

## DOWN SINDROM: PROGRAM SPECIFIČNE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Mensuda HASANHODŽIĆ

Klinika za dječije bolesti  
Univerzitetsko - kliničkog  
centra Tuzla, Tuzla, Bosna i  
Hercegovina

Adresa za dopisivanje:  
Dr. Mensuda Hasanhodžić  
Klinika za dječije bolesti  
75000 Tuzla  
Bosna i Hercegovina  
e-mail: mensuda\_h@yahoo.fr

Down sindrom ili trisomija 21 je genetski poremećaj uzrokovan prisustvom treće kopije hromozoma 21 ili njegovog dijela i najčešći je uzrok mentalnog zaostajanja. Udružen je s karakterističnim izgledom lica, oštećenjem kognitivnih sposobnosti, teškoćama učenja, niskim rastom i, rjeđe, s drugim teškim oboljenjima uključujući leukemiju, imunodeficijenciju i epilepsiju. Down sindrom može biti identifikovan tokom trudnoće ili po rođenju. Incidenca Down sindroma kreće se od 1 do 3:1000 novorođenih, a statistički brojevi rastu u zavisnosti od starosne dobi majke. Zdravstvena zaštita osoba s Down sindromom uključuje povećan rizik od kongenitalnih anomalija srca, gastroezofagealne refluksne bolesti, ponavljanih infekcija, oštećenja sluha ili hroničnog seroznog otitisa, opstruktivne apneje u snu, disfunkcije štitaste žlijezde i Alzheimerove bolesti. Rana stimulacija u djetinjstvu, skrining najčešćih problema, medicinsko liječenje kada je potrebno, porodično okruženje i stručna edukacija mogu doprinijeti boljem razvoju djece s Down sindromom. Savremena i razumljiva informacija o medicinskim problemima u osoba s Down sindromom je važna za genetsko savjetovanje roditelja i za okvirno planiranje zdravstvene zaštite djece i odraslih s Down sindromom.

**Ključne riječi:** Down sindrom ▪ Trisomija 21 ▪ Zdravstvena zaštita

**Primljeno:** 20. 1. 2008.  
**Prihvaćeno:** 22. 2. 2008.

Pedijatrija danas 2008;4(1):53-67

## Uvod

Down sindrom (DS), Segiun-Downov sindrom ili trisomija 21 (T21) sinonimi su kojima se označava najpoznatiji malformacijski sindrom i najčešći uzrok mentalnog zaostajanja u ljudi. Posljedica je prisutnosti treće kopije hromozoma 21 ili njegovog dijela u nasljednoj masi čovjeka.

Premda je znanje o patogenezi DS još nedovoljno, značajan je napredak u spoznajama o medicinskim problemima koji su vezani za ovaj poremećaj. Potpuna i savremena informacija o zdravstvenim i razvojnim problemima u osoba sa DS nužna je kako bi se roditeljima pružila neophodna genetička informacija, planirala prenatalna dijagnostika i adekvatna zdravstvena zaštita.

Cilj rada je da pruži potpunije informacije i nove spoznaje o prevalenci, patogenezi, dijagnostici, liječenju i zdravstvenom praćenju osoba sa DS.

## Epidemiologija

Učestalost ovog sindroma je prosječno od 1 do 3:1000 novorođenih (živorođeni i mrtvorodeni) (1, 2). U različitim populacijama i dobnim grupama u svijetu broj znatno varira, pa se u Izraelu navodi učestalost od 1:687 (3), u Kaliforniji 1:870, a u Češkoj Republici 1:1900 živorođenih (4). Rizik je veći u trudnica starije dobi, a studija iz Atlante govori o jednakoj učestalosti među različitim rasama i etničkim grupama iste dobi (5). Studije iz Holandije, Izraela i Amerike svjedoče o većoj učestalosti DS u višerotki u odnosu na prvorotke (3, 6, 8). U istraživanju rađenom u Izraelu (1981.-1990.) u žena ortodoksnih Jevreja mlađih od 35 godina za paritet od tri i više poroda rizik rađanja djeteta sa DS iznosi 1,65, dok za žene starije od 35 godina sa četiri i više poroda iznosi čak 2,4 (3). Studije iz drugih geografskih regija ne podržavaju ove tvrdnje (9, 10) smatrajući da povećanje rizika nije posljedi-

ca većeg broja poroda, nego starije životne dobi višerotki. U Bosni i Hercegovini nema jedinstvenih podataka o učestalosti ovog sindroma. Podaci za Tuzlanski kanton govore o učestalosti DS od 1:808 živorođenih (11). Prevalenca DS u Evropi kreće se prosječno (za period 2000.-2005.) oko 9,8:10.000 živorođenih (2), ali broj varira u zavisnosti od geografskog područja (za Češku Republiku iznosi 5,3:10.000; za Holandiju 16:10.000; dok je za Irsku čak 26,8:10.000 živorođenih) (4, 6, 7). Prevalenca za SAD prema podacima iz Atlante (za period 1994.-1999.) nalazi se u rasponu od 8,5:10.000 novorođenih za žene mlađe od 35 godina do 55,3:10.000 novorođenih za žene starije od 35 godina (5). Za Australiju (za period od 1986. do 2004.), zavisno od geografske regije ovaj raspon kreće se od 10,4 do 24,6:10.000 novorođenih, odnosno od 10 do 12,5:10.000 za žene mlađe od 35 godina, a čak 70-90:10.000 novorođenih za žene starije od 35 godina (12). Trudnice poslije 35 godina života imaju 15 puta veći rizik da rode dijete s T21 regularnog tipa, pa je incidenca iz uzoraka uzetih amniocentezom 1:300 (12). Između 65% i 80% zigota sa T21 bude prijevremeno i spontano, a 43,4% bude artefijelno pobačeno, dok oko 1,6% do 4% bude mrtvorodeni (2, 6).

Starost oca ne utiče bitno na rizik od nastanka T21. Nerazdvajanje očevih gameta prema studiji iz Indije dešava se u oko 20,8% DS (13), dok druge studije negiraju veći značaj i učešće dobi oca u nastanku T21 (14, 15).

Translokacija hromozoma 21 može biti naslijeđena ili sporadična. Translokacijski oblici T21 mogu nastati kao posljedica nebalansiranih ili drugih recipročnih translokacija. U slučaju da je riječ o homolognoj Robertsonovoj translokaciji 21q21q rizik je 100%, a u slučaju nehomolognih Robertsonovih translokacija ovisi o veličini drugog hromozoma i spolu nositelja, pa je veći ukoliko je majka nositeljica (10-20%), nego ako je nositelj otac

(2-5%). U ostalim recipročnim translokacijama rizik ovisi o zahvaćenim hromozomima i mjestima lomova, a izračunava se individualno u sklopu genetičkog savjetovanja (može iznositi od 0 do 30%) (12).

## Patogeneza

Starosna dob majke, odnosno njenog genetskog materijala, jedini je do danas poznati uzrok nastajanja T21. Hromozom 21 čini svega 1,7% ljudskog genoma, regija 21q22.1- q22.3 (DSCR1-gene) smatra se minimalnom kritičnom regijom DS (16). Sekvenca deoksiribonukleinske kiseline (DNA) hromozoma 21 određena je 2000. godine, što je najvažnija etapa pri upoznavanju biološke uloge gena (17, 18).

