

DOWNOV SINDROM

DOWN'S SYNDROME

Ingeborg Barišić

SAŽETAK

Downov sindrom jedan je od najčešćih uzroka duševnog zaostajanja. Premda je etiologija njegova nastanka još nedovoljno poznata, u zadnje vrijeme napravljen značajan napredak u spoznaji o spektru medicinskih problema vezanih za ovaj poremećaj. Zbrinjavanje djece i odraslih s Downovim sindromom zahtijeva organiziran multidisciplinarni pristup i odgovarajući nadzor kako bi se na vrijeme uočila, liječila ili spriječila stanja koja se češće javljaju tijekom života osoba s Downovim sindromom. Suvremena i sveobuhvatna informacija o zdravstvenim i razvojnim problemima u osoba s trisomijom 21 prijeko je potrebna kako bi se roditeljima pružila kvalitetna genetička informacija prije odluke o prenatalnoj dijagnozi i da bi se učinkovito planirala zdravstvena zaštita djece i odraslih. Napredak u medicini, rana intervencija, posebni edukacijski programi i odgovarajuća zdravstvena zaštita, značajno unapređuju kakvoću života osoba s Downovim sindromom.

KLJUČNE RIJEČI: Downov sindrom, trisomija 21, zdravstvena zaštita

UVOD

Downov sindrom (DS) najčešća je trisomija kromosoma spojiva s preživljavanjem. Lejeune je već davne 1959. godine otkrio povezanost između kliničke slike Downova sindroma i prekobrojnog kromosoma 21, no još se malo zna o uzrocima nerazdvajanja koji dovode do ovog poremećaja. U nekim ispitivanjima nađena je povezanost ove pojave s polimorfizmima gena uključenih u metabolizam folata, pa tako posredno i genske ekspresije koja je ovisna o DNA-metilaciji. Utjecaj na učinak polimorfizama imao bi i genotip embrija i genotip majke.^{1,2}

ABSTRACT

Down's syndrome is one of the most common causes of mental retardation. Although the understanding of its pathogenesis is still incomplete, there has been an improvement in understanding of the spectrum of medical issues related to this disorder. Medical management requires an organized multidisciplinary approach and anticipatory guidance in the treatment and prevention of clinical conditions that occur at a higher prevalence during the lifetime of a person with Down's syndrome. Current and comprehensive information about medical problems in individuals with trisomy 21 is of importance in counselling parents and planning health care provision. With new medical advances, early intervention, special educational programmes and proper health care services, the quality of life of individuals with Down's syndrome is considerably improved.

KEY WORDS: Down's syndrome, trisomy 21, health care

Danas se smatra da je rizik ponavljanja nerazdvajanja u nastanku regularne trisomije veći no što se naslućivalo, i da iznosi oko 2,5%.³ Opaženo je i da je rizik nešto veći u žena koje su imale veći broj porođaja, bez obzira na njihovu dob.⁴ Za translokacijske oblike Downova sindroma rizik ovisi o tipu translokacije i spolu nositelja (otac ili majka), te se može kretati od zanemarivog do 100%-tnog rizika.⁵

Premda je naše znanje o patogenezi Downova sindroma još necjelovito, značajan je napredak nastupio u spoznajama o medicinskim problemima koji su vezani za ovaj poremećaj. Potpuna i suvremena informacija o zdravstvenim i razvojnim problemima u osoba s trisomijom 21, nužna je kako bi se roditeljima pružila kvalitetna genetička informacija prije odluke o prenatalnoj dijagnozi, te da bi se učinkovito planirala zdravstvena zaštita djece i odraslih. Cilj je ovog rada prikazati nove

Ustanova: Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Referentni centar za praćenje kongenitalnih anomalija

Prispjelo: 18.10.2004.

Prihvaćeno: 30.10.2004.

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ingeborg Barišić, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju, Referentni centar za praćenje kongenitalnih anomalija, Klaićeva 16, 10000 Zagreb; e-mail: ingeborg.barisic@kdb.hr

spoznaje i stajališta u dijagnostici, liječenju i praćenju osoba s Downovim sindromom.

PREVALENCIJA I DIJAGNOZA

Epidemiološki istraživanja pokazuju da je broj trudnoća s Downovim sindromom sve veći, što se može objasniti starijom dobi žena koje se odlučuju na trudnoću. Kako ujedno raste i broj trudnoća s DS-om, koje završavaju prekidom uz medicinsku indikaciju, ukupna je prevalencija u padu i danas iznosi oko 1 na 1000 porođaja.^{6,7} U nas se prati i prevalencija DS-a, pa je uočeno da je u padu, u odnosu prema prosječnoj prevalenciji DS-a u Europi.⁸

