

# Epidemiološka, citogenetička i klinička obilježja djece sa sindromom Down u području Istočne Hrvatske – petnaestogodišnje postnatalno iskustvo

Višnja Tomac<sup>1</sup>, Silvija Pušeljić<sup>1</sup>, Martina Kos<sup>1</sup>, Sanja Dorner<sup>1</sup>, Romana Pavišić Kezan<sup>2</sup>, Jasenka Wagner<sup>2</sup>

*U retrospektivnoj studiji koja obuhvaća 15-godišnje razdoblje (2005.-2020.), tijekom kojeg je ukupan broj kariotipizacija bio 1879, dijagnosticiran je 101 slučaj sindroma Down u KBC-u Osijek. Cilj je bio analizirati epidemiološka, citogenetička i klinička obilježja djece sa sindromom Down u području Istočne Hrvatske. Svi bolesnici s fenotipskim obilježjima sindroma Down pregledani su u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Citogenetička analiza obavljena je u Laboratoriju za medicinsku genetiku Medicinskog fakulteta u Osijeku. Sindrom Down potvrđen je tehnikom GTG pruganja kod 101-og bolesnika, od toga njih 55% muškog i 45% ženskog spola. Najčešći je regularni tip trisomije 21 utvrđen kod 95% bolesnika, nakon čega slijedi translokacijski tip u 4% i mozaični tip utvrđen u 1% bolesnika. Prosječna dob majki bila je 33 godine. Prirođena srčana grješka utvrđena je kod 38/89 (42,7%) bolesnika. Tijekom 15 godina nije zamijećen značajan pad prevalencije živorođenih osoba sa sindromom Down u području Istočne Hrvatske. Prenatalnoj dijagnostici podvrgnuo se manji broj majki djece s sindromom Down te je uputno procijeniti informiranost budućih majki, kao i liječničko znanje i stavove prema prenatalnoj dijagnozi Downovog sindroma.*

**Ključne riječi:** SINDROM DOWN; SRČANE GRJEŠKE, UROĐENE; CITOGENETIKA; PRENATALNA DIJAGNOSTIKA; MAJČINA DOB

## UVOD

Downov sindrom (DS), poznat kao trisomija 21, prvi je opisani sindrom s razvojnim zaostajanjem/intelektualnim poteškoćama kao jednoj od karakteristika, a prvi put ga je opširno opisao engleski liječnik *Langdon Down* 1866. godine, nazivajući ga "mongoloidnim idiotizmom" (1). Citogenetičku podlogu – dodatni kromosom 21, opisali su *Lejeune i Jacobs* 1959. (2), a *Polani i sur.* opisali su i definirali translokacijski oblik sindroma (3). U Hrvatskoj su pedijatrica *Ljiljana Zergollern* i endokrinolog *Danilo Tepavčević* 1959., samo pola godine nakon *Lejeunea*, uspjeli citogenetički ispitati kratkotrajnu kulturu stanica koštane srži i u staničnim jezgrama izbrojiti 47 kromosoma, a prvi usmeni prikaz citogenetički ispitane djece autori su iznijeli na Simpoziju pedijataru u Osijeku 1961. godine (4).

Osim intelektualnog zaostajanja, obilježje trisomije 21 je karakterističan fenotip koji uključuje manji opseg glave, plo-

snati zatiljak, koso položene i šire razmaknute oči (hipertelorizam), naglašen nabor kože unutrašnjeg očnog kuta (epikantus), bijele pjege uz obod šarenice (Brushfieldove pjege), manji nos i usta, lošije oblikovane i manje uške. Zglobovi su pojačano pokretljivi i savitljivi, a zahvaćene osobe imaju oslabljen tonus mišića, šake su široke i kratke, s kratkim i lepezastim prstima, peti prst je kraći, sa zadnjim člankom

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera Osijek

<sup>2</sup> Laboratorij za medicinsku genetiku, Katedra za medicinsku biologiju i genetiku, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

### Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Jasenka Wagner, Laboratorij za medicinsku genetiku, Katedra za medicinsku biologiju i genetiku, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek, e-mail: [jwagner@mefos.hr](mailto:jwagner@mefos.hr)

Primljeno/Received: 21. 12. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 24. 02. 2021.

lagano svinutim prema četvrtom prstu (klinodaktilija), a većina ih ima brazdu četiri prsta na dlanovima. Oko 40% djece s DS-om ima prirodenu srčanu manu, a najčešći tip grješke je zajednički atrijsko-ventrikularni kanal. Češće su anomalije probavnog sustava poput gušterače prstenastog oblika, nepostojanje otvora stražnjeg crijeva i Hirschprungova bolest. Bolesnici s DS-om nešto češće no u općoj populaciji mogu imati limfoproliferativne bolesti te neki od oblika imunodeficijencije (5). Hipotireoza se razvije kod 4 - 8% djece s DS-om (6).

Citogenetički se razlikuju tri tipa trisomije 21, najzastupljeniji oblik je regularni tip koji nastaje zbog nerazdvajanja kromosoma 21 u mejozi zametnih prastanica majke, a samo u 10 % slučajeva u mejozi zametnih prastanica od oca, s pojavnošću u oko 95 % slučajeva. Drugi oblik je translokacijski tip koji se javlja u oko 3 % slučajeva, a može biti novonastali ili se nasljeđuje od jednog od roditelja koji je mirni nositelj balansirane translokacije. Najrjeđi tip je mozaični, s najblažom kliničkom slikom, a javlja se u oko 2 % slučajeva (7, 8). DS je najčešća aneuploidija s prevalencijom 1:700 (9), a procijenjena prevalencija u Hrvatskoj iznosi 1,23/1000 rođenih (1,05/1000 živorođenih) (10). Prema EUROCAT bazi podataka prevalencija DS-a u Europi iznosi 2,2/1000 porođaja (1,1/1000 živorođenih) (10). Kad usporedimo prevalenciju DS-a u drugim europskim zemljama, ona je relativno stabilna i kreće se od najviše 2–3,4/1000 živorođenih u Irskoj i Malti, oko 1,2/1000 u Velikoj Britaniji, dok je u Francuskoj prevalencija najniža (0,75/1000 živorođenih) (10). Kad usporedimo prevalenciju u svijetu, u SAD-u je slična kao i u Velikoj Britaniji - oko 1,26/1000, dok je u arapskom svijetu nešto viša i kreće se od 3,12/1000 u Omanu do 1,42/1000 u Egiptu. U azijskim zemljama se kreće od 0,8/1000 u Turskoj do 2,55/1000 u Japanu, dok je u Južnoj Americi prevalencija između 1,25/1000 u Brazilu do 2,47/1000 u Čileu (11). Podatci za afrički kontinent su neprecizni zbog nepouzdanosti studija. U SAD-u se svake godine rađa oko 6000 djece s DS-om (12), slično kao u Europi, gdje ih se rađa oko 7000 na godinu (13). Prema podacima iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) registra osoba s invaliditetom iz 2018. godine registriranih osoba s DS-om u Republici Hrvatskoj (RH) je 1706-ero (14). Prevalencija u pojedinim zemljama ovisi o socijalnim standardima, etničkim i vjerskim čimbenicima i ekonomskom statusu. U zemljama u kojima je prenatalna dijagnostika dostupnija, a pobačaj dopušten poput Francuske (kao što je u većini europskih zemalja), prevalencija DS-a kod rođenja značajno je smanjena, no u zemljama gdje je pobačaj zabranjen, a posebno u onim arapskim gdje je visoka stopa konsangvinih brakova, starije dobi majke i višerotkinja, prevalencija je viša.

