza;
- Abnormalni ultrazvučni nalaz;
- Povišeni rizik nakon biokemijskog probira;
- Indikacija zbog psihičkih razloga (72).

Izvođenje zahvata podrazumijeva ultrazvučni nadzor. Ultrazvučno praćenje igle tijekom amniocenteze vidi se na slici 10-9. Dokazano je kako neuspjeh amniocenteze i stopa pobačaja ovise o onome tko radi zahvat (73) pa je npr. u Danskoj predviđeno da ginekolog obavi 100 RAC pod nadzorom prije samostalnog rada i 200 zahvata godišnje radi održavanja rutine (74). RAC se radi između 15. i 19. tjedna trudnoće, a primjena ove tehnike moguća je i do 22. tjedna (75). Ipak se najčešće radi od 16. do 18. tjedna trudnoće, a najkasnije do 20., jer je tada najveća stopa uspješnih kultura, a zbog veličine uterusa izvođenje zahvata je lakše (76). Najveći problem predstavljaju prednja posteljica i pretile žene. Iako su rezultati transplacentarne amniocenteze dvojbeni, danas je općenito prihvaćeno kako je rizik povećan ukoliko se iglom prolazi kroz posteljicu (75). Neuspjeh kultiviranja stanica javlja se u manje od 1%, a češće se javlja u kromosomopatijama (77). Kontaminacija majčinih stanicama javlja se u 1-3%, a može se izbjeći ako se prvi mililitri plodove vode uzimaju u posebnu špricu (78). Nakon amniocenteze navodi se mogućnost Rh imunizacije (79,80) pa se u većini zemalja rutinski daje antiD imunoglobulin prema preporuci WHO. Kako rizik za spontani pobačaj ovisi o dobi trudnice (raste s godinama), porodničkoj anamnezi (već postojeći pobačaj) i razlogu zbog kojeg se zahvat radi (sumnja na kromosomopatiju nakon probira) iznimno je teško procijeniti stvarni rizik spontanog pobačaja (72). Rizik od spontanog pobačaja nakon amniocenteze procjenjuje se na 0,5% i manje (81). Vaginalno krvarenje ili oticanje plodove vode javlja se u 1-2% (71). Ozljede ploda tijekom amniocenteze danas su, zahvaljujući ultrazvučnom nadzoru, iznimno rijetke i ne bi se trebale događati.

Dvojbena su izvješća o pojavljivanju plućnih komplikacija, konatalnih pneumonija i mišićno-koštanih deformiteta nakon RAC (69,70). Devedesetih godina objavljeni su rezultati dviju studija koje su pratile tjelesni, neuromotorni i intelektualni razvoj djece nakon RAC do 18. godine i nisu pokazale nikakvu razliku u odnosu na kontrolnu skupinu (82, 83).

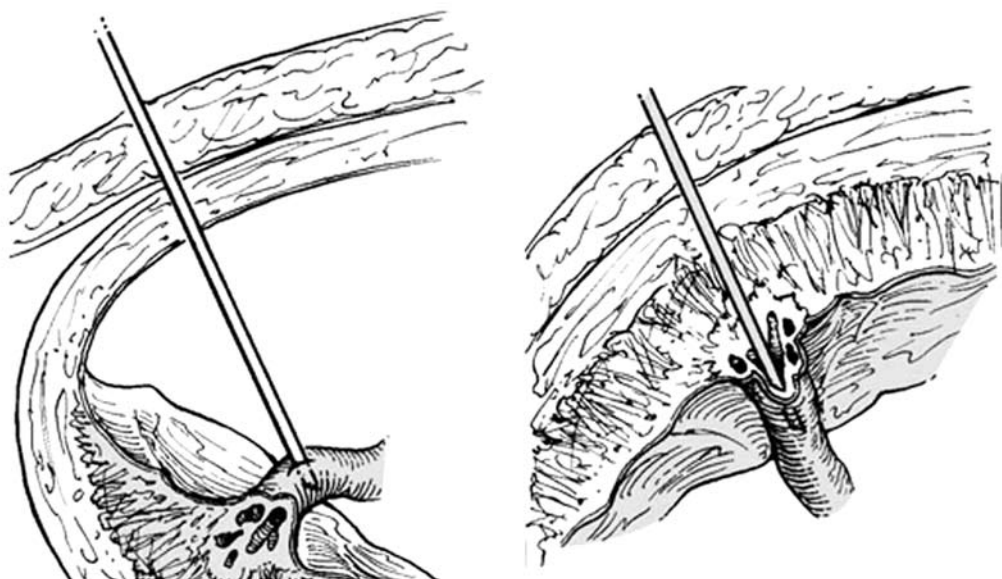


*Slika 10-9. Ultrazvučno praćenje igle tijekom amniocenteze*

### **10.3.2.2. Kordocenteza**

Kordocenteza je omogućila pristup fetalnom krvožilnom sustavu za dijagnostičke i terapijske potrebe. Daffos i suradnici 1983. g. objavljuju tehniku kordocenteze pod kontrolom ultrazvuka (84). Kordocenteza se izvodi isključivo transabdominalnim putem. Zahvat se može izvesti tzv. tehnikom slobodne ruke (engl. *free-hand technique*) ili tzv. tehnikom navođene igle (engl. *needle - guide technique*). Najčešće se rabi tehnika slobodne ruke s jednim operaterom (85). Zahvat se izvodi najranije između 18. i 20. tjedna, a potom tijekom cijele trudnoće. Uzorak fetalne krvi najčešće se uzima uz inserciju pupkovine za posteljicu, gdje je pupko-

vina donekle učvršćena. Mjesto punkcije može biti i ulazak pupčane vrpce u trbuh i slobodni konvoluti pupkovine (slika 10-10). Ponekad je potrebno umiriti fetus davanjem neuromuskularnih blokatora kako bi se izbjegle posljedice fetalnih kretnji i dislokacije igle tijekom postupka kordocenteze. Polihidramnij i oligohidramnij otežavaju izvođenje kordocenteze (85). Ako je kordocenteza otežana, neki autori predlažu alternativne putove: punkciju hepatalne vene ili kardiocentezu. Punkcija hepatalne vene je prihvatljiva metoda zbog malog broja komplikacija (2,3%), tj. spontanih pobačaja (2,7%) (86). Kardiocentezu bi trebalo izbjegavati zbog asistolije, bradikardije i velikog broja izgubljenih trudnoća (15,4%) (87).



*Slika 10-10. Kordocenteza*

Indikacije za kordocentezu su brojne, a navedene su u tablici 10-6 (84). Kordocenteza je indicirana kad se citogenetskom analizom plodove vode ili kordonskih resica dobije mozaicizam ili se ne dobije nalaz zbog neuspjele kulture. U patoloških ili dvojbenih nalaza RAC ili CVS, kordocenteza može potvrditi nalaz. Kordocenteza je često potrebna zbog abnormalnih UZV nalaza, osobito kada se vidi više malformacija. Vrijeme potrebno za dobivanja nalaza iznosi 48-72 h. Populacija trudnica koja posjeduje indikaciju za kordocentezu visoko je rizična, stoga je teško uspoređivati rizik ovog zahvata s drugim postupcima.

Učestalost komplikacija kreće se između 0,6 i 2,8%, a u nekim studijama na visokorizičnim trudnicama i do 25% (88). Najčešće komplikacije su bradikardija



(6,6%) i krvarenje iz mjesta punkcije (41%) (89,90). Bradikardija je češća ako se punktira arterija umjesto vene ili ako je riječ o plodovom zastoju u rastu. Bradikardija je najčešći razlog smrti ploda nakon kordocenteze i hitnih dovršenja trudnoće carskim rezom (91).