Dijagnoza Downova sindroma postavlja se na temelju analize kromosoma, a može biti indicirana prenatalno u slučajevima rizične trudnoće (dob majke, roditelj – nositelj balansirane translokacije koja zahvaća kromosom 21, ultrazvukom otkrivene malformacije ploda, pozitivan nalaz trostrukog ili četverostrukog testa itd.), ili postnatalno u slučaju da se kliničkim pregledom postavi sumnja na DS. Nedavno ispitivanje pokazuje da se regularni i translokacijski oblici DS-a klinički prepoznaju u 90–100% slučajeva, no kod mozaičnih oblika uspjeh je kliničke dijagnoze nizak (37,5%). Stoga treba imati na umu da manji dio osoba s Downovim sindromom neće imati posve karakterističan fenotip. Isto ispitivanje otkrilo je da se najčešće opisuju sljedeća obilježja: epikantus, kosi očni rasporci, plaženje jezika, brazda četiri prsta te izražen razmak između 1. i 2. prsta na nozi. Premda su ti znaci karakteristični za DS, možemo ih naći i u normalnoj populaciji.⁹ Preuranjena klinička dijagnoza može dovesti do stresa roditelja pa je najbolje s konačnom dijagnozom pričekati do završetka citogenetičke analize. Razgovor s roditeljima treba pripremiti. Genetičku informaciju u našoj sredini prema postojećim propisima daje liječnik, najbolje osoba posebno educirana za genetsko savjetovanje.

Postoji više prenatalnih strategija probira u trudnoći. U nas se primjenjuje trostruki (triple) test kojim se u serumu trudnice određuju alfafetoprotein, humani korionski gonadotropin, nekonjugirani estriol u korelaciji s dobi majke.¹⁰ Četverostruki (quad) test uključuje trostruki test uz određivanje inhibina A, što omogućava stopu otkrivanja trisomije od 87,0% uz 5,0% lažnopolozitivnih rezultata.¹¹ Testiranje u prvom tromjesečju trudnoće uključuje dob majke, serumski plazma protein A povezan s trudnoćom (PAPP-A), slobodni beta-hCG i određivanje nuhalnog nabora u 10.–14. tjednu gestacije. Integrirani test čini testiranje u prvom tromjesečju u kombinaciji s četverostrukim testom. Probir trudnica u prvom tromjesečju kombinacijom ultrazvučnih markera

i ispitivanja seruma majke može otkriti 97% plodova s trisomijom 21, uz stopu lažnopolozitivnih nalaza od 5% ili 91% plodova uz stopu lažnopolozitivnih nalaza od 0,5%.¹² Ovi rezultati upućuju na to da će testiranje trudnica u prvom tromjesečju vjerojatno u idućim godinama postati sve rašireniji način otkrivanja trisomičnih plodova, pogotovu ako se ima na umu uvijek prisutna želja žena da se što prije dođe do dijagnoze. Ulažu se naponi kako bi se poboljšala osjetljivost i specifičnost tih testova i tako što više izbjegli invazivni dijagnostički testovi.¹³⁻¹⁵

Izolacija i analiza stanica ploda iz krvi majke omogućila bi također neinvazivnu prenatlnu dijagnozu, no ta se metoda još mora usavršiti. U nekim je centrima moguća i preinplantacijska dijagnostika.

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA OSOBA S DOWNOVIM SINDROMOM

Zdravstvenoj zaštiti djece i odraslih s DS-om treba pristupiti sustavno, uzimajući u obzir činjenicu da postoji rizik za poremećaj više organa i sustava. Američka akademija za pedijatriju izradila je smjernice za praćenje osoba s DS-om, a objavljeno je i više prikaza medicinskih problema u adolescenata i odraslih osoba s DS-om.¹⁶⁻¹⁹

Kongenitalne malformacije

Neposredno nakon porođaja djecu u koje je postavljena dijagnoza DS-a, treba pregledati i obraditi kako bi se ustanovilo postoji li srčana mana ili malformacije drugih organa i sustava.

Srčane mane javljaju se u oko polovice djece s DS-om. Najčešće se nalaze defekt septuma atrija, defekt septuma ventrikula, A-V kanal, rjeđe perzistirajući ductus arteriosus, tetralogija Fallot i druge srčane malformacije. Zbog sklonosti djece s DS-om da razviju plućni vaskularni otpor, često se u početku ne nalaze jasni znaci srčane bolesti pa je nakon porođaja uvijek indiciran pregled kardiologa, koji uključuje i ultrazvučni pregled srca. Operacije srca u djece s Downovim sindromom imaju uglavnom podjednak ishod kao i operacije djece s izoliranom srčanom grješkom. Iznimka su samo operacije A-V kanala koje su praćene češćim komplikacijama. Nakon operacijske korekcije srčane mane, potrebno je provoditi profilaksu bakterijskog endokarditisa. U adolescenciji se mogu javiti prolaps mitralne valvule (46%) ili regurgitacija aortnog ušća (17%). Stoga se preporuča i u osoba u kojih je u djetinstvu isključeno postojanje srčane mane u pubertetu, a potom i dalje, redovito povremeno kontrolirati UZV srca.^{20,21}