Fenotipska i biohemijska ekspresija sindroma Down uslovljena je mutacijama gena na hromozomu 21, koji utiču na povećanje aktivnosti različitih enzima i procesa (19):

- SOD-1 (superoksidodizmutaza ključni je enzim u metabolizmu slobodnih radikala),
- ETS2 (uzrokuje skeletne i mišićne alteracije),
- CAF1A (učestvuje u sintezi DNA),
- CBS (Cistation beta sintaza - uzrokuje metaboličke alteracije i utiče na proces popravke oštećenja DNA),
- DYRK (važan za mentalni razvoj),
- CRYA1 (utiče na pojavu katarakte),
- GART (bitan za DNA sintezu i proces popravke oštećenja),
- IFNAR (utiče na promjene imunološkog sistema),
- GATA1 (uzrokuje pojavu tranzitorne i akutne megakarioblastne leukemije) (20),
- COLA1 (povećava rizik od kardijalnih anomalija kao i heterotrisomija jednog ili više gena u području regije D21S167 - HMG14) (21).

Ova saznanja govore u prilog činjenici da primarni uticaj na kliničku sliku DS ima

povećanje doze gena, odnosno genskih produkata iz trizomične regije hromozoma 21. Sekundarni učinak ima porast aktivnosti pojedinih gena koji može oštetiti funkciju drugih ciljnih gena i razvojnih puteva, što može dovesti do poremaćaja regulacije (smanjenja ili povećanja) aktivnosti drugih disomičnih gena. To značajno otežava jednostrano tumačenje kliničke slike DS kao jednostavne posljedice trisomije gena smještenih u kritičnoj regiji hromozoma 21. Usprkos postignutim saznanjima, još uvijek ima dosta nepoznanica o razlozima izostanka diobe, nerazdvajanja hromozomskog para i posljedične T21, pa su istraživanja u tom pravcu i dalje veoma intenzivna.

## Dijagnoza

Bez citogenetski dokazane T21 nema dijagnoze DS. Dijagnoza se može postaviti postnatalno ili prenatalno u slučajevima rizične trudnoće zbog dobi majke, roditelja nosilaca balansirane translokacije s hromozomom 21, ultrazvučno otkrivene malformacije ploda ili pozitivnog nalaza serumskih markera (22).

Prenatalna dijagnostika DS, u svim ekonomski razvijenijim zemljama, uvrštena je u skrining programe za sve trudnice starije od 35 godina. Odabir putem ultrazvučnih markera: brahicefalija, aplazija nosne kosti, klinodaktilija petog prsta šaka, debljina vratnog nabora fetusa (23) i serumskih markera (24, 25): inhibin-A, serumski protein A vezan za trudnoću - PAPP-A, radi se u prvom trimestru trudnoće (10-14 nedjelja) uz eventualnu kariotipizaciju iz horionskih čupica. Odabir u drugom trimestru trudnoće (16-20 nedjelja) vrši se putem određivanja serumskih koncentracija alfa fetoproteina, humanog beta horiongonadotropina i nekonjugovanog estriola (24, 25) uz kariotipizaciju iz plodove tečnosti. Danas se DS na ovaj način može otkriti u 87-97% slučajeva. Pouzdanije skrining metode, preimplantacijska dijagnostika, kao i moguć-

nost analize stanica ploda iz krvi majke, omogućit će bolju dijagnostiku uz manje stresa i invazivnih metoda (25, 26).

T21 regularnog tipa javlja se u 92-95% slučajeva DS na rođenju, uz translokaciju u 5% slučajeva, a mozaičnog tipa u oko 3% slučajeva, dok su ostali tipovi izuzetno rijetki (22, 12). Po rođenju, regularni i translokacijski oblici DS mogu se klinički raspoznati u

90-100% slučajeva, a mozaični u oko 37,5% slučajeva (26, 27). Opisano je više od 100 fenotipskih karakteristika DS (22), ali se neke od njih u literaturi češće pominju (Tabela 1). Preuranjena klinička dijagnoza ima negativne posljedice na porodicu, pa uvijek treba sačekati rezultat citogenetske analize. Genetičku informaciju roditeljima daje ljekar koji je educiran za genetsko savjetovanje.

**Tabela 1** Najčešće fenotipske karakteristike Down sindroma

**Table 1** The most frequent characteristics of Down syndrome phenotype

Karakteristika/Characteristic	%	Karakteristika/Characteristic	%
Razvojno zaostajanje/Developmental delay	100	Okrugle, nisko usadene ušne školjke/ Round low-set ears	60
Usporen rast i razvoj/Delay of the growth	100	Totalna ili parcijalna mikrodoncija/ Total or partial microdontia	60
Atipični dermatoglifi/ Atypical dermatoglyphics	90	Nizak korijen nosa/Low nasal bridge	60
Ravan facijalni profil/Flat facial profile	90	Klinodaktilija 5. prsta/ Clinodactyly of fifth finger	52
Oslabljen Moro refleks/Poor Moro reflex	85	Umbilikalna hernija/Umbilical hernia	51
Dijastaza abdominalnih mišića/ Diastasis of abdominal muscle	80	Kratak vrat/Short neck	50
Hiperpokretljivost zglobova/ Hyperflexibility of joints	80	Širok dlan i brahidaktilija/ Broad hands and brachydactyly	50
Kožni nabor na stražnjem dijelu vrata/ Excess skin on back of neck	80	Kongenitalna kardiopatija/ Congenital cardiopathy	45
Koso položen palpebralni otvor/ Palpebral fissures slant-up	75 - 80	Transverzalna brazda na dlanu/ Single transversal palmar crease	45
Ravan okciput - Brahicefalija/ Flat occiput- Brachycephaly	75	Marmorizirana koža/Cutis marmorata	45
Hipotrofične genitalije/ Hypogenitalism	75	Makroglosija/Macroglossia	43
Suha, hiperkeratotična koža/ Dry, hyperkeratotic skin	75	Epikantus/Inner epicanthal folds	42
Displazija zdjelice/Dysplasia of pelvis	70	Strabizam/Strabismus	40
Kratki ekstremiteti/Short extremities	70	Brushfieldove pjegice/Spots of Brushfield	35
Miopija/Myopia	70	Nistagmus/Nystagmus	35
Oštećenje sluha/Hearing loss	66	Anomalije probavnog trakta/ Gastrointestinal tract anomalies	12 - 20

### Zdravstvena zaštita osoba sa Down sindromom

Od 1981. godine, kada je napravljen prvi Program specifične zdravstvene zaštite za popu-

laciju sa DS, koji je bio dizajniran od strane »Grupe liječnika zainteresovanih za Down sindrom« (»The Down Medical Syndrome Interest Group«) u svijetu je objavljeno više smjernica za zdravstveno praćenje djece, ado-

lescenata i odraslih sa DS, a svakodnevno se objavljuju studije koje proučavaju medicinske probleme u ove populacije (28, 29, 30).

### Kongenitalne anomalije

Najčešći medicinski problemi u novorođenčadi sa DS potiču od urođenih anomalija, od kojih neke ugrožavaju život djeteta i zahtijevaju hitan hirurški tretman.