Tablica 10-6. Indikacije za kordocentezu

- 
1. Brza kariotipizacija: abnormalni ultrazvučni nalaz, usporen rast ploda, provjera mozaicizma nakon amniocenteze ili biopsije korionskih resica
  2. Genske bolesti
  3. Rh imunizacija
  4. Neimunosni fetalni hidrops
  5. Analiza plinova i acidobaznog statusa pri usporenom rastu ploda
  6. Kongenitalne infekcije: toksoplazmoza, rubeola, varičela, citomegalija, parvoviroza
  7. Hemoglobinopatije: alfa i beta talasemija, bolest srpastih stanica, hemoglobin E
  8. Koagulopatije: hemofilija A i B, Von Willebrandova bolest, razne trombocitopenije
  9. Imunodeficijentni sindromi kronične granulomatozne bolesti, Wiskott-Aldrich sindrom, itd.
  10. Fetalna terapija (intrauterine transfuzije, srčane aritmije)
  11. Neuromuskularne blokade u fetalnoj kirurgiji
  12. Selektivni fetocid
  13. Genska terapija
- 

### 10.3.2.3. Placentocenteza, biopsija posteljice ili kasni CVS

Placentocenteza je metoda prenatalne dijagnostike kojom se dobiva posteljično tkivo u drugom i trećem tromjesečju za fetalnu kariotipizaciju, DNA, enzimatske i druge analize. Alavez 1966. godine prvi objavljuje mogućnost dobivanja posteljičnog tkiva transabdominalnim putem i njegovu analizu (92). Jahoda i suradnici 1991. g. objavljuju rezultate na preko 500 učinjenih biopsija i predlažu

rani i kasni CVS kao metode izbora u prenatalnoj dijagnostici (93). U Hrvatskoj, iste godine, Podobnik i suradnici objavljuju rezultate u uzorku od 310 trudnica (94). Uspješnost kulture posteljinih tkiva je 99,5%, a vrijeme dobivanja nalaza 3 -7 dana ovisno o primijenjenoj tehnici kultiviranja (95). Rizik od spontanog pobačaja je, nakon placentocenteze, od 0,3-3,2% (93, 94). Kao komplikacije mogu se pojaviti placentarni hematomi (0,4%) i povišena temperatura (0,3%). Nizak rizik komplikacija i brže dobivanje rezultata su razlozi zbog kojih se odlučuje na biopsiju posteljice. Kako se ona izvodi u svega nekoliko ustanova na svijetu, nije mogla postati alternativa ranoj amniocentezi. Metoda je izbora za visokorizične trudnoće u kojih postoji oligohidramnija. Problem predstavlja mozaicizam koji se nalazi u 2% kariotipova pa se tada mora napraviti kordocenteza (96).

### 10.3.2.4. Eksperimentalne metode prenatalne dijagnostike

#### 10.3.2.4.1. Tehnika otkrivanja fetalnih stanica u majčinoj cirkulaciji

Svaka trudnica u svojoj krvi ima malu količinu fetalnih stanica u omjeru 1/5000 (97). Kad bi se ove stanice mogle iskoristiti za prenatalnu dijagnostiku, mnoge bi od navedenih tehnika bile nepotrebne. Radovi, u posljednjih nekoliko godina, upozoravaju na uspjeh kariotipizacije fetalnih stanica iz majčine krvi te kako je njihov broj u krvi višestruko povećan u aneuploidiji (98,99). U tijeku je niz multicentričnih studija pa se očekuju zadovoljavajući rezultati.

Tablica 10-7. Dijagnostičke metode u odnosu na tjedne gestacije kada se rade i vrijeme čekanja kariotipa

Zahvat	gestacija (tjedni)	kariotipizacija
celocenteza	6. -10.	
VRAC	11. -15.	amniociti 2 tjedna
RAC	(15.) 16. - 18. (20.)	amniociti 2 tjedna
CVS	10. -16.	korionske resice 5-8 dana
placentocenteza	od 16.	posteljino tkivo 3-7 dana
kordocenteza	18. (20.)	leukociti 2-3 dana

Dobivanje patološkog citogenetskog nalaza u ranoj trudnoći omogućava trudnicama izbor prekida trudnoće (u Hrvatskoj do 22. tjedna). Ako se, zbog različitih razloga, citogenetski nalaz dobije u odmakloj trudnoći, trudnici se omogućava informiranje o prognozi ploda i pripremanje za rađanje i odgoj teško hendikepiranog djeteta. Temeljitim informiranjem trudnice mogu se izbjeći nepotrebne hospitalizacije, npr. sprečavanje prijevremenog poroda ili upućivanje u tercijarne centre radi intenzivnog nadzora ploda. Trudnicama, u kojih se ne učini kariotipizacija, a dogodi se intrauterina smrt, kasnije se kariotip možda neće dobiti zbog maceracijskih promjena mrtvog ploda, a što je važno zbog budućih trudnoća.

## Zaključak

Cilj moderne opstetricije je čim prije posumnjati na plod s bilo kakvom anomalijom pa tako i sa SD na osnovu neinvazivne dijagnostike, tj. probirom. Svaka sumnja se mora ispitati definitivnom dijagnostikom, tj. invazivnim zahvatima kako bi se dobio kariogram. Ipak, definitivnu odluku o provedbi prenatalne dijagnostike u konačnici donosi informirana trudnica u dogovoru sa svojim partnerom sukladno vjerskim i osobnim stavovima (100). Neinvazivni zahvat dobivanja fetalnih stanica iz majčine cirkulacije možda će u budućnosti postati uspješna i uobičajena tehnika pa čak i metoda probira. Dotada trudnice moraju biti na vrijeme informirane i upućene na dijagnostičke metode izbora, ovisno o njihovoj dobi, riziku povezanom s anamnestičkim podacima, gestaciji, vremenu čekanja kariotipa ploda (tablica 10-7) i mogućnostima drugih ustanova.

## Literatura

1. Antonarakis SE. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. Down Syndrome Collaborative Group. *N Engl J Med* 1991;324:872-6.
2. Nevin NC. Trend sin prevalence of congenital abnormalities. U: Drife JO, Donnai D, ur. *Antenatal Diagnosis of Fetal Abnormalities*. London: Springer; 1991. str. 8.
3. Barišić I. Osnove genetike - nasljeđivanje. U: Kurjak A, ur. *Prenatalna dijagnostika i terapija*. Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 12-58.
4. Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. *JAMA* 1983;249:2034-8.

5. Cuckle H, Nanchahal K, Wald N. Birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales. *Prenat Diagn* 1991;11:29-34.
6. Brajenovic Milic B, Ristic S, Kapovic M, Mojsovic A, Medica I, Modrusan-Mozetic Z. Incidence of Down's syndrome in the municipality of Rijeka and Istrian region. *Coll Antropol* 1996;20(suppl):1-5.
7. ACOG Practice Bulletin No. 77: Screening for Fetal Abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109:217-27.
8. Shuttleworth GE. Mongolian imbecility. *Br Med J* 1909;2:661.
9. Hook EB. Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. *Obstet Gynecol* 1981;58:282-5.
10. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *BJOG* 1987;94:387-402.
11. Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum  $\beta$ -hCG and PAPP-A. *BJOG* 2001;108:1043-6.
12. Spencer K, Macri JN, Aitken DA, Connor JM. Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* 1992;339:1480.
13. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998; 2:338:955-61.
14. Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K. Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *BJOG* 1996;103:407-12.
15. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. *Prenatal Diagnosis and Fetal Therapy*. U: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. New York: The McGraw-Hill;2005. str. 313-40.
16. Wald NJ, Kennard A, Hackshaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screen* 1997;4:181-246.
17. Hallahan T, Krantz D, Orlandi F i sur. First trimester biochemical screening for Down syndrome: free beta-hCG versus intact hCG. *Prenat Diagn* 2000;20:785-9.
18. Snijders RJM, Farrias M, Kaisenberg C, Nicolaidis KH. *Fetal abnormalities*. U: Snijders RJM, Nicolaidis KH, ur. *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. New York-London: Parthenon; 1996. str. 1-63.
19. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginasonography in first trimester. *Lancet* 1990; 336: 1133.

20. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;4;304:867-9.
21. Kos M, Kurjak A, Matijević R. Ultrazvučni biljezi kromosomopatija. U: Kurjak A i sur. *Ultrazvuk u ginekologiji i porodništvu*. Zagreb: Art studio Azinović; 2000. str. 533-45.
22. Nikolaidis KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening test for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782-6.
23. Pandya PP, Kondylios A, Hilbert L, Snijders RJM, Nicolaides KH. Chromosomal defects and outcome in 1015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:15-9.
24. Brambati B, Cislighi C, Tului L i sur. First trimester Down's sindrom screening using nuchal translucency: a prospective study in patients undergoing chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5:9-14.
25. Brigatti KW, Malone FD. First trimester screening for aneuploidy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2004;31:1-20.
26. Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;352:343-56.
27. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks: a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219-25.
28. Malone FD, Wald NJ, Canick JA i sur. First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Trial: Principal results of the NICHD Multicenter Down syndrome screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189 Suppl 6:S56-262.
29. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *J Med Screen* 2003;10:56-104.
30. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:380-4.
31. Murta CG, Moron AF, Avila MA, Weiner CP. Application of ductus venosus Doppler velocimetry for the detection of fetal aneuploidy in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:308-14.
32. Mavrides E, Sairam S, Hollis B, Thilaganathan B. Screening for aneuploidy in the first trimester by assessment of blood flow in the ductus venosus. *BJOG* 2002;109:1015-9.