Čimbenik rizika za trisomiju 21 je dob roditelja, osobito dob majke, ali i dob oca, te prethodna trudnoća koja je rezultirala kromosomopatijom (15). Rizik da se djeca rode s DS-om

kreće se od 1:1400 kod žena koje rađaju između 20 i 24 godine, 1:900 u dobi od 30 godina, 1:385 u dobi od 35 godina, 1:105 u dobi od 40 godina i kod žena koje rađaju u dobi od 45 godina faktor rizika je 1:30 (16). Veći je udio muške djece s DS-om u odnosu na žensku (1,5:1) (17).

Zbog relativno velikog rizika za rađanje djece s DS-om, posebno kod starijih majki, već u drugoj polovici 20. stoljeća počele su se razvijati tehnike prenatalne dijagnostike (18). Invazivne prenatalne tehnike koje se najčešće primjenjuju su amniocenteza i biopsija korionskih resica (19). Najučinkovitiji neinvazivni test probira na DS koji se provodi u okviru našeg zdravstvenog sustava je kombinirani probir u 1. tromjesečju koji je od 2006. godine u rutinskoj primjeni (19). Neinvazivna prenatalna dijagnostika koja se temelji na prisutnosti slobodno cirkulirajuće fetalne deoksiribonukleinske kiseline (DNA) u majčinoj krvi dostupna je u RH od 2011. godine. Primjenom ove tehnike postiže se mnogo veća točnost u usporedbi s drugim neinvazivnim metodama i značajno smanjuje potrebe za invazivnim metodama (20).

Cilj ove retrospektivne povijesne studije je analiza epidemioloških osobitosti, citogenetičkih nalaza i komorbiditeta djece s DS-om rođene u razdoblju od 2005. do 2020. godine u području istočne Hrvatske.

## ISPITANICI I METODE

Retrospektivna povijesna studija obuhvatila je 101-og bolesnika s DS-om (55 % dječaka i 45 % djevojčica) pregledanih na Klinici za pedijatriju, KBC-a Osijek i kariotipiziranih u Laboratoriju za medicinsku genetiku Medicinskog fakulteta u Osijeku tijekom 15-godišnjeg razdoblja (od 1. 10. 2005. do 1. 10. 2020.). Za četvero ispitanika poznat je samo nalaz kariotipa, ostale podatke nemamo zbog nedostupnosti medicinske dokumentacije i ne odazivanja na daljnje kontrolne preglede. Svi ispitanici podvrgnuti su cjelovitom kliničkom pregledu, praćenju laboratorijskih parametara te ultrazvučnom pregledu srca. Klinička dijagnoza temeljila se na fenotipskim karakteristikama DS-a, a potvrđena je nakon uzorkovanja periferne krvi izradom kariograma standardnim GTG pruganjem. Ostali potrebni podatci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije, a uključuju: sociodemografske karakteristike djeteta i njegovih roditelja, komorbiditet i rezultate GTG pruganja. Citogenetička analiza obavljena je iz kulture stanica krvi novorođenčadi u skladu sa smjernicama Europskog citogenetičkog udruženja (21). Zbog hipotireoze, kao čestog komorbiditeta djece s DS-om, svim praćenim bolesnicima sustavno su praćene razine hormona štitnjače u serumu. Referentna vrijednost za hormone štitnjače: TSH 2,018 mIU/L (ref. 0,660-4,750), FT4 14,04 pmol/L (ref. 11,69-18,61) (22). Intelektualno odstupanje je utvrđeno psihologijskom procjenom uz pomoć standardiziranih evaluacijskih metoda: razvojni testovi/procjene kognitivnih sposobnosti - raz-

vojni test Čuturić (od dobi od 1-og mjeseca) (23) i Wechslerova ljestvica inteligencije za djecu (prema engl. *Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised, WISC-IV*) (od dobi od šest godina) (24). Kardiološki pregled obavio je pedijatrijski kardiolog, a uključuje klinički pregled, EKG i ultrazvuk srca. Deskriptivni podatci iskazani su apsolutnim i relativnim frekvencijama, odnosno postotcima, te aritmetičkom sredinom i medijanom.