**Urođene anomalije probavnog trakta** prisutne su u oko 20% djece sa DS. Novorođenčad sa DS imaju oko 300 puta veći rizik za pojavu anularnog pankreasa i atrezije duodenuma, a oko 100 puta veći rizik za megakolon i atreziju hoana nego u opštoj populaciji. Atrezija ili stenoza jednjaka, duodenuma ili tankog crijeva, atrezija anusa i omfalokela javljaju se 10-30 puta češće, a rascjep usne, sa ili bez rascjepa nepca, javlja se oko 3-5 puta češće. Češće su nađene i traheoezofagealna fistula, pilorostenozna, gastroezofagealni refluks i Hirschsprungova bolest (22, 26, 30). Većina ovih anomalija traži hitan operativni tretman za trajno ili barem djelimično rješavanje problema unosa hrane i eliminacije stolice.

**Urođenu kataraktu i druge anomalije oka** ima oko 15% populacije sa DS (30). Prema različitim autorima, astigmatizam se vidi u oko 47% slučajeva, hipermetropija u oko 29,4%, odnosno obje mane zajedno u 27% djece sa DS školske dobi. Miopija se može naći u 58%, urođena katarakta u 7,8-50%, dakriostenozna u 35,6%, strabizam u 47% - 69%, nistagmus u 13% - 16 %, anizokorija u 7,7%, keratokonus u 30% ove djece (31, 32, 33). Rizik za nastanak urođene katarakte veći je oko 300 puta u odnosu na opštu populaciju. Treba je operativno odstraniti što prije nakon rođenja, naročito ako je obostrana, jer uzrokuje sljepoću u djeteta. Poboljšanje vida nakon toga nastavlja se nošenjem naočala ili kontaktnih leća i ortoptičkim vježbama. Uvijek je potrebno provjeriti vidne sposobnosti djeteta sa DS oftalmološkim pregledom

(crveni refleks) na rođenju, sa 6 i 12 mjeseci života, kako bi se na vrijeme otkrila urođena katarakta ili glaukom. Problemi vida ove populacije pogoršavaju se s uzrastom, pa je u oko 38% dojenčadi i u oko 43-80% djece školske dobi prisutan problem smanjene oštine vida i osjetljivosti na kontraste, što može upućivati na nerazvijenost ili oštećenje optičkog puta (31, 33). Bilo bi poželjno da se prvi pregled oftalmologa obavi tokom prve dvije sedmice života. Redovne kontrole vida treba započeti prije školske dobi radi pravovremene korekcije refrakcijskih anomalija, zamućenja leće ili keratokonusa. Kontrole nastaviti svake ili svake druge godine tokom školske dobi i kasnije, radi korekcije smanjene oštine vida i osjetljivosti na kontraste (30, 31, 34).

**Urođene anomalije srca** u djece sa DS prisutne su u 40-60% slučajeva (23, 24). Među njima se susreću: kompletni atrioventrikularni (AV) kanal u 43%, parcijalni AV kanal u 13%, defekt ventralnog septuma u 32%, tetralogija Fallot u 6-10%, defekt atrijalnog septuma u 10-19%, dok se rjeđe viđa perzistirajući duktus arteriozus (4%) (10, 21, 22). Razvoj plućne arterijske hipertenzije utiče na tok oboljenja, a prognozu bolesti čini teško predvidljivom. Do razvoja kardiohirurgije umiralo je do 70% pacijenata s DS do 20. godine života, većina u prvih pet godina. Zbog ove činjenice svakom novorođenčetu sa DS treba napraviti elektrokardiogram, ultrazvučni pregled srca i po potrebi rendgen snimak grudnog koša. Srčanu anomaliju treba otkriti i liječiti što ranije da bi se izbjegla plućna hipertenzija i srčano popuštanje (26, 35). Hiruršku korekciju anomalije treba učiniti što prije, odnosno u optimalno vrijeme, jer ona znatno poboljšava kvalitetu djetetova života. Operacije srca u djece sa DS imaju uglavnom isti ishod kao i u druge djece sa srčanim greškama (35). Obavezno je potrebno provoditi profilaksu bakterijskog endokarditisa. U adolescenciji se mogu javiti prolaps mitralne val-

vule (46%) ili regurgitacija na aortnoj valvuli (17%), pa se osobama bez urođene srčane greške, poslije puberteta, preporučuje godišnja ultrazvučna kontrola srca (22, 30).

**Anomalije urinarnog trakta** u djece sa DS javljaju se rjeđe od drugih urođenih anomalija, ali ih nešto češće prati sekundarno razvijena bubrežna insuficijencija. Najčešće je prisutna hipoplazija bubrega, opstrukcijska uropatija i mikrociste glomerula, a rjeđe megaureter, vezikoureteralni refluks, stražnja valvula uretre i hipospadija. Proširenje bubrežnih čašica, viđeno prenatalno, često je prvi znak patologije ploda sa DS, dok u postnatalnom dobu ove anomalije mogu dugo ostati asimptomatske, pa ih je potrebno sistematski tražiti radi što ranijeg otkrivanja i liječenja (22, 26, 36).

### Oštećenje sluha

Provjera kvaliteta sluha važan je dio kliničke obrade djeteta sa DS nakon rođenja. Slušno oštećenje može biti konduktivno, senzori-neuralno ili miješano, urođeno ili stečeno i javlja se u oko 60-70% slučajeva. Neonatalni skrining otkriva dio urođenih oštećenja sluha, dok je stečenu naglušnost potrebno otkrivati kasnijim pregledima. Tokom života 67% djece sa DS oboli od upalnih procesa srednjeg uha, a 16-90% od njih oboli od značajnog gubitka sluha (22, 26, 37). **Gornji respiratorni, slušni i suzni putevi u ove djece su malog promjera, sa sluznicom koja ima pojačan sekretorni karakter, što izaziva zadržavanje sekreta, zapušenost i pogoduje infekcijama.** Mlađa djeca imaju nižu stopu izlječenja ovih infekcija i češće komplikacije - rezistenciju na antibiotike, perforaciju bubnjića, holestatom srednjeg uha, a **naročito su skloni upali srednjeg uha s izljevom i posljedičnom oštećenju sluha i govora** (30, 38). Ponekad je potrebna ugradnja ventilacionih cjevčica, tonzilektomija ili adenotomija. Ugradnja ventilacionih cjevčica u djece sa DS nije uvijek opravdana,

jer čak 40% operacija nije dalo očekivane rezultate. Korekcija oštećenja sluha podrazumijeva slušna pomagala, ugradnju kohlearnog implantata, a rehabilitacija traži dugotrajan audiološko-logopedski tretman. Zato se u djece sa DS preporučuju redovne kontrole sluha svakih šest mjeseci u prve dvije godine, a nakon toga jednom godišnje (29).

### Bolesti respiratornih puteva

Respiratorni putevi u djece sa DS su uži i obloženi hipersekretornom sluznicom, a hipotonija respiratorne muskulature doprinosi stazi sekreta i infekcijama. Često je prisutan i »bukofacijalni sindrom« što podrazumijeva hipotoniju bukalnih mišića i jezika, suženje unutrašnjosti usne šupljine i zubnu malokluziju (38). Suženost i opstrukcija gornjih dišnih puteva u njih otežava intubaciju i predstavlja problem tokom uvođenja u anesteziju. Od ostalih komplikacija anestezije opisuju se bradikardija pri indukciji i postintubacijski laringitis (26).