Uz srčane malformacije javljaju se i malformacije drugih organa i sustava. Oko 300 puta veći rizik nego u općoj populaciji postoji za anularni pankreas, kataraktu,

atreziju duodenuma, a oko 100 puta je veći rizik za megakolon i atreziju hoana. Atrezija jednaka, anusa i tankog crijeva, polikdatilija, i omfalokela javljaju se 10–30 puta češće nego u općoj populaciji. Rizik pojave rascjepa usne s rascjepom nepca ili bez njega te redukcijских anomalija udova 3–5 puta je veći nego u općoj populaciji.²² Najčešće bubrežne anomalije su hipoplazija bubrega, opstruktivska uropatija i mikrociste glomerula, no nađu se druge anomalije kao što je megareter, vezikoureteralni refluks, stražnja valvula uretre, hipospadija.²³

Oštećenja osjetila

Uz dijagnostiku usmjerenu prema dijagnostici prirodnih malformacija, neposredno nakon porođaja treba ustanoviti postoji li oštećenje sluha i/ili vida.

Oko 60–70% osoba s DS-om ima slušno oštećenje koje je najčešće zamjedbeno, no može biti i provodno ili miješano. Dijagnosticiranje i liječenje gubitka sluha važan je dio zdravstvene zaštite osoba s DS-om jer to može dodatno otežavati govorni razvoj i društvenu prilagodbu. Probir sve novorođenčadi na oštećenje sluha, koji se provodi u našim rodilištima, otkrit će dio prirodnog oštećenja, no potrebno je daljnje praćenje jer česte gnojne upale srednjeg uha, kao i serozni otitis, mogu dovesti do stečene naglušnosti koja se može javiti tek u odrasloj dobi. Preporuča se ispitivanje sluha svake dvije godine. Rehabilitacija slušnog oštećenja obuhvaća logoterapiju, primjenu slušnih pomagala i ugradnju pužnice. Često su potrebne i operacijske korekcije kao što su uvođenje cjevčica, tonzilektomija i/ili adenoidektomija. Neka ispitivanja dovode u pitanje učinkovitost postavljanja cjevčica u djece s DS-om, jer je nađeno da je čak 40% zahvata neuspješno.²⁴ Djeca s DS-om imaju nižu stopu izlječenja i češće komplikacije – infekcije rezistentne na antibiotike, atelektazu ili perforaciju bubnjića, holesteatom srednjeg uha, otoreju te nižu stopu oporavka sluha. Longitudinalno praćenje postoperacijskog ishoda ipak daje nadu da se sluh može sačuvati i u djece s kroničnom upalom srednjeg uha s izljevom, uz odgovarajuće praćenje i liječenje.²⁵

Smjernice zdravstvene zaštite djece s DS-om preporučuju kontrolu vida već u ranoj dojenačkoj dobi, kako bi se na vrijeme otkrila prirodna katarakta ili glaukom. Problemi vidnog sustava pogoršavaju se s dobi. Oko 38% djece mlađe od 12 mj. i 80% one u dobi od 5–12 godina, imaju probleme koji zahtijevaju trajno praćenje i intervenciju. Najčešće su refrakcijske anomalije, strabizam i nistagmus. Djeca s DS-om imaju smanjenu vidnu oštrinu i osjetljivost na kontraste, što može upućivati na oštećenje osjetilnog dijela optičkog puta.²⁶ Kontrola vida preporuča se svakih 1–2 godine, kako bi se na vri-

jeme otkrile refrakcijske anomalije, ali i druge rjeđe komplikacije kao što su zamućenje leće ili kertokonus.

Dišni sustav

Djeca s DS-om često imaju opstruktivski *sleep*-apneja sindrom koji je uzrokovan hiperplazijom limfnog tkiva, hipoplazijom srednjeg dijela lica, makroglosijom, glosoptozom, uskim nosnim hodnicima, kolapsom mekog nepca i hipofarinksa te debljinom.²⁷ Uz apneje, simptomi mogu biti hrkanje, neobičan položaj u spavanju, pospanost i razdražljivost. U starijoj dobi apneje se mogu pogrešno protumačiti kao psihoneurotski simptomi ili smetnje ponašanja. Tonziloadenotomija nije učinkovita u svim slučajevima. Operacijske korekcije često ne rješavaju problem te je u nekim slučajevima indicirana oksigenoterapija tijekom noći kako bi se izbjegle komplikacije i nastanak *cor pulmonale*. *Cine* MRI pokazala se kao dobra metoda koja omogućava evaluaciju opstrukcije u području gornjih dišnih putova.²⁸

Opstrukcija u gornjim dišnim putovima, uz teškoće intubacije, jedan je od razloga češćih komplikacija kod anestezije u djece s DS-om. Od ostalih komplikacija tijekom anestezije spominju se bradikardija pri indukciji te postintubacijski krup.²⁹

Bolesti donjih dišnih putova – opstruktivski bronhitis i upala pluća – najčešći su razlog hospitalizacije u dječjoj dobi. U slučajevima čestih infekcija treba provjeriti stanje humoralne imunosti jer se u djece s čestim infekcijama dišnih putova može naći nedostatak podklasa imunoglobulina G.