## REZULTATI

U ovoj studiji obrađena su i praćena djeca s područja istočne Slavonije i dijela Srijema, odnosno djeca rođena u KBC-u Osijek i bolnicama koje joj po teritorijalnoj organizaciji gravitiraju (Vukovar, Vinkovci, Slavonski Brod, Našice, Požega i Virovitica). Najviše djece s DS-om rođeno je 2006. i 2015. godine (10), potom slijedi 2019. (9), 2014. (8), 2007., 2011., 2012., 2016. i 2017. (7), 2013. (6), 10/2020. (5), 2018. (4), 2005., 2008., 2009., 2010. godina (3). Prema podacima HZJZ-a na području istočne Slavonije i dijela Srijema (Osijek, Vukovar, Vinkovci, Slavonski Brod, Našice, Požega i Virovitica) broj rođenih u razdoblju od 2005. do 2019. godine bio je 108,695, iz čega proizlazi da je prevalencija DS-a u ovom području u navedenom razdoblju bila 0,9/1000 živorođenih.

Neinvazivni prenatalni testovi probira obavljani su kod 17 žena. Od dostupnih podataka 57 žena nije obavilo prenatalnu dijagnostiku, a razlozi su sljedeći: 29 žena je odbilo ponuđene testove, 15 ih je izjavilo da im nije ponuđena prenatalna dijagnostika, kod 13 žena dijagnostika nije ponuđena zbog dobi mlađe od 30 godina, a za 27 žena nemamo podataka o obavljenoj prenatalnoj dijagnostici. Prenatalna invazivna dijagnostika (amniocenteza) učinjena je kod dvije trudnice pošto je trostruki test uputio na visoki rizik za DS. Rezultati su prikazani u Tablici 4.

Sociodemografska i perinatalna obilježja djece s DS-om prikazana su u Tablici 1., a citogenetička obilježja ispitanika s DS-om prikazana su u Tablici 2. Najčešći je regularni tip trisomije 21 utvrđen kod 95% bolesnika, nakon čega slijedi translokacijski tip u 4% i mozaični tip utvrđen u 1% bolesnika. Translokacijski tip DS-a je u tri slučaja *de novo* posljedica Robertsonove translokacije, a u jednom slučaju posljedica maternalno naslijeđene Robertsonove translokacije t(14;21). Slika 1 prikazuje rijedak mozaično-translokacijski tip trisomije 21. Posebnost ovog slučaja očituje se u tome što bolesnik ima dvije stanične linije od kojih je samo jedna aneuploidna, no u obje se nalazi i izokromosom 21q i izokromosom 21p.

Ukupno 38/89 (42,7 %) djece s DS-om ima srčanu grješku, a najčešći tip grješke kao i ostali komorbiditeti opisani su u Tablici 3. Blago intelektualno zaostajanje ima 53-je (55,2%) ispitanika, umjereno njih 24-ero (25%), teško njih 7-ero (7,3%), duboko 1 (1%), a kod 11-ero (11,5%) je ostalo nedefinirano.

TABLICA 1. Sociodemografska obilježja djece sa sindromom Down koja su zbrinuta u Kliničkom bolničkom centru Osijek u razdoblju 2005.-2020.

| Spol                            | N(%)        |
|---------------------------------|-------------|
| Žensko                          | 45 (44,5 %) |
| Muško                           | 56 (55,4 %) |
| Ukupno                          | 101         |
| <b>Dijete po redu</b>           |             |
| Prvo i drugo                    | 76 (79,1 %) |
| Treće i više                    | 21 (20,8 %) |
| <b>Dob majke (godine)</b>       |             |
| MIN-MAX                         | 20 – 47     |
| MED                             | 33          |
| <b>Dob oca (godien)</b>         |             |
| MIN-MAX                         | 21-50       |
| MED                             | 34          |
| <b>Gestacijska dob (tjedni)</b> |             |
| >38                             | 65 (67,7 %) |
| 37-35                           | 18 (50 %)   |
| <35                             | 9 (9,4 %)   |
| <b>Perinatalna asfiksija</b>    | 12 (12,5 %) |