33. Kurjak A, Marton U. Ultrazvučni biljezi kromosopatija. U: Kurjak A i sur. Ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 751-65.
34. Borell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921-6.
35. Benn P. Advances in prenatal screening for Down syndrome: II first trimester testing, integrated testing, and future directions. *Clin Chim Acta* 2002;324:1-11.
36. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
37. Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667-76.
38. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
39. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *BJOG* 1988;95:330-3.
40. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-30.
41. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW i sur. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988;297:883-7.
42. Huderer-Đurić K, Suchanek E. Biokemijski probir sindroma Down u trudnoći. U: Kurjak A i sur. Prenatalna dijagnostika i terapija. Varaždinske Toplice: Tonimir;2000. str. 173-86.
43. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA i sur. Maternal serum Down syndrome screening: free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1248-53.
44. Spencer K, Coombes EJ, Mallard AS, Ward AM. Free human  $\beta$  choriogonadotropin in Down syndrome screening: a multicentre study of its role compared with other biochemical markers. *Ann Clin Biochem* 1992;29:506-18.
45. Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S, Knight PG. Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin-A as a serum marker. *Prenat Diagn* 1996;16:143-53.

46. Podobnik M. Ultrazvučni pokazatelji nasljednih bolesti. U: Podobnik M i sur. Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicini, Zagreb. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002. str. 201-12.
47. Benacerraf BR. The second-trimester fetus with Down syndrome: detection using sonographic features. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:147-55.
48. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-7.
49. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Health Technol Assess.* 2003;7:1-77.
50. Cairns J, Shackley P, Hundley V. Decision making with respect to diagnostic testing: a method of valuing the benefits of antenatal screening. *Med Decis Making* 1996;16:161-8.
51. Abramowicz MJ, ReynolSD T, Vamos E, Zimmermann R. Screening for chromosome and genetic abnormalities. U: Kurjak A. *Textbook of Perinatal Medicine*. Carnforth: Parthenon; 1998. str. 610-36.
52. Zimmermann R, Streicher A, Huch R, Huch A. Effect of gravidity and parity of the parameters used in serum screening for trisomy 21. *Prenat Diagn* 1995;15:781-2.
53. Hahneman N, Mohr J. Genetic diagnosis in embryo by means of biopsy from extraembryonic membranes. *Bull Eur Soc Hum Genet* 1968;2:23-6.
54. Brambati B, Simoni G. Diagnosis of fetal trisomy 21 in first trimester. *Lancet* 1983;1:586.
55. Brambati B, Tului L. Chorionic villus sampling. U: Kurjak A, ur. *Textbook of perinatal Medicine*. Carnforth: Parthenon; 1998. str. 1031-41.
56. Smidt-Jansen S, Permin M, Philip J i sur. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1237-44.
57. Brambati B, Terzian E, Tognoni G. Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. *Prenat Diagn* 1991;11:285-93.
58. Medical Research Council European trial of chorion villus sampling. MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling. *Lancet* 1991;337:1491-9.

59. Alfirević Z, Gosden C, Neilson JP. Chorion villus sampling versus amniocentesis for prenatal diagnosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000055. U: The Cochrane Library, izd.2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
60. Firth HV, Boyd PA, Chamberlaine P i sur. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days of gestation. *Lancet* 1991;337:762-3.
61. Podobnik M. Aspiracija korionskih resica (CVS) U: Podobnik M i sur. *Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicini*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu;2002. str. 221-8.
62. WHO Working Group. Chorionic Villus Sampling Safety. Document EUR/ ICP/ MCH 123A. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 1994.
63. Brumback BA, Holmes LB, Ryan LM. Adverse effects of chorionic villus sampling: a meta-analysis. *Stat Med* 1999;18:2163-75.
64. Jauniaux E, Jurkovic D, Gulbis B i sur. Biochemical composition of exocoelomic fluid in early human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:1124-8.
65. Mišković B, Kos M. Punkcijski i biopsijski zahvati na fetusu. U: Kurjak A i sur. *Prenatalna dijagnostika i terapija*. Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 143-50.
66. Ross JA, Jurkovic D. Coelocentesis. U: Kurjak A, ur. *Textbook of Perinatal Medicine*. Carnforth: Parthenon; 1998. str. 1042-6.
67. Alfirević Z. Early amniocentesis versus transabdominal chorion villus sampling for prenatal diagnosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000077. U: The Cochrane Library, izd.2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
68. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group: Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242.
69. Penso CA, SanSDtrom MM, Garber MF i sur. Early amniocentesis: report of 407 cases with neonatal follow-up. *Obstet Gynecol* 1990;76:1032-7.
70. Greenough A, Yuksel B, Naik S, Cheeseman P, Nicolaidis KH. First trimester invasive procedures: effects on symptom status and lung volume in very young children. *Pediatr Pulmonol* 1997;24:415-22.
71. Tabor A, Philip J, MaSDen M. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-93.
72. Mišković B, Kos M. Amniocenteza. U: Kurjak A, ur. *Prenatalna dijagnostika i terapija*. Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 121-8.



73. Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis: assessment in 3000 pregnancies. *BJOG* 1985;92:804-7.
74. National Board of Health. Prenatal Genetic information, Counselling and Tests. Copenhagen: Committee for Health Information, 1994:84-9.
75. Tabor A. Amniocentesis. U: Kurjak A, ur. Textbook of Perinatal Medicine. Carnforth: Parthenon; 1998. str. 1047-55.
76. Mišković B, Kurjak A, Marton I. Invazivni zahvati u perinatalnoj dijagnostici. U: Kurjak A i sur. Ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 782-805.
77. Persutte WH, Lenke RR. Failure in amniotic-fluid-cell growth: it is related to fetal aneuploidy? *Lancet* 1995;345:96-7.
78. Benn PA, Hsu LY. Maternal cell contamination of amniotic fluid cell cultures: results of a U.S. nationwide survey. *Am J Med Genet* 1983;15:297-305.
79. Davey MG, Zipursy A. McMaster Conference on prevention of rhesus immunization. *Vox Sang* 1979;36:50-64.
80. Dubin CF, Staich KJ. Amniocentesis and fetal-maternal blood transfusion: A review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37:272-5.
81. Simpson JL. Incidence and timing of pregnancy losses: Relevance to evaluating safety to early prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 1990;35:165-73.
82. Baird PA, Yee IM, Sadovnick AD. Population-based study of long-term outcomes after amniocentesis. *Lancet* 1994;374:1134-6.
83. Finegan JA, Sitarenios G, Bolan PL, Sarabura AD. Children whose mothers had second trimester amniocentesis: follow-up at school age. *BJOG* 1996;103:214-8.
84. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. *Prenat Diagn* 1983;3:271-7.
85. Mišković B, Kos M. Kordocenteza. U: Kurjak A, ur. Prenatalna dijagnostika i terapija. Varaždinske Toplice: Tonimir; 2000. str. 131-42.
86. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM i sur. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimester. *Br J Radiol* 1991;64:505-7.
87. Antsaklis AI, Papantoniou NE, Mesogitis SA. Cardiocentesis: An alternative method of fetal blood sampling for the prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. *Obstet Gynecol* 1992;79:630-3.
88. Ivanišević M. Kordocenteza. U: Podobnik M, ur. Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicini. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002. str. 237-40.

89. Weiner CP, Okamura K. Diagnostic fetal blood sampling - technique related losses. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:169-75.
90. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1020-5.
91. Weiner C. Cordocentesis: technique. U: Kurjak A, ur. *Textbook of Perinatal Medicine*. Carnforth: Parthenon; 1998. str. 1061-4.
92. Alavez H. Diagnosis of hidatiform mole by transabdominal placental biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 96:38-41.
93. Jahoda MGJ, Brandenburg H, Reus A i sur. Transcervical and transabdominal CVS for prenatal diagnosis in Rotterdam: experience with 3611 cases. *Prenat Diagn* 1991;11:559-61.
94. Podobnik M, Singer Z, Bulic M, Kukura V, Ciglar S. Transabdominal placental biopsy in the second and third trimester of pregnancy. *J Perinat Med* 1991;19: 455-63.
95. Podobnik M. Biopsija posteljice, placentocenteza ili kasni CVS. U: Podobnik M, ur. *Ultrazvuk u ginekologiji i fetalnoj medicini*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002. str. 229-36, 237-40.
96. Holzgreve W, Miny P, Gerlach B, Westendrop A, Ahlert D, Horst J. Benefits of placental biopsies for rapid karyotyping in the second and third trimester (late chorionic villus sampling) in high-risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1188-92.
97. Goldberg JD. Fetal cells in maternal circulation: Progress in analysis of a rare event. *Am J Hum Genet* 1997;61:806-9.
98. Bianchi DW, Williams JM, Sullivan LM i sur. PCR quantification of fetal cells in maternal blood in normal and aneuploid pregnancies. *Am J Hum Genet* 1997;61:822-9.
99. Poon LL, Leung TN, Lau TK. Prenatal detection of fetal Down's syndrome from maternal plasma. *Lancet* 2000;356:1819-20.
100. Roje D. Ultrazvučni probir kromosopatija: samostalno ili u kombinaciji? *Medix* 2006;65/66:165-8.