Probavni sustav

Osim često prisutnih malformacija, najčešći su problemi probavnog sustava u djece s DS-om nenapredovanje u prvim mjesecima života, celijakija te opstipacija.

Procjenjuje se da je učestalost glutenske enteropatije u osoba s DS-om 1: 25, a u posljednjem ispitivanju na Malti nađena je učestalost od čak 58%, što opravdava aktivnu potragu za ovim poremećajem.³⁰ Celijaka može pokazivati vrlo blage simptome ili može prolaziti asimptomski, odnosno njezini simptomi mogu biti prikriveni osnovnim poremećajem (npr. niži rast). Čak i u osoba u kojih se javljaju simptomi bolesti, dijagnoza se postavlja u prosjeku tek nekoliko godina nakon pojave prvih znakova. Prevladava stajalište da bi u svakog djeteta s DS-om bar jednom, u dobi od 24 mjeseca, trebalo ispitati serumsku protutijela na gluten (AGA i EMA)³¹.

Ispitivanja pokazuju da djeca s DS-om imaju povećanu prevalenciju asimptomatske holelitijaze. I u odrasloj dobi osobe s DS-om sklone su bolestima žuči (relativan rizik je 3,5 u odnosu na opću populaciju).³²

Kožne promjene

Čak 87% djece s DS-om ima kožne promjene kao što su suha koža – kseroza, atopijski dermatitis, palmoplantarna hiperkeratoza, izbrazdan jezik i cutis marmorata. Do adolescencije kožni poremećaji obično već uzrokuju probleme, posebno folikulitis koji se razvija u 50–60% adolescenata. U adolescenciji se češće nađe i atopijski dermatitis te gljivične infekcije kože i noktiju, koje znaju biti refrakterne na liječenje. Vitiligo i alopecija također se javljaju češće nego u općoj populaciji.³³

Endokrini i hematološki poremećaji

Oko 1:150 novorođenčadi s DS-om imaju primarnu kongenitalnu hipotireozu (1:4000 u općoj populaciji). Djeca s DS-om imaju nešto češće i hipertireozu. Stoga u standard obrade pripada i provjera funkcije štitnjače neposredno nakon porođaja, u dobi od 6 mjeseci te zatim jednom na godinu određivanjem T3, T4 i TSH. Znaci i simptomi hipotireoze mogu se razvijati postupno te biti prekriveni osnovnom kliničkom slikom DS-a, ili u kasnijoj dobi biti pogrešno dijagnosticirani kao depresija ili demencija. Učestalost hipotireoze povećava se s dobi, tako da čak 15% odraslih ima znakove smanjene funkcije štitnjače. Smatra se da osobe s normalnom ili graničnom koncentracijom tiroksina s vrijednostima TSH većim od 10 mU/L, imaju kompenziranu hipotireozu. Nisu usuglašena stajališta o tomu treba li takve osobe liječiti.^{34,35}

Diabetes mellitus razvija oko 1% adolescenata s DS-om. Šire laboratorijsko testiranje nije indicirano rutinski, no nužno je obratiti pozornost na moguću pojavu simptoma šećerne bolesti.

Osobe s DS-om češće imaju i hematološke poremećaje. U novorođenačkoj dobi javljaju se policitemija (64%), makrocitoza (66%) te prolazni mijeloproliferacijski poremećaji, a u dobi malog djeteta akutna mijeloidna (AML) i limfoblastična (ALL) leukemija. Prolazni mijeloproliferacijski poremećaj zbog nepoznata razloga spontano regredira u dobi od 2–3 mj. Javlja se u oko 10% novorođenčadi s DS-om. Liječenje je konzervativno s iznimkom rjeđih težih slučajeva kad se javljaju komplikacije i kad se preporuča rano započeti liječenje citozin arabinozidom.³⁶ Neka djeca u dobi od 1–3 godine razviju mijelodisplastički sindrom ili akutnu megakarioblastičnu leukemiju. Zbog toga u djece u koje je registriran prolazni mijeloproliferacijski poremećaj, treba redovito kontrolirati krvnu sliku. Osobe s DS-om imaju smanjen rizik za pojavu solidnih tumora, no rizik pojave leukemija veći je 20 puta nego u općoj populaciji. AML i ALL se javljaju u dobi od 1–5 godina.³⁷ Oko 20–69% bolesnika s AML-om prezentira se kao mijelodisplastični sindrom koji obilježava dugotrajna trombocitopenija koja traje

više mjeseci, a potom se javlja anemija. Razmjerno dobra prognoza AML-a dijelom se može pripisati povećanoj osjetljivosti na cytosine arabinoside (ara-C) poradi pojačane ekspresije cystathionine-beta-synthase, koja se nalazi na kromosomu 21.³⁸ Djeca s DS-om koja obole od ALL-a, teže podnose liječenje, no stopa preživljavanja ne razlikuje se od one u oboljele djece koja nemaju DS.