Bolesti donjih dišnih puteva - opstrukcijski bronhitis i upale pluća, najčešći su razlog hospitalizacije u djece sa DS, komplikovane su, recidiviraju, rezistentne su na terapiju, izazivaju atelektaze i često vitalno ugrožavaju dijete. Opstrukcijski »sleep-apnea« sindrom uzrokovan u njih je dodatnom hiperplazijom limfnog tkiva farinksa, hipoplazijom srednjeg dijela lica, makroglosijom, glosoptozom, uskim nosnim hodnicima, kolapsom mekog nepca i hipofarinksa, te gojaznošću djeteta što u 30-50% slučajeva može izazvati apneju u snu i hipoksiju sa mogućim neurološkim posljedicama. Simptomi, osim apneje, mogu biti hrkanje, neobičan položaj u spavanju, pospanost i razdražljivost. U starijoj dobi, apneje mogu biti pogrešno protumačene kao psihoneurotski simptomi ili poremećaj ponašanja. Oksigenoterapijom tokom noći preveniraju se teže komplikacije i nastanak »plućnog srca« (26, 39).

## Bolesti probavnog sistema

Osim urođenih anomalija, najčešći problemi probavnog sistema u osoba sa DS su **celijakija, konstipacija, holelitijaza, sporo napredovanje** u prvim mjesecima života i pretilost u odrasloj dobi.

**Celijakija (glutenska enteropatija)** se javlja 20 do 40 puta češće nego u opštoj populaciji, u omjeru 1:25. U različitim geografskim područjima dijagnostikuje se u oko 3,9-58% osoba sa DS, pa je opravdana aktivna potraga za ovim poremećajem (26, 40, 41). Najčešći znak bolesti je povraćanje, ali je klinička slika često **atipična, pa jedini znak može biti abdominalna bol, konstipacija praćena epizodama** dijareje, hipotrofija ili samo nizak rast. Preovladava mišljenje, da treba bar jednom u dobi od 24 mjeseca, ispitati prisutnost serumskih antitijela na gluten (AGA - antiglijadinska antitijela i EMA - endomizijalna antitijela), ako to nije bilo indicirano ranije, odnosno u bilo kojoj životnoj dobi ako prethodno nije bilo učinjeno (26).

**Konstipacija** u djece sa DS nastaje prvenstveno, zbog sniženog mišićnog tonusa i nedovoljne **mišićne aktivnosti. Zbog toga debelo crijevo duže zadržava stolicu, reapsorbira** tečnost, pa stolica postaje suha i kruta. Kao posljedica tih procesa, nastaje proširenje i **produljenje rektuma, sitni rascjepi na sluznici**, a kasnije enkopreza (22, 31). Konstipacija i otežano pražnjenje stolice može nastati i kao posljedica nepravilne ishrane, hipotireoze, megakolona ili Hirschprungove bolesti.

**Holelitijaza, bolesti žuči i pankreasa** češće se nađu u osoba sa DS nego u opštoj populaciji. Holelitijaza je često asimptomatska. Rizik od obolijevanja od ovih bolesti u populaciji sa DS iznosi 3,5 (26).

## Bolesti kože

Različite promjene na koži (ihtioza, displastični nokti, suha koža, palmoplantarna

hiperkeratoza, alopecija areata, sklonost alergijama i ekcemima) ima oko 87% oboljelih sa DS. Češće se javi i kseroza, heilitis, atopijski dermatitis, seboreja, psorijaza, siringomi, vitiligo, akantoza, **skabijes ili gljivične infekcije**. U novorođenačkom uzrastu često imaju akrocijanozu kao posledicu slabije periferne cirkulacije i »cutis marmorata« kao odgovor kapilara kože **koja se zagrijava. Vitiligo i alopecija areata** javljaju se u oko 5-9% djece, a folikulitis u oko 50-60% adolescenata sa DS. Pretpostavlja se da imunološki i psihološki faktori imaju značajan uticaj na pojavu svih ovih promjena u DS (26, 29, 42).

## Endokrinološke bolesti

Mali rast, disgeneza gonada, reducirana fertilitnost i drugi problemi upućivali su na mogućnost češćih hormonalnih i biohemijskih smetnji u osoba sa DS (43).

**Kongenitalne anomalije štitaste žlijezde i poremećaj njene funkcije uz DS** evidentirane su od strane više autora. Dok se hipertireoza rjeđe nađe, hipotireoza je česta pojava. Kliničke simptome hipotireoze teško je prepoznati u djece sa DS. Usporen rast i razvoj, povećanje i protruzija jezika, oslabljen mišićni tonus, suha koža i konstipacija prateći su znaci oba sindroma. Nakon uvođenja neonatalnog skrininga kongenitalna hipotireoza nađena je 28 puta češće uz DS nego u opštoj populaciji. Zbog toga je pažnja istraživača i danas usmjerena ka istraživanju funkcije štitaste žlijezde u ovoj populaciji (44, 45, 46). Uprkos glandularnoj hipoplaziji, sekrecija hormona u prvim godinama života ove djece može biti dovoljna za potrebe organizma. Kada potrebe organizma porastu, sekrecija postaje nedovoljna i daje sliku hipotireoze. Stečeni hipotiroidizam javlja se u 3-30%, a Hashimoto tiroiditis u 12-59% svih osoba sa DS. U adolescenata antitiroidna antitijela nađena su u 100% slučajeva (47). Opisani su i autoimuni hipertireoidizam (Gravesova

bolest) i hipertireoidizam sa hipoparatiroidizmom (48).

Da bi se izbjegle zakašnjele dijagnoze, preporučuje se kontrolisati štitastu žlijezdu i njenu funkciju peti dan po rođenju, četiri do šest puta tokom prve dvije godine života, a zatim najmanje jedanput godišnje (28, 29). Zbog esencijalne uloge hormona štitaste žlijezde u razvoju mozga i radu drugih žlijezda, kao i moguće nagle dekompenzacije srca uz hipotireozu, stalno postoje dvojbe oko potrebe za uključivanjem supstitucione terapije. Dok dio autora smatra da je za hormonalni tretman potrebno imati jasnu kliničku sliku i biohemijske parametre, drugi su mišljenja da se male doze L-tiroksina (0,5-2 mikrograma po kg TM djeteta) trebaju dati odabranim pacijentima sa DS koji imaju kliničke ili subkliničke manifestacije smanjene funkcije štitaste žlijezde, te povišene vrijednosti tireostimulirajućeg hormona uz niže vrijednosti (ne nužno ispod referentnih vrijednosti) trijodtironina i tiroksina, koji takvu tendencu imaju kroz duži period (43-48).

**Diabetes mellitus** u pacijenata sa DS može se naći u oko 1% adolescenata i u oko 10% odraslih. Iako se ne traži rutinskim testiranjem na pojavu simptoma ove bolesti treba obratiti pažnju (22, 26, 43).