# **Dodatak**



## Iz kuta roditelja

Suzana Linić

Najsretniji i najtužniji dan Vašeg života?

Čestitamo Vam prinovu – rodio se mali čovjek!

Rodili ste dijete, a neočekivano ste se našli sami u sobi s dobro zatvorenim prozorima. Svi Vas obilaze, ljubazniji su nego što biste očekivali. Što je s Vašom bebom? Došao je i tata i najavio sastanak s liječnikom. Ono što niste ni pomišljali – desilo se! Vaša se beba rodila sa sumnjom na SD. Istina, priopćit će Vam da sumnjaju na dijagnozu biranim riječima, ali svejedno. Nekima od vas preporučit će odvajanje od djeteta i prepuštanje brizi stručnim osobama. Za donošenje odluke stoje Vam na raspolaganju samo dva dana! I nema mogućnosti da kasnije promijenite svoje mišljenje.

*NE MORATE PRISTATI NA TE UVJETE!*

Ako imate dvojbu zadržati dijete ili ga prepustite skrbi ustanove u kojoj će provesti cijeli život, prvo sami posjetite ustanovu i uvjerite se kako će djetetu biti bez vas i što može postići. Zapitajte sami sebe biste li vi željeli život u ustanovi i je li bi bio bolji od ovog koji imate sada.

Ukoliko se pak odlučite zadržati dijete a tijekom vremena ne nađete u sebi ljubavi i snage da ga prihvatite kao svoje, uvijek se možete obratiti ustanovi – to je najmanji problem! Potrebno je popuniti tek nekoliko obrazaca.

Zastanite i pogledajte se! Jeste li Vi ona osoba koju poznajete? Vaša ionako poljuljana psihička stabilnost pomutit će vam razum. U takvim situacijama ni ljubav bližnjih ni lijepe riječi utjehe prijatelja nimalo ne pomažu. Zašto? Sva Vaša razmišljanja bit će podijeljena na dvije naizmjenične teme: strepnju kako će Vas osobno prihvatiti suprug (tata), obitelj i prijatelji, te kako će Vaše dijete u našoj sredini biti cijeli svoj život izrugivano i odbačeno od društva.

Što sada znate o SD? Od ništa do malo? Ne brinite! I ja još uvijek mislim da ne znam dovoljno. Ima još mnogo stvari koje moram naučiti. Znanost kaže da djeca sa SD imaju, slučajno, u svojoj genetskoj strukturi jedan kromosom viška. On nosi

broj 21. Jedan jedini, za naše oko nevidljivi djelić u stanici – u svakoj stanici tijela. On uvjetuje sve – rast, razvoj i fizički život.

Ono što znate uglavnom ste čuli iz sporadičnih razgovora i to je uvijek bilo povezano s negativnom konotacijom o osobama sa SD. Odtuda, nažalost, i izvire misao da ćete izgubiti status u društvu, misao da i Vas negativno doživljavaju zbog Vašeg djeteta. Još više otežava situaciju i to što mnogi ne žele slušati, upoznati, pročitati. Živa riječ i konkretno iskustvo bili bi od neprocjenjive važnosti, naročito u prvim danima – danima odluke.

Majke koje su rodile dijete sa sumnjom na SD imaju jedan jedini osjećaj – potpun slom osobnosti. Takvo strašno stanje najviše je posljedica utjecaja društva, okoline, prijatelja i obitelji na roditelju. Nažalost, mali mu se broj žena može oduprijeti.

Predrasude o osobama s intelektualnim poteškoćama su brojne i svakodnevno izrazito prisutne, toliko da svojim postojanjem naprosto prijete majkama i kazuju im “bit ćete izopćene ukoliko se sazna da je Vaše dijete retardirano i zato će vas svi ostaviti”. Nažalost, dešavalo mi se da to kažu i u mom prisustvu, gubeći iz vida da sam i ja jedna od “tih”. Nasreću, vremena se mijenjaju – doživjela sam i da mi se ispričaju. Meni ispričavanje nije potrebno; uspjela sam postići do stadija da me ružne riječi više ne vrijeđaju.

### **Pomozite sebi i drugima!**

Za početak ostavite znanost i okrenite se oko sebe – život čine male stvari. Imate dva prelijepa oka kojima najbolje i najviše možete pomoći baš Vi. Svaka druga pomoć je stručna i ne pruža toliko ljubavi kao majčina. Dijete je čovjek za kojeg se vrijedi boriti – ono je težnja naših života. Dijete najviše boli odbacivanje i udaljavanje od majke. To je bol veća od bilo koje fizičke boli, ostaje urezana u sjećanje cijeli život.

### *ZATO OSMIJEH NA LICE!*

Promijenite se prvo Vi mijenjanjem osobne percepcije o djetetu, o sebi kao majci, o svojim prioritetima. To će umnogome pomoći promjeni spoznaje ljudi iz Vaše sredine i o djetetu i o Vama. Za početak bit ćete prihvaćeni od najuže okoline. Za promjene treba vremena i strpljenja, ali taj Vaš mali osmijeh dat će svima nade.

*ODBACITE MISAO DA JE VAŠE DIJETE BOLESNO SAMO ZATO ŠTO IMA SINDROM DOWN!*

Prirodna je težnja imati zdravo dijete. U slučaju djeteta sa SD to znači da nema urođene srčane greške, da nema oftalmoloških problema, problema s imunitetom i slično. Samo postojanje sindroma je prirodno stanje djeteta – s njim će živjeti cijeli život. Tome bi se trebalo prilagoditi pod svaku cijenu u mjeri koja neće štetiti djetetu i onesposobiti ga za samostalan život.

### *ODBACITE MISAO DA VAŠE DIJETE U ŽIVOTU NIKADA NIŠTA NEĆE POSTIĆI!*

Ono što bi mogla biti ideja vodilja za budućnost Vašeg djeteta jest da ono bude sretno u životu a to će postići samo ako bude prihvaćeno onakvim kakvo je.

Sljedeća važna situacija je da tata ne napusti obitelj, jer je obitelj cjelina u kojoj svako dijete, i s posebnim potrebama i bez njih, najbolje napreduje i najviše postiže, jer ne gubi energiju i samopouzdanje.

### *OPUSTITE SE! SLUŠAJTE GLAZBU ZAJEDNO!*

Tate su rijetko spremni na velike emocionalne krize i prihvaćanje odgovornosti. Takva im je dijelom priroda, a dijelom su tako naučeni od malih nogu. U tom začaranom krugu, oni izbjegavaju teška stanja ili linijom manjeg otpora “okrive” Vas za “neuspjeh”, naljute se i odu. Istina je da su i oni uplašeni i da se osjećaju veoma slično kao i Vi. Vaša opuštenost bit će jasan znak da ste spremne na izazove, da ste zainteresirane za komunikaciju mama – tata, nakon što se opustite i nakon što vas oboje prođe prvi nalet šoka. Razgovarajte s tatom o lijepim stvarima bliske budućnosti. Zajedno mazite bebu, pridite joj – ona vam neće učiniti nikakvo zlo. Zajedno pronađite pozitivne strane života, mislite o njima i živite u njima. Svima vam treba vremena za prihvaćanje i za upoznavanje. Dajte sebi to vrijeme! Tek kada osjetite sigurnost i povjerenje razgovor će početi sam od sebe.

Ukoliko niste sami u stanju zadržati obitelj na okupu obvezno zatražite pomoć psihologa.

### *NAPRAVITE SLAVLJE!*

Za rođenje, kao i za svaku drugu obiteljsku prigodu, organizirajte proslavu. Pomoći će da smanjite napetost u obitelji i među prijateljima. Lakše će prihvatiti Vašu situaciju.

Kada dobijete potvrdu djetetove dijagnoze recite je svima bez ustezanja i straha. Objasnite bližnjima i prijateljima kako se trebaju ophoditi prema djetetu. Samo kratko i jasno. Šira obitelj je tijelo koje nismo mogli birati i u novonastaloj si-



tuaciji družite se sa svima koji se žele družiti s Vama. Isto tako i s prijateljima. Neki će Vas prijatelji napustiti. Ne očajavajte već stvarajte nova poznanstva i družite se što više; isto vrijedi i za Vaše dijete.

### **ZAPAMTITE!**

Za pojavu bolesti nitko nije kriv – ni mama ni tata! Optužbe i odbacivanja rezultat su neznanja ili problema u odnosima među ljudima i u trenutnoj situaciji služe kao neprihvatljiv izgovor i teško vrijeđaju roditelje/partnere.

Nikome ne morate objašnjavati što ćete sada raditi. Slušajte sebe i samo sebe, čak i ako ostanete sami! Ovo je pravi trenutak da doznate tko Vam je pravi prijatelj.