Lokomotorni sustav

Zbog hipotonije, djeca s DS-om mogu imati i smetnje hoda, s eksternom rotacijom kukova, koljena u fleksiji i valgusu, uz rotaciju tibija prema van. U djetinstvu normalnom hodu mogu smetati spuštenu stopala. U odrasloj dobi smetnja hodu može biti *hallux valgus*, kao i plantarni fasciitis te artritis povezan s izraženo spuštenim stopalima. Nešto je veći i rizik pojave spondilolize/spondilolisteze, osobito u pretilih. U takvim slučajevima potrebno je potražiti pomoć ortopeda. Zbog pojačanog laktiteta osobe s DS-om su sklone displaziji kuka koja može dovesti do čestih dislokacija. One mogu biti asimptomatske ili se očituju pojavom šepanja.

Djeca s DS-om imaju i atlantoaksijalnu nestabilnost i sklonost subluksaciji cervikalne kralježnice. Za postavljanje dijagnoze nužna je funkcijska rendgenska snimka vratne kralježnice. Subluksacija postoji ako je razmak između stražnjeg segmenta prednjeg luka C1 i prednjeg dijela zuba (*processus odontoideusa*) C2 veći od 5,0 mm. Oko 14% djece s DS-om imaju povećan ovaj razmak, a ne pokazuju simptome, a tek 2% razviju simptome kompresije spinalnog kanala kao što su bol u vratu, tortikolis, hiperrefleksija, smetnje hoda, gubitak kontrole crijeva i mokrenja, kvadripareza ili kvadriplegija. Budući da vrijednost rendgenskih snimki cervikalne kralježnice u određivanju rizika pojave oštećenja kralježničke moždine tijekom sportskih aktivnosti nije potvrđena, više se ne preporuča rutinsko snimanje. Preporuča se neurološki pregled jedanput na godinu, kako bi se uočili znaci spinalne kompresije. Kod anestezije i pregleda stomatologa treba upozoriti na moguću opasnost od hiperekstenzije vrata. Osobe u kojih se javljaju simptomi nestabilnosti/subluksacije, treba imobilizirati i podvrgnuti operacijskom učvršćivanju. Na žalost, ishod operacije često nije zadovoljavajući. Budući da su ispitivanja pokazala da djeca s atlantoaksijalnom nestabilnošću ne pokazuju progresiju kliničkih simptoma kad su uključena u aktivnosti za koje se zna da nose rizik za pojavu simptoma bolesti, upitna je nužnost zabrane aktivnijeg bavljenja sportovima koji bi mogli dovesti do naglih pokreta u vratnoj kralježnici.³⁹

Juvenilni reumtoidni artritis javlja se u oko 1,2% djece i adolescentata s DS-om. Budući da je prosječno vrijeme postavljanja dijagnoze oko 3,3 godine (u odnosu

na 0,7 godina u zdrave djece), vidljivo je da je dijagnozu u djece s trisomijom 21 teže postaviti te da stoga treba posvetiti posebnu pažnju simptomima.

Središnji živčani sustav

Konvulzije se javljaju u oko 5–10% djece s DS-om. Oko 40% se javlja prije prve godine života, a 40% u odrasloj dobi. U dječjoj dobi javljaju se infantilni spazmi i mioklonije, a u odrasloj dobi parcijalne jednostavne ili složene konvulzije. U oko polovice djece s infantilnim spazmima doći će do remisije. U djece u koje napadaji perzistiraju, nije pokazano da bi bilo razlike u ishodu s obzirom na primijenjenu terapiju (kortikosteroidi ili valproična kiselina).