**Poremećaji pubertetskog razvoja** češće se viđaju u adolescenata sa DS. Pubertet obično nastupi ranije. Muškarci su uglavnom neplodni, imaju hipogonadizam, azoospermiju i sklonost karcinomu testisa. U žena su slabije izražene spolne karakteristike, menarha se javlja kasnije, a ciklus ranije prestaje (*climax praecox*). Premenstruacijski sindrom može se javiti u vidu smetnji ponašanja, agresije, autističnog ponašanja ili konvulzija. Iako je ginekološke preglede teško ostvariti, u nekih pacijentica se dobio povoljan odgovor na primjenu piridoksina, premenstruacijskih diuretika, malih doza kontraceptiva ili medoksiprogesterona (26). Menopauza u njih nastupa oko 47. godine, a usprkos go-

nadalnoj disfunkciji, fertilne su i opisane kao majke zdrave djece, dio djece je bio oligofren usprkos normalnom kariotipu, a oko 50% potomaka su bili nosioci T21 (49).

## Imunološko - hematološki poremećaji

Poremećaji imunološkog i hematopoetskog sistema 20 puta su češći u djece sa DS u odnosu na kontrolne grupe. Opisuju se imunodeficijencija, **prerano starenje**, **neurodegenerativna** oboljenja i povećan rizik od leukemija (22).

**Poremećaji imunološkog sistema** (T i B limfociti), deficit humoralnog i celularnog imuniteta i abnormalna subklasa serumskog IgG, znatno povećavaju preosjetljivost djece sa DS **na infekcije (22, 50)**. Postoji preosjetljivost bijele loze (limfocita) na djelovanje hemijskih supstanci, jonizantnog zračenja (51), citostatika, alkilirajućih agenasa i hemijskih kancerogena, što izaziva povećan nivo endogenih **oksidativnih oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (52)**.

**Hematološki poremećaji** u pacijenata sa DS mogu se javiti u bilo kojoj životnoj dobi, 10 do 30 puta češće nego u opštoj populaciji. U dobi od pet do trideset godina rizik da obole od akutne limfoblastne leukemije veći je 12 puta, a za djecu mlađu od pet godina čak 40 puta. Za akutnu mijeloidnu leukemiju rizik za djecu mlađu od pet godina veći je 150 puta nego u opštoj populaciji. Akutna **megakariocitna leukemija** javlja se čak 200-400 puta češće (22). Prisustvo autoantitijela, akutna limfoblastna **ili mijeloidna leukemija**, **trombocitopenija**, **anemija**, **policitemija (64%)**, **makrocitoza (66%)**, **takođe, povećavaju njihovu preosjetljivost na infekcije (26)**. **Tranzitorna leukoblastoza** u perifernoj krvi javlja se u oko 10% novorođenčadi sa DS, rijetko je simptomatska, prolazi spontano tokom dva do tri mjeseca i ne zahtijeva liječenje. Oko 30% ove novorođenčadi u naredne tri



godine ipak oboli od leukemije, najčešće ne-limfoidne, mijelocitne. Poslije treće godine života, češće se sreću akutne limfocitne i ne-limfocitne leukemije (53, 54).

### Lokomotorni sistem

Različite anomalije i oboljenja lokomotor-nog sistema nađena su u oko 8,5-37% osoba sa DS (55). Najčešće su anomalije stopala, fuzije kičmenih pršljenova, atlantoaksijalna nestabilnost i kongenitalna displazija kukova, dok je hipotonija muskulature, hiperelastičnost i nestabilnost zglobova u novorođenačkom uzrastu prisutna u 80-100% slučajeva (22, 55, 56).

**Mlitavost mišića, pojačana elastičnost i nestabilnost zglobova** kao i nedovoljna razvijenost glave i vrata bedrene kosti, ravna stopala, sa specifičnostima anatomske građe kičmenog stuba, doprinose nestabilnosti i pogoršavanju anomalija skeleta, što za posljedicu može imati iščašenja i neurološke komplikacije. Smetnje hoda s eksternom rotacijom kukova, koljenima u fleksiji i valgusu, hipotonija mišića i spuštenu stopala, naročito su izraženi u djetinjstvu, dok u odrasloj dobi komplikacije češće nastaju zbog artritisa, spondilitisa, spondilolize/spondilolisteze, osteoporoze, displazije ili dislokacije kuka. Ovo se objašnjava abnormalnom građom kolagena (tip VI), čiji se gen nalazi na hromozomu 21 (26, 55).

**Specifičnost anatomske građe kičmenog stuba i atlas-aksis spoja** uslovljava sklonost subluksaciji cervikalne kičme (na rentgenskom snimku povećan razmak između C1 i C2 iznad 5,0 mm). Oko 14% djece sa DS imaju povećan ovaj razmak bez simptoma, dok oko 2% ima izražene simptome kompresije spinalnog kanala, kao što su bol u vratu, tortikolis, hiperrefleksiju, smetnje hoda, gubitak kontrole stolice ili mokrenja, kvadriparezu ili kvadriplegiju (57). Ranije se preporučivala rutinska rendgenološka kon-

trola vratne kičme i zabrana bavljenja rizičnim sportovima. Danas se smatra da se samo pacijenti sa jasno izraženom neurološkom simptomatologijom trebaju podvrći dodatnoj dijagnostici, imobilizaciji ili operativnom tretmanu učvršćivanja atlas-aksis spoja. Podijeljena su mišljenja o opravdanosti operativnog tretmana u ove djece, jer ona uglavnom ne pokazuju progresiju neuroloških simptoma zbog atlantoaksijalne nestabilnosti, čak i kod bavljenja rizičnim sportskim aktivnostima (45).

**Juvenilni reumatoidni artritis** javlja se u oko 1,2% djece sa DS, ali se u njih znatno kasnije postavlja dijagnoza u odnosu na drugu djecu, pa treba posvetiti posebnu pažnju pojavi simptoma bolesti (22, 26).

### Centralni nervni sistem

Jedan od najznačajnijih kliničkih znakova DS jeste mentalno zaostajanje, nedostatak apstraktnog mišljenja, otežano učenje i razumijevanje pisanih sadržaja, ali se dodatni problemi često jave zbog konvulzija, teškoća u govoru ili izgovoru, psihičkih poremećaja (depresije, apatije) ili promjena u ponašanju (28, 29).

**Mentalno zaostajanje** je najznačajniji klinički znak DS. Kvocijent inteligencije kreće se između 0,35 i 0,50 ali on kod mozaičnog tipa DS može dostići 0,80 (22, 28). Dijete sa DS nikad ne dostigne mentalne sposobnosti zdrave djece. U dojenačkom razdoblju psihomotorni razvoj ove djece malo se razlikuje od razvoja druge djece, ali tokom narednih godina razvojni kvocijent opada u odnosu na zdravu populaciju. Dostignuti intelektualni razvoj u adolescenciji održava nivo i u odrasloj dobi. Teškoće se ogledaju u nedostatku apstraktnog mišljenja, otežanom učenju, razumijevanju pisanih sadržaja, izražajnom govoru, izgovoru, održavanju pažnje i motivacije.