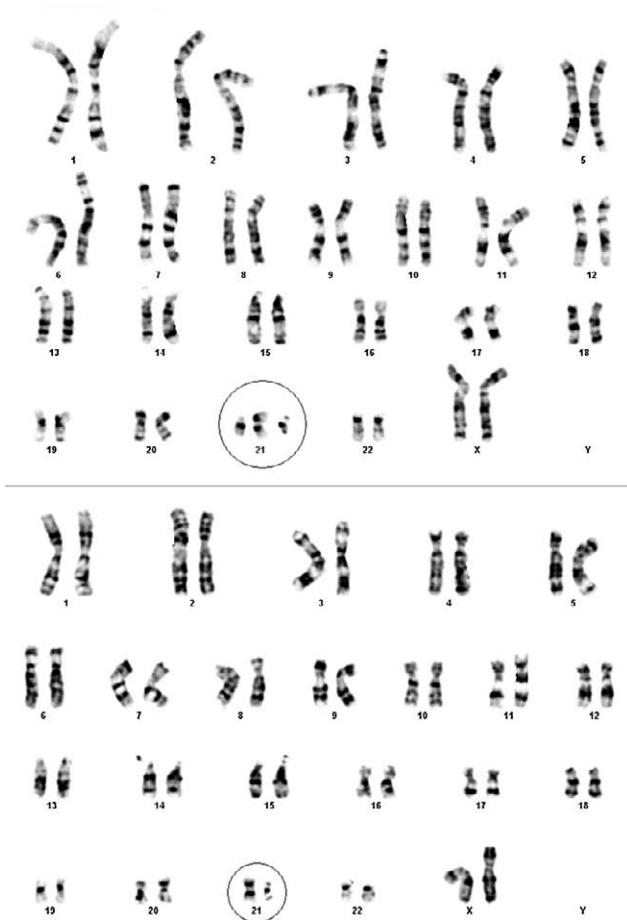
MAX – najveća dob; MIN – najmanja dob; MED – prosječna dob

TABLICA 2. Citogenetička obilježja djece sa sindromom Down dijagnosticirana u Laboratoriju za medicinsku genetiku Medicinskog fakulteta u Osijeku u razdoblju 2005.-2020.

| Regularni tip Down sindroma   | N   |
|---|-----|
| 47,XY,+21   | 52  |
| 47,XX,+21   | 43  |
| <b>Translokacijski tip Down sindroma (Robertsonova translokacija)</b> |     |
| 46,XX,+21,der(14;21)(q10;q10)mat                                      | 1   |
| 46,XY,+21,der(14;21)(q10;q10)dn                                       | 1   |
| 46,XY,+21,der(21;21)(q10;q10)dn                                       | 2   |
| <b>Mozaično-translokacijski tip Down sindroma</b>                     |     |
| 47,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)der(21;21)(p10;p10)[71]/                 | 1   |
| 46,XX,der(21;21)(q10;q10)der(21;21)(p10;p10)[29]                      |     |
| <b>Dvostruka aneuploidija: Klinefelter+Down sindrom</b>               |     |
| 48,XXY,+21  | 1   |
| <b>Ukupno</b>   | 101 |

## RASPRAVA

Ovo je prva studija koja prikazuje epidemiološku sliku DS-a u istočnoj Hrvatskoj. U Hrvatskom registru kongenitalnih anomalija ustanovljenom 1983. godine podatke o prevalenciji DS-a postoje iz samo dva područja u Republici Hrvatskoj, i to iz Primorja i grada Varaždina (25). Ovaj registar pokriva samo 20,8% podataka o prevalenciji djece s DS-om u našoj