U ranomu dojenačkom razdoblju psihomotorni razvoj djece s DS-om unutar je širega normalnog raspona, no potom razvojni kvocijent tijekom prvog desetljeća života trajno pada. U adolescenciji intelektualni razvoj doseže razinu koja se održava tijekom odrasle dobi. Postoje poteškoće u procesu učenja, u razumijevanju pisanih sadržaja, a zaostajanje je osobito izraženo u području izražajnoga govora.⁴⁰⁻⁴²

Djeca i odrasle osobe s DS-om mogu imati smetnje ponašanja, a nerijetko i psihičke probleme (17,6% mlađih od 20 godina). Najčešće nalazimo simptome ADHD-sindroma (6,1%), agresiju (6,5%), a 25–30% osoba s DS-om ima duševnu bolest (kao što su pervazivni razvojni poremećaj, depresija, opsesivno-kompulzivni poremećaj dr.). Duševno zaostajanje otežava postavljanje točne dijagnoze. Prevalencija Alzheimerove bolesti raste s dobi, tako da oko 75% osoba s DS-om starijih od 70 godina ima simptome kao što su gubitak prije stečenih sposobnosti, promjene ličnosti, gubitak pamćenja, poremećaj spavanja, apatija, fokalni neurološki simptomi, inkontinencija i dr. Prije postavljanja dijagnoze nužno je isključiti druge moguće uzroke tih simptoma (depresija, nuspojave lijekova, sistemne bolesti i dr.).

PREVENCIJA BOLESTI

Jedan od važnih zadataka u zdravstvenoj zaštiti djece s DS-om jest sprječavanje adipoznosti. Osobe DS-om imaju smanjen bazalni metabolizam, manje su aktivne, pa to uz hormonske i druge genetičke čimbenike dovodi do sklonosti debljanju. Obično se rađaju s manjom tjelesnom masom, da bi već u dobi malog djeteta često bili adipozni. U dojenačkoj dobi posebno se preporuča pri određivanju dužine i tjelesne mase primjena posebnih krivulja rasta za DS.^{43,44} Od 24. mjeseca života treba započeti sa sustavnim praćenjem rasta i s prevencijom debljine, što uključuje izbor hrane, organiziranje društvenih i tjelesnih aktivnosti te modifikaciju djetetova ponašanja. Ukupan kalorijski unos trebao bi biti manji

nego preporučeni dnevni unos, a preporuča se i nadoknada vitamina i minerala. Posebnu pozornost treba posvetiti unosu vitamina D i kalcija jer odrasle osobe s DS-om imaju u prosjeku manju vršnu koštanu gustoću.⁴⁵ Trajni program tjelesnih aktivnosti tijekom cijeloga života važan je za kontrolu tjelesne mase, gustoće kostiju, ali i za cjelokupno tjelesno i emocionalno zdravlje osoba sa smetnjama u razvoju.^{46,47}

U osoba s DS-om prijeko je potrebna redovita higijena usne šupljine, kako bi se izbjegao gingivitis i bolest periodonta kojoj su posebno sklone, vjerojatno zbog promjena u flori usne šupljine. Četkanje zuba te redoviti posjeti zubaru svakih 6 mjeseci, mogu prevenirati bolest periodonta i gubitak zuba. Ortodontski problemi javljaju se u svih osoba s DS-om. Da bi se ispravili, nužna je suradnja djece koja moraju prihvatiti zubne aparate, što nije uvijek moguće.

I drugi preventivni postupci u zdravstvenoj zaštiti djece i odraslih s DS-om ne razlikuju se od onih u zdravih ljudi. Potrebno ih je redovito cijepiti. U odrasloj dobi korisni su provjera tlaka, nadzor nad pojavom malignih bolesti, redoviti ginekološki pregledi spolno aktivnih bolesnica i onih koje imaju premenstrualne teškoće, a to zahtijeva strpljenje kako bi se ostvarila suradnja. Premenstruacijski sindrom može se očitovati smetnjama u ponašanju i agresijom, razdobljima autističnog ponašanja, pa i konvulzijama. U nekih je povoljan odgovor na liječenje piridoksinom, premenstruacijskim diureticima, niskim dozama kontracepcijskih tableta, ili medoksiprogesteronom. Spolni odgoj i programi modifikacije ponašanja mogu pridonijeti usvajanju odgovornosti u pitanjima seksualnosti.¹⁸ U žena s DS-om menopauza nastupa ranije nego što je uobičajeno (oko 47 godina). Premda pubertet u oba spola nastupa u dobi i na način kao i u zdravih adolescenata, muškarci imaju slabiju sposobnost reprodukcije. Zbog nešto veće prevalencije karcinoma testisa, preporuča se godišnja kontrola urologa.

Dužina života osoba s DS-om u stalnom je porastu, pa se prosječan životni vijek u povoljnim socioekonomskim uvjetima približava normalnoj populaciji i sada je oko 56 godina života. Starije osobe s DS-om imaju više medicinskih problema nego zdrave osobe iste dobi. Uzrok smrti najčešće su srčana mana, demencija, hipotrioeza ili leukemija.⁴⁸

LIJEČENJE

DS se pokušalo liječiti raznim lijekovima i dijetetskim pristupom. U DS-u povećana je aktivnost superoksid dismutaze koja je ključni enzim u metabolizmu slobodnih radikala dobivenih iz kisika. No umjesto da njezina pojačana aktivnost djeluje povoljno, dolazi do povećane

peroksidacije lipida i preosjetljivosti na oksidacijski stres.⁴⁹ Ispitivanja su pokazala da u osoba s DS-om vitaminski pripravci i antioksidansi nisu djelotvorni u sprječavanju pojave malignih bolesti, imunih poremećaja ili prijevremenog starenja.⁵⁰