**Konvulzije** ima oko 5-10% djece sa DS. Oko 40% od njih prvi napad ima već tokom prve godine života. Čest oblik epilepsije, sindrom West, javlja se već između petog i desetog mjeseca života. Epilepsiju ima 10 - 37% populacije sa DS. U dječijoj dobi češći su mioklonizmi i infantilni spazmi, dok se u odrasloj dobi javljaju parcijalni ili generalizovani napadi (26, 28).

**Smetnje ponašanja i psihičke probleme** mogu imati i djeca i odrasli sa DS (oko 17,6% je mlađih od 20 godina). Simptome sindroma hiperaktivnog djeteta (ADHD-Attention deficit hyperactivity disorder) ima 6,1%, agresije 6,5%, a različite duševne bolesti 25-30% osoba sa DS. Prevalenca Alzheimerove bolesti u njih raste s dobi, tako da od 49. do 60. godine života naraste sa 8,9% na 32,1%. Nakon 60. godine prevalenca iznosi oko 25,6% i održava se tokom narednih godina, uz uobičajene prateće simptome bolesti: gubitak prije stečenih sposobnosti, promjene ličnosti, gubitak pamćenja, poremećaj spavanja, apatiju, fokalne neurološke simptome, inkontinenciju i druge (22, 59).

### Prevenција drugih bolesti

Osobe sa DS trebaju imati zdravstvenu zaštitu sa uobičajenim skrining procedurama koje su predviđene za cijelu populaciju, i dijelom dodatnih procedura zbog povećanog rizika od pojave niza medicinskih problema specifičnih za ovaj dio populacije (29).

**Stimulacija rasta i sprečavanje pretilosti** jedan je od važnih zadataka zdravstvene zaštite djece sa DS. Za praćenje njihovog rasta i razvoja (visine, težine i obima glave) mogu se koristiti specifične krivulje za ovu populaciju ili standardne krivulje za opštu populaciju. Značajno je njihovo intrauterino i postnatalno zaostajanje u tjelesnom rastu i razvoju (22, 30, 60). Dužina je manja u odnosu na novorođenčad bez DS, dok je težina manja ili normalna za dužinu trajanja trudnoće. Od prve

do pete godine života samo 20,7% ove djece ima normalnu visinu za dob i spol, dok većina prati krivulju rasta nižu za 2 SD od normalnih vrijednosti. **Težina je u odnosu na visinu uvijek iznad očekivanih vrijednosti**, pa su skloni pretilosti. (60, 61). To se objašnjava nižim rastom, **uz dodatnu težinu zbog prekomjernog jela, bulimije, grešaka u dijeti i manjka fizičke aktivnosti**. Već nakon druge godine, preporučuje se kontrolisana ishrana s manje kalorija, uz nadoknadu vitamina i minerala. Posebnu **pažnju treba posvetiti unosu vitamina D i kalcija zbog rasta, prevencije rahitisa i osteoporoze**. Fizičke aktivnosti, bavljenje sportom tokom cijelog života, važno je za kontrolu tjelesne mase, gustoće kostiju, kao i za cjelokupno tjelesno i emocionalno zdravlje osoba s posebnim potrebama (26).

**Ortodontski problemi** javljaju se u svih osoba sa DS kao malokluzija, nepravilno, zakašnjelo i neravnomjerno nicanje zuba, karijes, gingivitis, parodontoza i druge infekcije u usnoj šupljini (22, 29, 30). Infekcija i gubitak zuba preveniraju se redovnim pranjem zuba i redovnim posjetama zubaru svakih šest mjeseci. Ortodontski problemi se ispravljaju nošenjem zubnih aparata, ali saradnju pacijenata često nije moguće ostvariti.

**Redovne vakcinacije** djece sa DS neophodno je provoditi prema ustanovljenom kalendaru vakcinacija za određeno geografsko područje.

**Adultno doba** populacije sa DS karakteriše mentalni deficit, teškoće govora, ubrzano starenje i **degenerativne komplikacije**. Dužina njihovog života u stalnom je porastu, pa se prosječni životni vijek u onih koji žive u povoljnim ekonomsko-socijalnim uslovima, gotovo ne razlikuje od opšte populacije i iznosi 56 godina. Studije iz 1992. godine i kasnije objavile su da 13,6-50% novorođenčadi sa DS, u današnjim uslovima života, može doživjeti čak 68 godina (22, 62).

Respiratorne **intersticijalne infekcije, kardijalne valvularne komplikacije**, problemi

vida i sluha, autoimuna oboljenja, epilepsija i Alzheimerova bolest, prateće su zdravstvene komplikacije odraslih osoba sa DS. Stečena katarakta nije rijetka. Pacijente ove dobi karakteriše i povećana prevalenca autoimunih bolesti štitaste žlijezde, pankreasa i crijeva, a u 10% je opisana i šećerna bolest. Zbog svih navedenih faktora rizika potrebna je redovna provjera krvnog pritiska, kardiološki ultrazvučni pregledi i oftalmološke kontrole. Radi nadzora nad pojavom malignih i hematoloških bolesti, za žene se preporučuju ginekološki pregledi, a zbog veće prevalencije karcinoma testisa, za muškarce, redovna godišnja kontrola urologa.

Osteoporoza, **vertebralne artroze i komplikacije** urođenih skeletnih anomalija, česti su prateći problemi poznije dobi osoba sa DS (28, 62), a uzrok smrti najčešće su srčane mane, hipotireoza, leukemija i demencija (26).

## Liječenje

Tokom više od 150 godina, različiti terapijski pristupi su korišteni u pokušaju liječenja DS. Predlagani su različiti lijekovi, vitamini i dijetete (hormoni štitaste žlijezde, hormon rasta, glutaminska kiselina, dimetilsulfoksid, 5-hidroksitriptofan, piracetam).

Sve do otkrivanja genetičkog uzroka DS, istraživači su smatrali da ga izaziva hipotireoidizam. Još 1896. godine, trideset godina nakon što je Langdon Down opisao ovaj sindrom, Telfor Smith je objavio da davanje terapije tiroidnim hormonima u ovih pacijenata poboljšava fizičko i mentalno stanje. Desetljećima kasnije, istraživači su, prema pisanju »Harrell's paper« iz 1981. godine, predlagali davanje zamjenskih hormona štitaste žlijezde svojoj djeci sa DS uz terapiju vitaminima i mineralima, a Clemens Benda čak miksturu načinjenu od štitaste i pituitarne žlijezde.

Danas se zna da se uz T21 povećava aktivnost različitih enzima koji su kodirani genima na hromozomu 21, a koji mijenjaju funkciju

kompleksnih enzimskih procesa. Među najvažnijima je enzim superoksidodizmutaza koji katalizira prijelaz anjona superoksida u hidrogen peroksid u metabolizmu slobodnih radikala. U normalnim uslovima sistem je odbrambeni, ali ovaj eksces enzima u DS dovodi do porasta hidrogen peroksida, peroksidacije lipida i proteina, i oštećenja DNA. U pokušaju liječenja posljedičnih poremećaja ovih procesa davani su vitamini i antioksidansi, ali oni nisu bili djelotvorni, niti su pomogli u prevenciji malignih bolesti, imunih poremećaja ili preranog starenja (22, 26). Do danas nije nađen ni jedan farmakološki supstrat koji bi imao značajniji učinak na psihomotorni ili intelektualni razvoj osoba sa DS. Istraživanja nisu opravdala ni dobrobit davanja piracetama, kao lijeka koji potiče intelektualno funkcioniranje. Lijek nema značajnijeg učinka na pažnju, učenje i spoznajne funkcije, ali ima nepovoljnih učinaka na pacijente, kao što su uznemirenost, agresivnost, gubitak apetita (63). Smatra se da donepezil hidrohlorid ima povoljan učinak na razvoj govora, a u liječenju Alzheimerove bolesti navode se donepezil, rivastigmine, galantamine i memantine (64, 65). Preporučuje se samo ciljano upotreba lijekova vodeći računa o farmakokinetičkim specifičnostima koje prate DS. Istraživanja na nivou molekularne biohemije i enzima, mogla bi u budućnosti donijeti tražene odgovore.