SLIKA 1. Kariotip djeteta s mozaično-translokacijskim oblikom sindroma Down (fotografija iz arhiva Laboratorija za medicinsku genetiku Medicinskog fakulteta u Osijeku):  $mos47,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)der(21;21)(p10;p10)[71]/46,XX,der(21;21)(q10;q10)der(21;21)(p10;p10)[29]dn$

zemlji. Druga veća studija u RH je ona u Primorsko-goranskoj županiji u razdoblju od 1996. do 2005. godine gdje je prevalencija DS-a 1,4/1000 (26), te u srednjoj Dalmaciji u razdoblju od 1988. do 1992. godine gdje prevalencija iznosi 1,29/1000 (27). U velikoj studiji o prevalenciji djece s kromosopatijama u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2009. do 2012. godine prevalencija DS-a je iznosila 0,43 – 1,0/1000 živorođenih (28). Prevalencija u našoj studiji iznosi 0,9/1000 živorođenih.

U Republici Hrvatskoj jedina trenutno važeća nacionalna stručna preporuka za prenatalni probir i dijagnostiku kromosopatija je ona iz 2010. godine koju je objavilo Hrvatsko društvo za perinatalnu medicinu (29). Prema njoj neinvazivni se testovi probira preporučuju u niskorizičnim trudnoćama, odnosno onih mlađih od 36 godina koje imaju negativnu osobnu ili obiteljsku anamnezu, a invazivna prenatalna dijagnostika trudnicama s navršениh 36 godina života i starijim zbog dokazanog povećanog rizika za DS, ali i za druge abnormalnosti broja kromosoma. Osim zbog pood-

TABLICA 3. Komorbiditeti djece sa sindromom Down koja su zbrinuta u Kliničkom bolničkom centru Osijek u razdoblju 2005.-2020. (<sup>1</sup>VSD-ventrikularni septalni defekt; <sup>2</sup>ASD II-atrijski septalni defekt tipa secundum; <sup>3</sup>ALL-akutna limfatična leukemija)

| Srčana grješka                | N (%)      |
|-------------------------------|------------|
| Zajednički A-V kanal          | 14 (36,8%) |
| VSD1                          | 13 (34,2%) |
| ASD II2                       | 2 (5,7%)   |
| Duktus Bottali                | 5 (13,2%)  |
| Tetralogija Fallot            | 2 (5,7%)   |
| Koarktacija aorte             | 2 (5,7%)   |
| Hirschprungova bolest         | 3 (3,1%)   |
| Hipotiroidizam                | 35 (36,1%) |
| Anomalije mokraćnog sustava   | 4 (4,1%)   |
| Prstenasti pankreas           | 2 (2,1%)   |
| Stenoza dvanaesnika           | 1 (1%)     |
| Trombocitopenija              | 8 (8,2%)   |
| Epilepsija                    | 6 (6,2%)   |
| Leukemija (ALL <sup>3</sup> ) | 3 (3,1%)   |

makle dobi trudnice, invazivna prenatalna dijagnostika medicinski je opravdana i preporučuje se u slučaju pozitivne ili opterećene obiteljske i/ili reproduktivne anamneze, pozitivnih ultrazvučnih biljega kromosopatija i pozitivnog nalaza testova probira prvog ili drugog tromjesečja. Naše istraživanje je pokazalo mali broj obavljenih neinvazivnih prenatalnih testova, a u većini slučajeva ženama nije ponuđen prenatalni probir/dijagnostika (što nije u skladu s aktualnom preporukom) ili su je odbile zbog osobnih razloga. Nakon nalaza trostrukog probira koji je uputio na visok rizik za DS, samo su se dvije žene odlučile za amniocentezu.

Nekoliko je mogućih razloga ovako niskoj stopi pristupanja prenatalnim testovima. Podatci za ovaj rad prikupljeni su tijekom petnaestogodišnjeg razdoblja, a tijekom proteklih godina dostupnost testova se značajno razlikovala. Iako se neinvazivni prenatalni testovi već dugo primjenjuju, njihova svrha i mogućnosti često su nepoznanica bolesnicama, a katkad i samim kliničarima, što upućuje na potrebu za stalnom izobrazbom osoblja uključenoga u prenatalnu skrb. Uz to su se metode koje se temelje na analizi slobodnog fetalnog DNA-a iz majčine krvi pojavile tek 2011. godine, one nisu pokrivene troškovima zdravstvenog osiguranja, njihova cijena je visoka, rade se na prijedlog ginekologa uz suglasnost trudnice, a troškove pretrage plaća trudnica odnosno obitelj. Prema tome, neovisno o činjenici da su neinvazivni testovi neškodljivi kako za majku tako i za plod, čini se da još nije potpuno zaživjela njihova primjena u našem području. I dakako, kao posljednji, ali ne manje značajan razlog nepristupanju neinvazivnim testovima probira je osobni stav buduće majke i njenog partnera.