Najviše zanimanja u liječenju DS-a pobudio jest piracetam. Taj lijek pripada skupini lijekova za koju se smatra da potiču intelektualno funkcioniranje. Nedavno provedeno dvostruko slijepo ispitivanje pokazalo je da ovaj lijek nema značajnog učinka na pažnju, učenje i spoznajne funkcije u djece s DS-om. Štoviše, opaženo je dosta nepovoljnih učinaka (agitacija, agresija, gubitak teka i dr.).⁵¹ Moguće je povoljno djelovanje donepezila na razvoj govora.⁵² U liječenju Alzheimerove bolesti preporuča se niz lijekova (donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine). Uočeno je da osobe s DS-om pokazuju neke farmakokinetičke specifičnosti koje treba uzeti u obzir pri pripisivanju terapije.⁵³ Preporuča se da se lijekovi primjenjuju ciljano, samo ako su prijeko potrebni zbog određenih specifičnih smetnji (npr. epilepsije, depresije ili Alzheimerove bolesti).

U praćenju djece i odraslih s DS-om potreban je multidisciplinarni pristup više medicinskih specijalnosti, uključivanjem svih službi koje se bave rehabilitacijom osoba sa smetnjama u razvoju. Danas smatramo da djecu s DS-om treba uključiti u rane intervencijske programe, kako bi se što više omogućio njihov rani razvoj. U starijoj dobi potiče se boravak u predškolskim i školskim ustanovama uz djecu normalnog razvoja, uz pomoć i odgovarajući program. U odrasloj dobi nastoji se postići što veća samostalnost u svakodnevnim životnim aktivnostima i zapošljavanje na odgovarajućim poslovima.

ZAKLJUČAK

Napretkom medicinske struke značajno je produljen životni vijek osoba s Downovim sindromom. Da bi kvaliteta zdravstvene zaštite bila primjerena suvremenim dostignućima, nužno je poznavanje poremećaja i zdravstvenih rizika koji su česti u ovoj skupini bolesnika, njihovo pravodobno uočavanje i liječenje te provođenje odgovarajućih preventivnih mjera.

LITERATURA

- Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, Hopkins SE, Torfs CP, Hine RJ, Pogribna M, Rozen R, James SJ. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 623-30.
- O'Leary VB, Parle-McDermott A, Molloy AM, Kirke PN, Johnson Z, Conley M, Scott JM, Mills JL MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am J Med Genet* 2002; 107:151-5.

- Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, Ross L, Levin B, Kline J. Trisomy recurrence: a reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004; 75:376-85.
- Clementi M, Bianca S, Benedicenti F, Tenconi R. Down syndrome and parity. *Community Genet* 1999; 2:18-22.
- Barišić I, Zergollern Lj, Mužinić D, Hitrec V. Risk estimates for balanced reciprocal translocation carriers - prenatal diagnosis experience. *Clin Genet* 1996; 49:145-51
- Siffel C, Correa A, Cragan J, Alverson C. Prenatal diagnosis, pregnancy terminations and prevalence of Down syndrome in Atlanta. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2004; 70:565-571.
- Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981-2000. *BJOG.* 2004; 111:485-90.
- Barišić I, Tokić V, Beer Z, Modrušan-Mozetić Z, Žužek A, Vondraček N, Milevoj-Ražem M, Mršić Toth M, Ligutić I. Desetogodišnje epidemiološki praćenje prirođenih mana u sjeverozapadnoj Hrvatskoj. *Paediatr Croat* 2003; 47:181-8.
- Devlin L, Morrison PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. *Ulster Med J* 2004; 73:4-12.
- Lesin J, Skrablin S, Duric K, Suchanek E, Muzinic D, Kalafatic D, Kuvacic I, Zlopasa G, Plavec A. Probir Downova sindroma trostrukim testom u drugom tromjesečju trudnoće. *Lijec Vjesn* 2003; 125:55-60.
- Lambert-Messerlian GM, Canick JA. Clinical application of inhibin A measurement: prenatal serum screening for Down syndrome. *Semin Reprod Med* 2004; 22:235-42.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:45-67.
- Benn PA, Egan JF, Fang M, Smith-Bindman R. Changes in the utilization of prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004;103:1255-60.
- Biggio JR Jr, Morris TC, Owen J, Stringer JS. An outcomes analysis of five prenatal screening strategies for trisomy 21 in women younger than 35 years. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:721-9.
- Christiansen M, Larsen SO, Oxvig C, Qin QP, Wagner JM, Overgaard MT, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Norgaard-Pedersen B. Screening for Down's syndrome in early and late first and second trimester using six maternal serum markers. *Clin Genet* 2004; 65:11-6.
- American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 442-49.
- Roizen NJ. Medical care and monitoring for the adolescent with Down syndrome. *Adolesc Med State of the Art Reviews* 2002; 13:345-58.
- Merrick J, Kandel I, Vardi G. Adolescents with Down syndrome. *Int J Adolesc Med Health.* 2004; 16:13-9.
- Smith DS. Health care management of adults with Down syndrome. *Am Fam Physician* 2001; 64:1031-40.
- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, Khoury MJ, Saker DM. Population-based