## Zaključak

Usprkos napretku metoda prenatalne dijagnostike djeca sa DS i dalje se svakodnevno rađaju. Čitav je niz pratećih medicinskih problema koji se prepoznaju u DS kao što su mentalno zaostajanje, srčane i druge anomalije, manjak hormona štitaste žlijezde, infekcije, promjene na kostima, zglobovima i mišićima, smetnje vida, sluha ili teškoće govora. Napretkom medicinske struke produžen je životni vijek osoba sa DS, a adultno doba donijelo je dodatne rizike od obolijevanja.

Do danas nije nađena specifična terapija za liječenje zdravstvenih problema populacije sa DS. Jedini tretman koji je dokazao značajan uticaj na njihov motorni i mentalni razvoj je »Program rane intervencije« (»Early attention program«) tokom prvih 6 godina života, koji je orijentisan na intenzivnu, ranu stimulaciju centralnog nervnog sistema, fizikalni i logopedski tretman.

U zdravstvenom praćenju djece i odraslih sa **DS potrebno je koristiti smjernice »Program** ma za specifičnu zdravstvenu zaštitu osoba sa

DS« (»Program of specific health for people with SD«) (28, 29), uz **multidisciplinarni pristup** više medicinskih i drugih specijalnost koje se bave rehabilitacijom i rehabilitacijom osoba sa smetnjama u razvoju, kao i uključivanje svih društvenih i administrativnih faktora. Bolje poznavanje poremećaja, zdravstvenih rizika i komplikacija, pravovremeno prepoznavanje i liječenje problema, omogućilo bi kvalitetniju zdravstvenu zaštitu osoba sa DS, te racionalnije planiranje budućih dijagnostičkih i preventivnih mjera.

## Literatura

1. EUROCAT Annual Report to WHO 2004-5. Available from: <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT-Annual-Report-2005-for-WHO.pdf>
2. Dolk H, Loane M, Garne E, De Walle H, Queisser-Luft A, De Vigan C et al. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980-1999. *Rev Epidemiol sante Publique*. 2005;53 Spec No 2:2S87-95.
3. Schimmel MS, Eidelman AI, Hammerman C, Kornbluth, Zadka P. Increased parity and risk of trisomy 21: review of 37110 live births. *BMJ*. 1997;314:720-1.
4. Dzurova D, Pikhart H. Down syndrome, paternal age and education: comparison of California and Czech Republic. *BMC Public Health*. 2005;5:69.
5. Siffel C, Correa A, Cragan J, Alverson CJ. Prenatal diagnosis, pregnancy termination and prevalence of Down syndrome in Atlanta. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(9):567-71.
6. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, Van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr*. 2008;152(1):15-9.
7. O'Neill S, Flanagan O, Raffat I, Avalos G, Dineen B. The prevalence of Down syndrome in County Galway. *Ir Med J*. 2007;100(1):329-31.
8. Doria-Rose VP, Kim HS, Augustine ETJ, Edwards KL. Parity and risk of Down's syndrome. *Am J Epidemiol*. 2003;158(6):503-8.
9. Kallen K. Parity and Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1997;70(2):196-201.
10. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238942 consecutive births. *Ann Génét*. 1998;41(1):44-51.
11. Hasanhodžić M, Salkanović S. Pridružene kongenitalne anomalije, morbiditet i mortalitet u pacijenata s Down sindromom [abstrakt]. 3. kongres pedijatar Bosne i Hercegovine sa međunarodnim učešćem 24.-27. oktobra 2007; Mostar, Bosna i Hercegovina. *Pedijatrija danas*. 2007;3(Supl 1):44.
12. Benke JP, Carver V, Donahue R. Review: Risk and Recurrence Risk of Down Syndrome. University of Miami School of Medicine Miami, USA, 1995 (updated 2003 Mar 11; cited 2003 May 5). Available from <http://www.DownSyndromeHealthIssues-MedicalEssaysandInformation.htm> (homepage on the Internet). Available from: <http://www.DownSyndromeTypesofDownSyndrome.htm>.
13. Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, Babu Rao V, Uma Devi B, Sujatha M, Reddy PP. Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J Hum Genet*. 2001;46(6):347-50.
14. Roth MP, Feigold J, Baumgarten A, Bogel P, Stoll C. Reexamination of paternal age effect in Down's syndrome. *Hum Genet*. 1983;63(2):149-52.
15. Kazaura MR, Lie RT. Down's syndrome and paternal age in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2002;16(4):314-9.

16. Shapiro BL. Whither Down syndrome critical regions? *Hum Genet.* 1997;99(3):421-3.
17. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature.* 2000;405:311-19.
18. Antonarakis ES. 10 years of Genomic, chromosome 21, and Down syndrome. *Genomics.* 1998;51(1):1-16.
19. Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, Sun Z, Gonsky R, Genwehr S et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1994;91(11):4997-5001.
20. Hitzler JK, Cheung J, Li Y, Scherer SW, Zipurski A. GATA 1 mutation in transient leukemia and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. *Blood.* 2003;101(11): 4301-4.
21. Baptista M, Faibrother LU, Howrd MC, Farrer JM, Davis EG, Triikka D, et al. Heterotrismy, a significant contributing factor to ventricular septal defect associated with Down syndrome? *Hum Genet.* 2000;107(5):476-82.
22. Down syndrome (homepage on the Internet) from Wikipedia, the free encyclopedia. This page was last modified 19:01, 2008 January 2. All text is available under the terms of the GNU Free Documentation License. Available from: [http://www//en.wikipedia.org/wiki/Down\\_syndrome](http://www//en.wikipedia.org/wiki/Down_syndrome)
23. DeVore RG. The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age. *Prenat Diagn.* 2001;21(1):40-5.
24. Hackshaw AK, Wald NJ, George LM. Measuring serum markers once or twice in each assay in antenatal screening for Down syndrome and neural tube defects. *Prenat Diagn.* 2001;21(1):72-3.
25. Ogle R. Serum screening for Down syndrome and adverse pregnancy outcomes: a case-controlled study. *Prenat Diagn.* 2000;20(2):96-9.
26. Barišić I. Downov sindrom. *Medicina.* 2005;42(41):69-75.
27. Devlin L, Morrison PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. *Ulster Med J.* 2004;73(1):4-12.
28. Cohen W. for Health care guidelines individuals with Down syndrome 1996. *Down Syndrome Quarterly.* 1996;1(2).
29. Cohen W. for Health care guidelines individuals with Down syndrome: 1999 revision. *Down Syndrome Quarterly.* 1999;4(3).
30. Program of Health based on the elaborated one by the Spanish Federation of the Syndrome of Down, according to the recommendations of the Down Medical Syndrome Interest group (DSMIG) and on the Work group AEPap/PAPPS semFYC. Consulted the 12/05/2007. Available from: [http://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome\\_de\\_Down](http://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Down)
31. Hestnes A, Sand T, Fostad K. Ocular findings in Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1991;35(Pt 3):194-203.
32. Fiamini F, Iovine A, Carelli R, Pansini M, Sebastio G, Magli A. Incidence of ocular pathologies in Italian Children with Down syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17(5):817-22.
33. John FM, Bromham NR, Woodhous JM, Candy TR. Spatial vision deficit infants and children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45(5):1566-72.
34. Stephen E, Dicjson J, Kindley AD, Scott CC, Charleton PM. Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49(7):513-5.
35. Malec E, Mroczek T, Pajak J, Januszewska K, Zdebbska E. Results of surgical treatment of congenital heart defects in children with Down's syndrome. *Pediatr Cardiol.* 1999;20(5):351-4.
36. Kupferman CJ, Stewart LC, Kaskel JF, Fine NR. Posterior urethral valves in patients with Down syndrome [abstrakt]. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(2):143-6.
37. Downs MP. The hearing of Down's individuals. *Semin Speech Lang Hear.* 1980;1:25-8.
38. Balkany TJ. Otologic aspect of Down syndrom. *Semin Speech Lang Hear.* 1980;1:39-48.
39. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 1991;88(1):132-9.