Ukoliko, srećom, niste ostali sami uz dijete sa SD svaku svoju misao izrecite u množini, jer ćete time stvoriti jaku vezu i s obitelji i s djetetom. Obitelj je kategorija koju moraju svi poštovati, obitelj je Vaša i onakva je kakvom je sami stvorite. Zato pokrenite novi život s puno obostranog razumijevanja, ljubavi, bez panike i razmirica.

Svakako poslušajte savjete roditelja koji već imaju dijete sa SD, a koji se nisu, zajedno s djetetom, zatvorili u svoje domove. Oni će Vam otvoreno, kratko i jasno reći o svojim problemima i kako su ih riješili.

### **PRIKUPLJAJTE ISKUSTVA DRUGIH!**

Ne postoji jedinstveni način da se obitelj prilagodi djetetu sa SD. Obvezno se obratite psihologu ili svom liječniku. Oni će Vam pomoći oblikovati nade i ono što se od djeteta može očekivati u skladno njegovim potencijalima.

Konačnu odluku o tome šta je najbolje za dijete trebaju donijeti roditelji, bez neprikladnih pritisaka liječnika, rođaka i prijatelja.

### **UČINIMO ŽIVOT DJECE SA SINDROMOM DOWN SRETNIM!**

Vaše dijete je plod zajedničkih želja, potreba, nada i kada je daleko od «idealnog» djeteta kakvim ste ga zamišljali i priželjkivali, ono je *vaše dojenče, vaše dijete*. Zato, *poželite mu dobrodošlicu!* Okupajte ga toplinom i ljubavlju! Ne gledajte u njemu slučaj ili sindrom (kako to, nažalost, mnogi čine)! Shvatite ga kao dijete, kao osobu, koja će poput sve ostale djece, imati svoje potrebe, svoju osobnost, svoj integritet! Pokušajte ga prihvatiti i razumjeti onakvog kakvo jest! Ono je posebno dijete, i ma koliko Vam predstavlja iznevjereno očekivanje, brigu i problem, poku-

šajte takvo stanje doživjeti kao izazov!

Vaše bolesno dijete ima svoje potencijale i svoje osjećaje. Jednog dana će možda postati svjesno svoje različitosti. Od Vašeg ulaganja u djetetovu osobnost ovisi kako će ono prihvatiti sebe i kako će ga prihvatiti društvo.

Pored svih zdravstvenih problema i emocionalnih stanja koja prate oboljele osobe, njihov obiteljski i društveni život veoma su važni za rast i razvoj. Možda je bit u sreći? Kada su sretni i prihvaćeni oni se, kao i svi ljudi, brže oporavljaju i lakše podnose sve napore svog života. Roditelji su važni za djetetovu sreću. Njeguajte poštenje, iskrenost i toleranciju među članovima obitelji! Svi oko Vas mogu posustati i odustati, ali jedino se od Vas očekuje dovoljno hrabrosti, snage, upornosti, vjere...

Vaša uloga nije samo u zadovoljavanju potreba djeteta. Time biste ga nehotice pasivizirali, umanjili biste mu šanse da iskaže svoj maksimum kao ljudsko biće. Zato je neophodno da umješno i znalački postavljate zahtjeve, naravno primjerene njegovim trenutnim mogućnostima. Svaki, pa i najmanji korak naprijed, ispunit će Vas osjećajem važnosti i uspješnosti u roditeljskoj ulozi.

Ukoliko imate još djece prepustite svojoj djeci da igrom i aktivnostima svakodnevnog života formiraju vlastito stajalište i osjećaje. Postepeno suočavanje s posebnostima svoga brata – sestre vodit će ka razumijevanju, prihvaćanju i iznalaženju najboljih rješenja u međusobnoj komunikaciji. Pri tome nemojte zaboraviti da i Vaše zdravo dijete ima isto toliku potrebu za nježnošću, prihvaćanjem i poticanjem.

*OSLOBODITE DIJETE STEGA SVOJIH MISLI!*

*PUSTITE GA DA SLOBODNO ŽIVI I POMOZITE MU SAMO TAMO GDE JE TO NEOPHODNO!*

*VOLITE SVOJE DIJETE SA SINDROMOM DOWN ISTO KAO I SVU SVOJU DRUGU DJECU! (1,2).*

## **Literatura**

1. Hrnjica S, ur. Škola po mjeri djeteta. Beograd: Institut za psihologiju i Save the Children UK; 2004.
2. Petrović B, Novak J, Stojisavljević D. Efekti novih uslova života na stepen kompetentnosti, socijalne integracije i zadovoljstva aktuelnom životnom situacijom osoba s intelektualnim teškoćama. Saopštenje na konferenciji "Stanovanje uz podršku u zajednici kao alternativa institucionalizaciji"; Beograd, 2006.



# 2.

## O Udruzi 21 za sindrom Down, Split

Udruga je osnovana 1999. godine.

Cilj i osnovni sadržaj djelatnosti Udruge su poticanje i pomaganje osobama sa sindromom Down u svrhu punog uključivanja u sve segmente života zajednice; pružanje pomoći u osposobljavanju svim osobama i njihovim roditeljima, te uključivanje stručnih osoba radi bržeg i boljeg rješavanja pojedinačnih potreba osoba sa sindromom Down; poticanje uvođenja posebnih i prilagođenih zdravstvenih i obrazovnih programa za osobe sa sindromom Down; organiziranje edukacijskih aktivnosti u vidu igraonica, radionica, seminara, tečajeva i drugih programa; obavljanje drugih djelatnosti u svrhu ostvarivanja ciljeva utvrđenih Statutom.

Udruga 21 za sindrom Down djeluje na području Splitsko-dalmatinske županije.

Najvažnija je bila organizacija I. hrvatskog simpozija o sindromu Down jer je pokrenuo aktivnosti oko osoba sa SD u cijeloj Hrvatskoj, stvorio Hrvatsku zajednicu za SD a rezultat simpozija je i ovaj udžbenik.

Cilj Simpozija bio je potaknuti suradnju stručnjaka iz svih područja interdisciplinarnog pristupa u dijagnostici, prevenciji, liječenju, rehabilitaciji, obrazovanju i istraživanjima vezanim uz SD, unutar sljedećih tematskih cjelina:

- Medicinska genetika i kliničko praćenje osoba sa SD;
- Prenatalna dijagnostika;
- Etika i bioetika;
- Osobe sa SD i obrazovanje;
- Psihologija i edukacijska rehabilitacija;
- Osobe sa SD i njihove obitelji u zajednici.;

Nakon organiziranja Prvog hrvatskog simpozija o sindromu Down, koji je održan 2004. godine u Splitu, udruge roditelja djece sa SD međusobno se povezuju u krovnu organizaciju "Hrvatska zajednica za Down sindrom" i započinju djelovati kao civilno društvo.

Biti roditelj je prekrasna stvar, ali biti roditelj djeteta sa SD zaista je poseban izazov. Od prvog dana njihovih života naš život poprima posebnu dimenziju koja, od stanja stresa i šoka, evoluirala ispunjena spoznajom kako nas je dijete potpuno promijenilo, i ne samo nas već i cijelu našu okolinu, rodbinu, prijatelje, susjede...

Vremenom neobična, otvorena, bezrezervna i iskrena ljubav našeg djeteta mijenja i naše poglede na svijet, svakodnevne probleme i radosti. Obitelj djetetu daje ljubav.

Udruge senzibiliziraju javnost i organiziraju programe povećavanja osobnih kompetencija naše djece i nas samih kao roditelja. Stručnjaci (medicinari, psiholozi, logopedi, defektolozi...) stručno rehabilitiraju naše dijete.

Danas je u Hrvatskoj evidentirano 1260 osoba sa SD, a organiziranje roditelja u sedam županijskih udruga (Zagreb, Split, Rijeka, Čakovec, Karlovac, Zadar, Osijek) i Down sindrom centar Pula, doprinosi poboljšanju njihove zdravstvene, socijalne, obrazovne i svekolike društvene zaštite.

- Udruga 21 za sindrom Down, Split: 021-473-754, Krležina 32, Split
- Hrvatska zajednica za sindrom Down, Zagreb: [www.zajednica-down.hr](http://www.zajednica-down.hr)  
mob. 091-1539-698

Predsjednik Udruge 21 za sindrom Down, Split

Davor Bučević, prof.