- study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80:213-7.
21. Marino B, Digilio CM, Di Donato R. Health supervision for children with Down syndrome *Pediatrics* 108:1384-85.
 22. Kallen B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1996; 65:160-6.
 23. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, A Massad C. Urological manifestations of Down syndrome. *J Urol* 2004; 171:1250-3.
 24. Selikowitz M. Short-term efficacy of tympanostomy tubes for secretory otitis media in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:511-5.
 25. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61:199-205.
 26. John FM, Bromham NR, Woodhouse JM, Candy TR. Spatial vision deficits in infants and children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1566-72.
 27. Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with Down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183:175-81.
 28. Shott SR, Donnelly LF. Cine Magnetic Resonance Imaging: Evaluation of persistent airway obstruction after tonsil and adenoidectomy in children with Down syndrome. *Laryngoscope* 2004; 114:1724-1729.
 29. Borland LM, Colligan J, Brandom BW. Frequency of anesthesia-related complications in children with Down syndrome under general anesthesia for noncardiac procedures. *Paediatr Anaesth* 2004; 14:733-8.
 30. Sciberras C, Vella C, Grech V. The prevalence of coeliac disease in Down's syndrome in Malta. *Ann Trop Paediatr* 2004; 24:81-3.
 31. Cogulu O, Ozkinay F, Gunduz C, Cankaya T, Aydogdu S, Ozgenc F, Kutukculer N, Ozkinay C. Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening. *Pediatr Int.* 2003; 45:395-9.
 32. Tyler CV Jr, Zyzanski SJ, Runser L. Increased risk of symptomatic gallbladder disease in adults with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2004 Sep 22 [Epub ahead of print]
 33. Barankin B, Guenther L. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2001; 5:289-93.
 34. Tuysuz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr.* 2001; 90:1389-93.
 35. Gruneiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkielstain G, Heinrich JJ. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15:1543-8.
 36. Dormann S, Kruger M, Hentschel R, Rasenack R, Strahm B, Kontny U, Niemeyer C. Life-threatening complications of transient abnormal myelopoiesis in neonates with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2004; 163:374-7.
 37. Ross JA, Spector LG, Robison LL, Olshan AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Aug 24 [Epub ahead of print]
 38. Taub JW, Ge Y. Down syndrome, drug metabolism and chromosome 21. *Pediatr Blood Cancer* 2004 May 25 [Epub ahead of print]
 39. Pueschel SM. Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:123-25.
 40. Morgan M, Moni KB, Jobling A. What's it all about? Investigating reading comprehension strategies in young adults with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2004; 9:37-44.
 41. Turner S, Alborz A. Academic attainments of children with Down's syndrome: a longitudinal study. *Br J Educ Psychol* 2003; 73:563-83.
 42. Yoder PJ, Warren SF. Early predictors of language in children with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2004;109:285-300.
 43. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, Reed RB. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics.* 1988; 81:102-10.
 44. <http://www.growthcharts.com/>
 45. Baptista F, Varela A, Sardinha LB. Bone mineral mass in males and females with and without Down syndrome. *Osteoporos Int* 2004 Sep 9 [Epub ahead of print]
 46. Rimmer JH, Heller T, Wang E, Valerio I. Improvements in physical fitness in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004 Mar; 109(2): 165-74.
 47. Heller T, Hsieh K, Rimmer JH. Attitudinal and psychosocial outcomes of a fitness and health education program on adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 2004; 109:175-85.
 48. Carmeli E, Kessel S, Bar-Chad S, Merrick J. A comparison between older persons with Down syndrome and a control group: clinical characteristics, functional status and sensorimotor function. *Downs Syndr Res Pract* 2004; 9:17-24.
 49. Salman M. Systematic review of the effect of therapeutic dietary supplements and drugs on cognitive function in subjects with Down syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6:213-9.
 50. Lobaugh NJ, Karaskov V, Rombough V, Rovet J, Bryson S, Greenbaum R, Haslam RH, Koren G. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001; 155:442-8.
 51. Johnson N, Fahey C, Chicoine B, Chong G, Gitelman D. Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2003; 108:367-72.
 52. Kowald A, Klipp E. Alternative pathways might mediate toxicity of high concentrations of superoxide dismutase. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019:370-4.
 53. Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:509-15.