TABLICA 4. Primjena metoda prenatalne dijagnostike kod djece sa sindromom Down koja su zbrinuta u Kliničkom bolničkom centru Osijek u razdoblju 2005.-2020. (Podatci poznati za 74 ispitanice.)

| Prenatalna dijagnostika -DA                | Broj (N)<br>17 | Prenatalna dijagnostika – NE<br>Razlog | Broj (N)<br>57 |
|--|----------------|--|----------------|
| Dvostruki probir <sup>1</sup> visoki rizik | 2              | Odbile                                 | 29             |
| Dvostruki probir <sup>1</sup> niski rizik  | 1              | Nije ponuđena                          | 15             |
| Trostruki probir <sup>2</sup> visoki rizik | 8              | Nije ponuđena zbog dobi mlađe od 30 g. | 13             |
| Trostruki probir <sup>2</sup> niski rizik  | 6              |  |                |
| Kombinirani probir <sup>3</sup>            | 0              |  |                |
| NIPT <sup>4</sup>                          | 0              |  |                |
| Amniocenteza                               | 2              |  |                |

<sup>1</sup> AFP+βHCG; <sup>2</sup> AFP+βHCG+nE3; <sup>3</sup> nuhalni nabor+βHCG+PAPP-A; <sup>4</sup> Neinvazivni prenatalni test temeljen na prisutnosti slobodnog fetalnog DNK-a

Prema izvješću HZJZ-a prema kojemu više od 70 % trudnica u Hrvatskoj pohađa klinike za ultrazvučni pregled u prvom tromjesečju, između 10. i 14. gestacijskog tjedna, možemo zaključiti da je prenatalna dijagnostika ipak sve dostupnija i sve se više primjenjuje (30).

U našoj studiji srednja dob majki koje su rodile dijete s DS-om je 33 godine, što je slično kao i u ostalim zemljama (31, 32). Kad usporedimo razdoblje od 2005. do 2010. godine te od 2010. do 2019. godine prosječna dob majki kad su rodile djecu s DS-om je bio podjednak (32 do 34 godine). Broj majki koje su bile starije od 35 godina je u istom razdoblju ipak bio nešto veći u razdoblju od 2005. do 2010. godine (44 %) u usporedbi s razdobljem od 2010. do 2019. godine kad je bio 33%.

Prirođenu srčanu grješku ima 42,7% djece s DS-om, što je slično kao i u ostalim studijama gdje su srčane grješke prisutne od 43% do 57%. U našoj studiji najčešća srčana grješka je zajednički atrijsko-ventrikularni kanal, što je i najčešća srčana grješka kod DS-a (33). Prema literaturi postoje razlike u zastupljenosti pojedinih srčanih grješaka u djece s DS-om, pa se tako u Europi i SAD-u kao najčešća navodi atrio-ventrikularni septalni defekt (34), dok je u Aziji zabilježeno da je izolirani ventrikularni septalni defekt (VSD) najčešća srčana grješka (40%) (35).

Hipotireoza je zabilježena kod 36,1% ispitanika s DS-om, što je nešto više nego u drugim studijama (36). U našem istraživanju većini djece hipotireoza je dijagnosticirana prosječno oko pete godine života.