# Kazalo

## A

aCL 88  
adenoidne vegetacije 111  
ADHD 103, 119  
adolescencija 144  
AF 202  
AFP 70, 228-232  
agresivno ponašanje 30  
akrocentrični kromosomi 38, 40, 63  
akrocijanoza 182  
ALL 80, 81, 116, 192-194  
alopecija areata 182  
Alzheimerova bolest 107, 150, 212  
AML 81, 109, 192, 193  
amniocenteza 26, 70, 236, 237, 238  
anafaza 39, 42  
anetoderma 186  
aneuploidija 43, 46  
anomalije mozga 93  
anomalije oka 167  
anularni pankreas 34  
APP 68, 93, 97  
ARDS 110  
ARSA 110  
ASD 28, 34  
astigmatizam 128, 170  
atlanto-okcipitalna nestabilnost 29, 106  
ATML 30  
atopijski dermatitis 178  
atrofija crijevnih resica 87  
autizam 103  
autoimune bolesti 30, 81-85, 107  
autosomi 38  
AVSD 108

## B

bakar 205  
balansirana translokacija 46, 64  
biokemijske metode probira 228  
biokemijski biljezi 70, 223, 228  
blefarokonjunktivitis 179  
bolesti fagocita 85  
bolesti usne šupljine 147  
brahicefalija 27, 31, 223, 230

brahiklinodaktilija 29  
brahimezofalangija 29  
brazda 4 prsta 34  
Brushfieldove pjege 27, 31, 67, 168, 172, 173

## C

CAF1A 68  
CBS 68  
celijakija 29, 85, 87, 107, 112  
celocenteza 235  
centromera 38, 39  
ChE 202  
cijepljenje 116  
ciljano liječenje prehranom 212  
cink (Zn) 81-88, 106, 115, 206  
cistation- $\beta$ -sintaza 68, 202  
cistein 207  
citokineza 39  
citokini 78, 82  
citotoksični limfociti T8 (Tc) 77  
COL6A1 68, 109  
crossingover 40, 42, 66  
CRY1A 68  
Cu-Zn-SOD 202  
CVS 26, 70-72, 232-240

## Č

četverostruki test 70, 232

## D

DAP 34, 108  
delecija 46  
dentalne anomalije 28, 151, 152  
denticija 32  
depresija 30  
dicentrični kromosom 25  
diferencijacije neurona 94, 97  
dijakineza 39  
dijastaza rektusa 29  
dimetilglicin 207  
diobeno vreteno 39  
diploten 39  
dislokacija patele 30



dismorfija noktiju 34  
 dišni sustav 110  
 DNA 192, 203, 206, 235, 240  
 dojenačko-stimulacijski program 128  
 doživljenje u godinama 30  
 društvenost 129  
 duodenalna atrezija ili stenoza 34, 223, 230

## E

EDSA 213  
 edukacija i zaposlenje 132  
 edukacijski model 131, 132  
 ehogena žarišta u mišiću srca 71  
 ehogeno crijevo 71  
 ekvacijska mitoz 39  
 emocionalne promjene u adolescenciji 144  
 Epiblefaron 167  
 epidemiologija 53  
 epifiziološka 30  
 epikantus 27, 31, 32, 68, 167, 168, 169  
 epilepsija 57, 106, 150  
 estriol 70  
 ETS2 68  
 eukromation 40

## F

FASTER studija 225  
 fenilalanin 208  
 fenotipske promjene lica 26, 229  
 fertilitet 35, 116  
 fetalni razvoj mozga 94  
 FISH 25, 26, 46, 72, 73  
 fizičke promjene u adolescenciji 144  
 folna kiselina 204  
 fosfofruktokinaza 202  
 fosforibozil cinamid sintetaza 202  
 funkcionalni deficit folata 35

## G

G1 period 38, 39  
 G2 period 38, 39  
 G-6-PD 202  
 GALT 202  
 gamete 40, 42, 62  
 GART 68  
 GCP 99  
 genetička informacija 46, 59

genom 26, 37, 67, 72  
 geografski jezik (*lingua geographica*) 32  
 GERD 111  
 ginekološki pregled 116  
 glaukom 167  
 glija stanice 94  
 gljivične infekcije 180  
 glutation-peroksidaza 202  
 gonosomi 38  
 govorno-jezični razvoj 139  
 gubitak sluha 28, 111, 128

## H

H3-fosforilacije 45  
 haploidni broj kromosoma 39  
 hCG ( $\beta$ -hCG) 70, 194, 223-232  
 hematološke i onkološke bolesti 187  
 hematopoeza 189  
 hemoglobin 189  
 heterokromatin 38  
 hiperfleksibilnost zglobova 103  
 hipermetropija 168  
 hipoplazija optičkog živca 28  
 hipotireoza 30, 35, 86, 107, 113, 150, 179  
 Hirschsprungova bolest 29, 34  
 holin 206  
 hondromalacija patele 30  
 HR / hGH 108, 116  
 hranjenje 105, 110, 136  
 Hrvatska zajednica za sindrom Down 259  
 HZJZ 53

## I

IFN 82  
 IGF-I 107, 108  
 imunodeficijencije 80, 82, 107  
 imunoglobulini 77, 84  
 imunostani 81  
 indikacije za kordocentezu 239  
 infekcije 80  
 InH 70  
 inkluzijske jedinice 37  
 integrirani test probira 230  
 interfaza 38  
 interferon- $\alpha$  82, 109, 202  
 interpupilarni razmak 169  
 invazivne dijagnostičke metode 232  
 inverzija 41

IQ 129

izbrazdani jezik (lingua scrotalis) 32

izokromosom 26, 46

## J

jezično-govorni razvoj 128

jezik 129, 149

## K

kalcij 185, 204

kariotipizacija 40, 221, 235, 240, 241

karotinemija 179

katarakta 27, 31, 126, 167, 173

keratokonus 173

KF 202

klasični tip SD 25

kliničke osobitosti 23

klindaktilija 29, 34, 223, 230

kognitivni razvoj 128

kombinirani test probira 227

komunikacija 117

konstipacija 113

konvulzije 35, 126

kordocenteza 238

kožne bolesti 175

kralješnica 161

kratak vrat 28

kratka prsna kost 34

kratki peti prst 29

kriptične pericentrične translokacije 25

kriptorhizam 30

kriterij za prenatalnu dijagnostiku 48

kromatide 38, 39, 40, 42

kromosom 21 (HSA21) 67

## L

LDH 202

leća 173

leptoten 39

leukemija 69, 80-83, 116, 189, 192, 194

limfociti 77-79, 81, 82, 86

logoped 113, 116, 128-130, 139, 150, 259

lordoza 30

## M

magnezij 205

makrofagi 78

makroskopski izgled mozga 94

malokluzija 28

mangan 206

marmorizirana koža (cutis marmorata) 182

mejotska dioba 44, 45, 62

mentalna retardacija 25, 30, 35, 56, 57, 93, 103

metabolizam 201

metacentrični kromosomi 38

metafaza 39

metilacijski status gena 26

metode dijagnostike 232, 236

metode probira 224, 228

migracija neurona 94

mijelodisplastični sindromi 190

mikrosateliti 25

milia-like idiopatska kalcinoza 185

miopija 27, 168

mišićna hipotonija 29, 108

mišji model SD 99

mitoza 37

modalni broj 46

MoM 70

monosomije 65

mozaicizam 44, 61, 63, 235

mucanje 128

mutacija 37

## N

nebalansirana translokacija 46, 65

neinvazivne metode probira 223

neperforirani anus 29

neppravilna denticija 32

neppravilna gornja ploha jezika 28

nerazdvajanje kromosoma 42-46, 61-63

neuralne laminacije 96

neuroblastom 195

neurodegenerativne promjene 68, 97, 99

neurotransmiteri 94, 206

niski rast 35, 107, 108, 116

nistagmus 27, 31, 128, 167, 168, 171

NK-stanice 83

NN 70, 224

nomenklatura u citogenetici 46

nosna kost 226

**O**

obavijesti za liječnike 259  
 obilježja kromosoma 37  
 obiteljsko stablo 47- 49  
 očne bolesti 167  
 omega 6 masne kiseline 207  
 oogeneza 40  
 opsesivna kompulzivna bolest 30  
 opstrukcija suznih kanala 168  
 ortopedske bolesti 153  
 OSA 111

**P**

p krak 38  
 pahiten 39  
 palmoplantarna hiperkeratoza 180  
 PAPP-A 223  
 pectus carinatum 29  
 pectus excavatum 29  
 polarnost neurona 94  
 polidaktilija 34  
 polocita 38  
 poremećaj diferencijacije dendrita 96  
 predškolsko razdoblje 129  
 prehrana 201  
 prenatalna dijagnostika 221  
 prirodene srčane greške 108  
 probavni sustav 29, 34, 111  
 profaza 39  
 prolaps mitralne valvule 34  
 prolazna leukemoidna reakcija 35, 80, 106  
 prometafaza 39  
 promjene metabolizma i prehrana 199  
 promjene na mozgu 106  
 protok u DV 223, 226  
 prstenasti kromosom 46  
 Prvi hrvatski simpozij o sindromu Down 261  
 psihijatrijske promjene 30  
 psihološke promjene 30  
 psihomotorni razvoj 123  
 pupčana kila 29