40. Kolek A, Vospelova J, Hermanova Z, Santava A, Tichy M. Occurrence of celiac disease in children with Down's syndrome in north Moravia, Czech Republic. *Eur J Pediatr*. 2003;162(3):207-8.
41. Leshin L. Constipation and Down syndrome. Available from: [http://www.DownSyndromeHealthIssues - Medical Essays and Information.htm](http://www.DownSyndromeHealthIssues-MedicalEssaysandInformation.htm) (homepage on the Internet; updated 2003 Mar 11; cited 2003 may 5). Available from: [http:// www.Constipation and Down Syndrome.htm](http://www.ConstipationandDownSyndrome.htm)
42. Barankin B, Guenther L. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *J Cutan Med Surg* 2001;5(5):289-93.
43. Hestnes A, Stovner IJ, Husøy O, Følling I, Fougner KJ, Sjaastad O. Hormonal and biochemical disturbances in Down's syndrome. *J Ment Defic Res*. 1991;35(Pt 3):179-93.
44. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*. 1998;79(3):242-5.
45. Hasanhodžić M, Tahirović H, Lukinac Lj. Down syndrome and thyroid gland. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2006;6(3):38-42.
46. 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(9):1543-8.
47. Jaruratanasirikul S, Leethanaporn K, Khuntigij P, Sriplung H. The clinical course of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents: 6 years longitudinal follow-up. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14(2):177-84.
48. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P and Anneren G. The Impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Pediatr*. 1997;86(10):1065-7.
49. Angelopoulou N, Souftas V, Sakadamis A, Matziari C, Papameletiou V. Gonadal function in young women with Down syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;67(1):15-21.
50. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K and all. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis - a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120(4):e1076-81.
51. Wakeford R. The risk of childhood cancer from intrauterine and preconceptional exposure to ionizing radiation. *Environ Health Perspect*. 1995;103(1):1018-25.
52. Pincheira J, Navarrete MH, De la Torre C, Tapia G, Santos MJ. Effect of vitamin E on chromosomal aberration in lymphocytes from patients with Down's syndrome. *Clin Genet*. 1999;55(3):192-7.
53. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F503-7.
54. Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2008;55(1):53-70.
55. Leshin L. Review: Musculoskeletal Disorders in Down syndrome. Available from: [http://www.DownSyndromeHealthIssues - Medical Essays and Information.htm](http://www.DownSyndromeHealthIssues-MedicalEssaysandInformation.htm) (homepage on the Internet; updated 2003 Mar 11; cited 2003 may 5). Available from: [http:// www.Musculoskeletal condition in Down Syndrome.htm](http://www.MusculoskeletalconditioninDownSyndrome.htm)
56. Jones LK. Down Syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5<sup>th</sup> Edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania; 1997.
57. Pueschel SM. Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152(2):123-5.
58. Taggard DA, Menezes AH, Ryken TC. Treatment of Down syndrome-associated craniocervical junction abnormalities. *J Neurosurg (Spine 2)*. 2000;93(2 Suppl):205-13.
59. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, van Gool P, Eikelenboom P, van Duijn C. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50(Pt 10):768-77.
60. Toledo C, Alembik Y, Aguirre Jaime A, Stoll C. Growth curves of children with Down syndrome. *Ann Genet*. 1999;42(2):81-90.
61. Farkas LG, Katic ML, Forrest CR. Age-related changes in anthropometric measurement in the craniofacial regions and in height in Down's syndrome. *J Craniofac Surg*. 2002;13(5):614-22.
62. Van Buggenhout GJCM, Trommelen JCM, Schhoenmaker A, De Bal C, Verbeek JJMC, Smeets DFCM

- et al. Down syndrome in a population of elderly mentally retarded patients: Genetic - diagnostic survey and implication for medical care. *Am J Med Genet.* 1999;85(4):376-84.
63. Lobaugh NJ, Karaskov V, Rombough V, Rovet J, Bryson S, Greenbaum R et al. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155(4):442-8.
64. Prasher V. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adult with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(6):509-15.
65. Spiridigliozzi GA, Heller JH, Crissman BG, Sullivan-Saarela JA, Eells R, Dawson D et al. Preliminary study of the safety and efficacy of donepezil hydrochloride in children with Down syndrome: a clinical report series. *Am J Med Genet A.* 2007;1;143(13):1408-13.

## Summary

### DOWN SYNDROME: SPECIFIC HEALTH CARE PROGRAM

*Mensuda HASANHODŽIĆ*

Department of Paediatrics,  
University Clinical Centre Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Down syndrome or trisomy 21 is a genetic disorder caused by the presence of all or part of an extra chromosome 21 and one of the most common causes of mental retardation. Down syndrome is associated with characteristic facial features, cognitive impairment, learning disabilities, short stature, and other less common serious illnesses including leukemia, immune deficiencies, and epilepsy. Down syndrome can be identified during pregnancy or at birth. The incidence of Down syndrome is estimated at 1 to 3 per 1000 births, although these statistics are heavily influenced by, in particular, the age of the mother. Health concerns for individuals with Down syndrome include a higher risk for congenital heart defects, gastroesophageal reflux disease, recurrent infection, hearing deficits or chronic serous otitis media, obstructive sleep apnea, thyroid dysfunctions and Alzheimer's disease. Early childhood intervention, screening for common problems, medical treatment where indicated, a conducive family environment, and vocational training can improve the overall development of children with Down syndrome. Current and comprehensive information about medical problems in individuals with Down syndrome is important for counseling parents and planning health care provision for people with Down syndrome.

**Key words:** Down syndrome ▪ Trisomy 21 ▪ Health care

**Received:** 20 January 2008

**Accepted:** 22 February 2008