**Q**

q krak 38  
 QPCR 73

**R**

RAC ili RACZ 49, 236  
 radni terapeut 128  
 rana razvojna intervencija 135  
 razmaknute bradavice 34  
 razvoj mozga 87  
 recipročna translokacija 66  
 redukcijaska dioba 39  
 refrakcijske anomalije 128, 167  
 registar nasljednih anomalija 58  
 regularna trisomija 61  
 rekombinacija 25, 39  
 retinovaskularne anomalije 167  
 RNA 38, 40, 43, 203  
 Robertsonova translokacija 64  
 RPD 47  
 RSV 88

**S**

S period 39  
 samostalan život 36  
 SDCR 106  
 seboroički dermatitis 183,185  
 selen 206  
 senzomotorni razvoj 138  
 Shh 99  
 sinaptogeneza 94  
 sklonost aterosklerotskim promjenama 35  
 skolioza 117  
 skrivena stenoza spinalnog kanala 106  
 sluh 104, 111, 113, 126  
 smrtnost 58, 81, 110,  
 socijalizacijski koeficijent 129  
 socijalno- emotivni razvoj 141  
 SOD 202, 208  
 solidni maligni tumori 194  
 spermatogeneza 40  
 spontani pobačaj 71, 235  
 spoznajni razvoj 146  
 stanice djeteta u krvotoku majke 231  
 stomatološki pregledi 116  
 stopalo 161  
 STR 25, 73  
 strabizam 126, 128, 167  
 subklinička hipotireoza 107, 113  
 subluksacija patele 30  
 submetacentrični kromosomi 38  
 sudjelovanje u sportu 163

suhoća kože 178  
SURUSS / sustav 230  
svrab (scabies) 184

## Š

šake 29  
šarenica 172  
šećerna bolest 30, 85, 86, 107, 150  
školsko razdoblje 116, 129

## T

TAM 190, 191  
telofaza 39, 40  
tetralogija Fallot 29, 108  
TNI 207, 216  
traheozofagealna fistula 34  
translokacijski tip SD 25, 61, 221  
transverzalna brazda na dlanu 34  
triptofan 208  
trisomije 26, 221  
trostruki test 70, 229  
TSH 35, 107, 113, 115

## U

učestalost pojedinih kromosomskih aberacija 37  
Udruga 21 za sindrom Down, Split 259, 261  
uE3 70  
ultrazvučne metode 224, 229  
ultrazvučni biljezi 229  
umbilikalna fistula 34  
unatražni protok 223  
uške 31  
usta 180  
utjecaj dobi trudnice na pojavu trisomije 21, 222

## V

višak kože na vratu 28  
visina 108  
vitamini 209, 213  
vitiligo 85, 182  
VPI 111  
VRAC 236  
VSD 34, 108

## Z

zajednički atrioventrikulski kanal 34  
zametne stanice 42  
zglob koljena 159  
zglob kuka 155  
zigoten 39  
zubi 149

## Ž

željezo 205

Ova knjiga je ogledalo dugogodišnjeg rada, ideja i stručnih stavova 12 autora koji se u praksi susreću s osobama oboljelim od sindroma Down. Ona je sažetak rada i kontinuitet njihovog znanja i iskustva. Ipak, trebalo je proteći dosta vremena da sazrije spoznaja o potrebi, a još više o mogućnostima, da se napiše ovakav udžbenik. Autorice četiri poglavlja, ujedno i urednice knjige, prihvatile su taj izazov. Jer, sve o čemu se u medicini neformalno raspravlja čini se jednostavnim i poznatim, ali kada se to pokuša uobličiti u pisanu riječ pojavljuju se brojne nedoumice.

Knjiga predstavlja značajan doprinos stručnoj literaturi u Republici Hrvatskoj, posebice stoga što pisani tekst koji obrađuje ovu problematiku još ne postoji u nas. Knjiga daje osnovne, ali i specifične, informacije nužne za promišljanje o kliničkim stanjima vezanim uz sindrom Down. Očite namjere urednica bile su objediniti sve relevantne činjenice s ciljem unapređenja praktičnog pristupa bolesnicima.

Hvale je vrijedno da će djelo ovakvog sadržaja konačno biti dostupno čitateljstvu. Urednice i izdavača treba pohvaliti što su objedinili opsežnu problematiku sindroma Down u cjelovit ali sažet udžbenik. Zamišljena ideja i ambicija da se na jednom mjestu predstave svi vidovi bolesti sindroma Down ostvarena je u potpunosti.

Knjiga je temeljita, upečatljiva i dobro napisana; ona objašnjava sposobnosti oboljelih osoba, i ukazuje na jaz između toga kako bi se trebali odnositi prema oboljelima i često nelijepe stvarnosti kako se zaista odnosimo prema njima. Štivo knjige urednice koncipiraju mozaikalnim pristupom temeljnom sadržajnom materijalu, u svrhu uzlazne motivacije svih koji se bave problemom sindroma Down.

Knjiga je namijenjena studentima medicine koji žele proširiti svoje znanje iz ovog područja, ali i specijalizantima i specijalistima svih medicinskih struka, interne te svim ljudima koji su u dodiru s oboljelim osobama i koje imaju istinsku želju pomoći im, uljepšati i olakšati život.

Da bi čovjek kvalitetno proživio život treba razumjeti što je život i što je u životu dobro a što loše, za njega i bića koja ga okružuju.

Prof. dr. Jasminka Pavelić

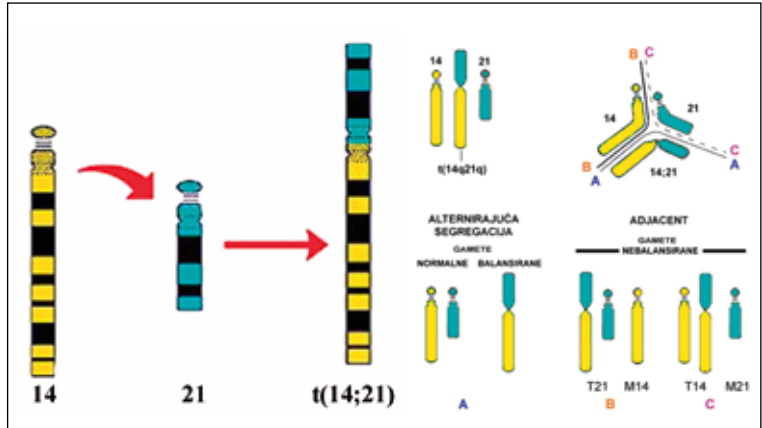
# Atlas slika



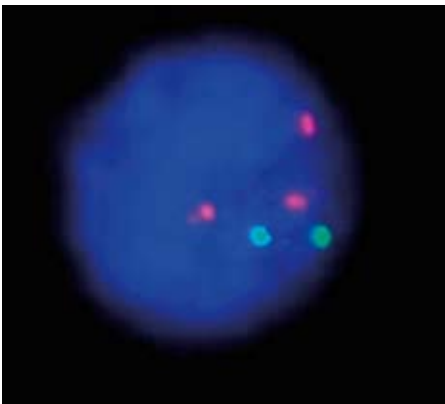
Slika 1-6.



Slika 1-9.



Slika 3-5.



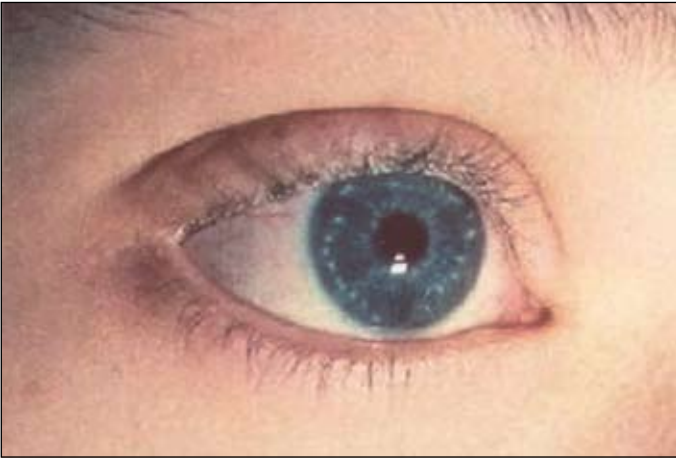
Slika 3-9.



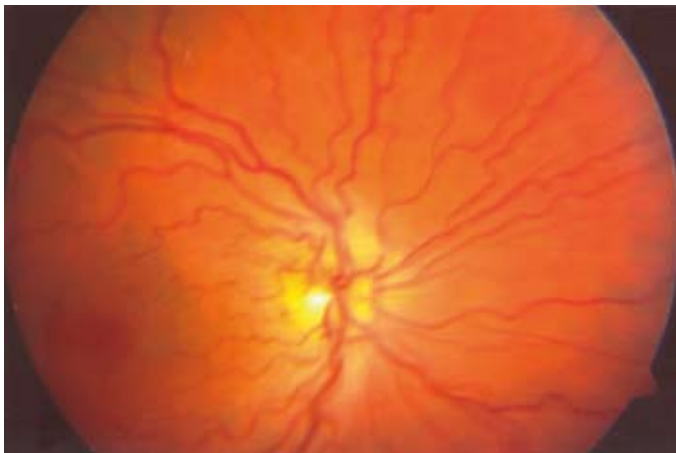
Slika 6-2.



*Slika 6-3.*



*Slika 6-4.*



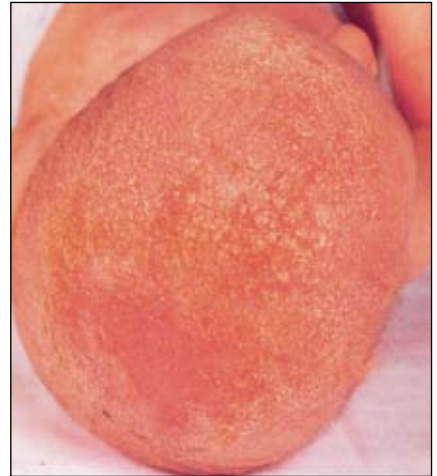
*Slika 6-5.*



*Slika 7-15.*



*Slika 7-16.*



*Slika 7-22.*



*Slika 7-19.*





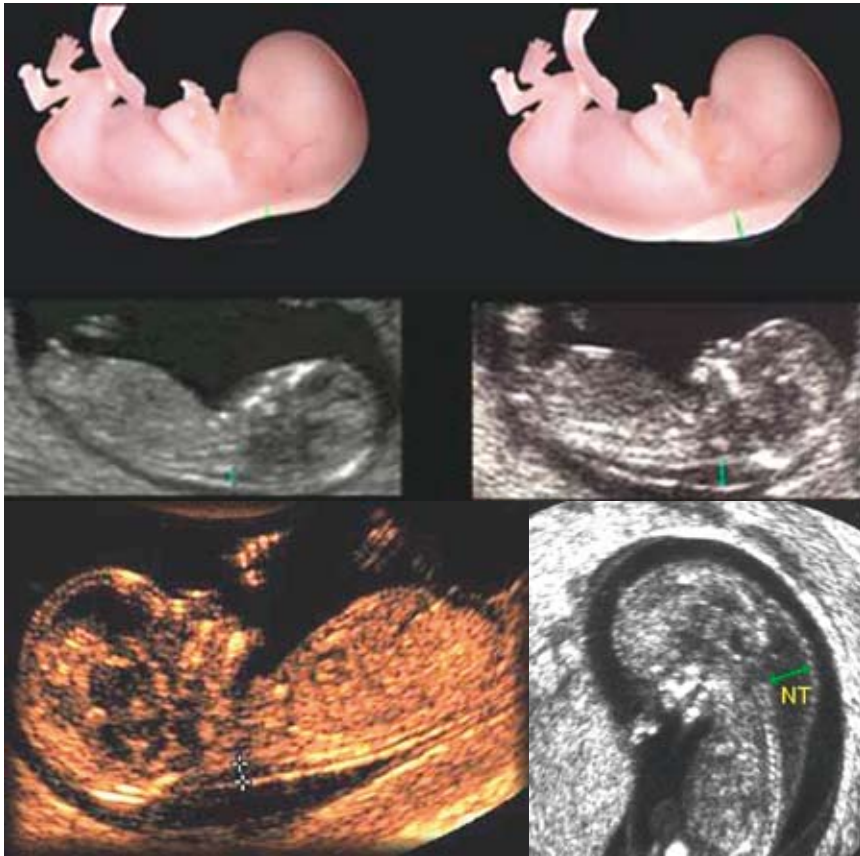
*Slika 4-5.*



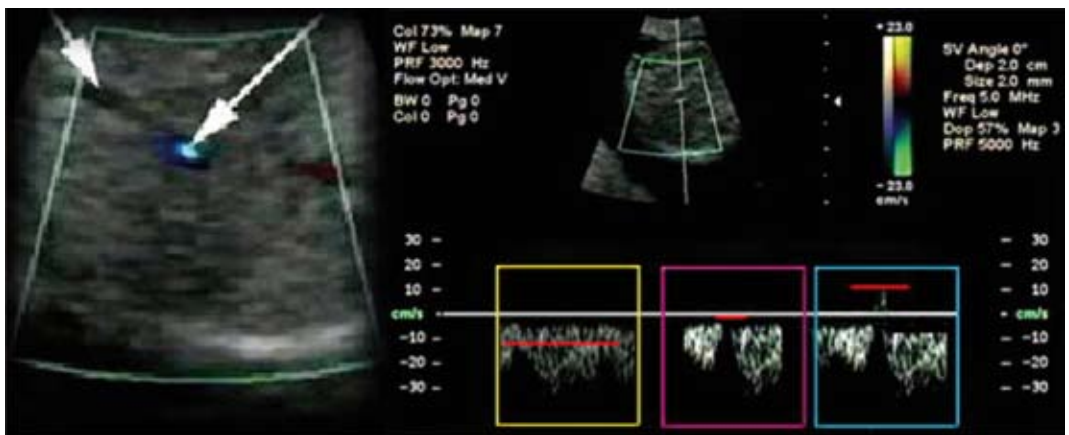
*Slika 8-2.*



*Slika 1-1.*

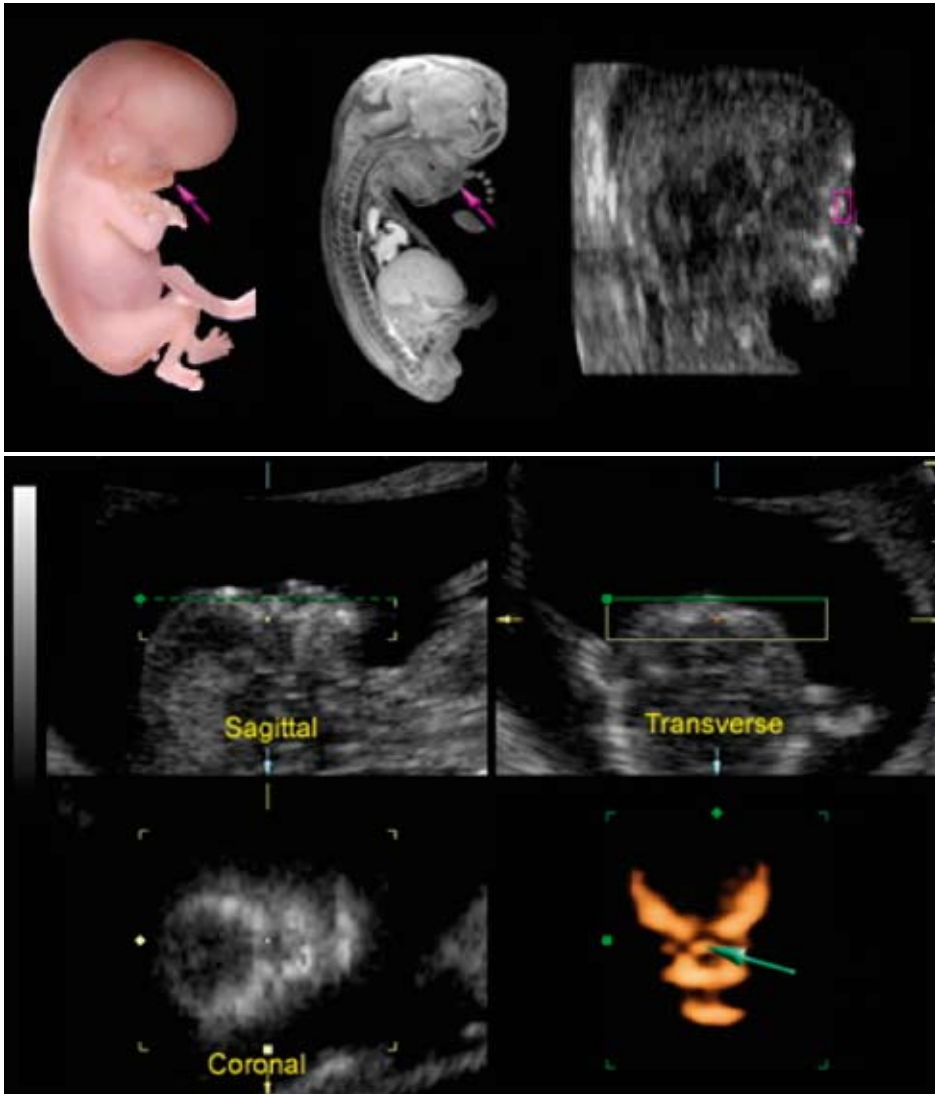


Slika 10-2.



Slika 10-3.

normalni      odsutni      reverzni



Slika 10-4.