Zahvaljujući dobroj postnatalnoj zdravstvenoj skrbi, kao i multidisciplinarnom rehabilitacijskom pristupu, djeca s DS-om, osobito ona sa složenim prirođenim srčanim grješkama, imaju dobro preživljenje kao i kakvoću života. Već u najranijoj dobi preporučuje se rani intervencijski program koji uključuje medicinsku razvojnu gimnastiku za poticanje razvoja grube i fine motorike, logopedsko liječenje oromotorne disfunkcije i poteškoća hranjenja, radnu terapiju za usavrša-

vanje fine motorike i stjecanja vještina samostalnosti. Sve studije, osim jedne, dokazale su intelektualni napredak za djecu koja su prošla specijalne programe individualne stimulacije, što znači da postoji velika mogućnost poboljšanja intelektualnih sposobnosti djece sa DS-om (37). Multidisciplinarnim pristupom cilj je postići unapređivanje kakvoće života, medicinske i socijalne zaštite djece s DS-om i njihovih obitelji.

## ZAKLJUČAK

Prevalencija djece s DS-om u našem području nije se značajno smanjila u 15-godišnjem razdoblju unatoč novim testovima iz područja prenatalne dijagnostike. Iznimno mali broj prenatalno dijagnosticiranog DS-a upućuje na potrebu za boljim savjetovanjem i pružanjem pisanih i usmenih informacija svim ženama, osiguravajući im da na odgovarajući način razumiju dostupne opcije pregleda i testiranja. Prilikom informiranja o mogućnostima prenatalne dijagnostike DS-a potrebno je posebno voditi računa o vjerskim i etičkim stavovima majke i objasniti joj svrhu testiranja, tj. da testovi služe samo tome da se navrijeme postavi dijagnoza te da je odluka o ishodu trudnoće njena i njenog partnera. Dobro informiranje budućih roditelja o DS-u i komorbiditetima, od kojih neki značajno utječu na preživljenje ako se navrijeme ne otkriju, svakako će navesti određeni broj žena na to da se odluče na prenatalnu dijagnostiku, pogotovo one kojima prekid trudnoće nikako nije opcija. Dobra postnatalna zdravstvena skrb omogućava preživljenje djece s Downovim sindromom, dok multidisciplinarni rehabilitacijski tretmani omogućavaju bolju kakvoću života djeci s DS-om, ali i njihovim roditeljima.

## ZAHVALA

Autori zahvaljuju svim roditeljima djece sa sindromom Down čiji su podatci prikazani u ovoj studiji. Izrada ovog

rada djelomično je financirana internim istraživačkim projektom Medicinskog fakulteta u Osijeku „Etiologija mentalnog zaostajanja u pedijatrijskoj populaciji“ (VIF2015-MEFOS-11, voditelj: Jasenka Wagner):

## LITERATURA

- Langdon J, Down H. Observations on an ethnic classification of idiots. *Heredity*. 1966;21:695-7.
- Ataman AD, Vatanoğlu-Lutz EE, Yıldırım G. Medicine in stamps: history of Down syndrome through philately. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2012;13:267-9. doi: 10.5152/jtgga.2012.43
- Prost E, Roberts ND. The history of a disability. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;22:180-1.
- Orešković S. Downov sindrom – iskustva i spoznaje (Ljiljana Zergollern-Čupak). *Socijalna ekologija* [Internet]. 1998 [cited: 09.12.2020.];7(1-2): 201-204. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/141641>
- Hitzler JK, Zipursky A. Origins of leukaemia in children with Down syndrome. *Nat Rev Cancer*. 2005;5:11-20.
- Bull ML. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011;128:393-406. doi: 10.1542/peds.2011-1605
- Catović A, Kendić S. Cytogenetic findings at Down syndrome and their correlation with clinical findings. *Bosn J Basic Med Sci*. 2005;5:61-7. doi: 10.17305/bjms.2005.3236
- Vundinti BR, Ghosh K. Incidence of Down syndrome: hypotheses and reality. *Indian J Hum Genet*. 2011;17:117-9. doi: 10.4103/0971-6866.92080
- Presson AP, Partyka G, Jensen KM i sur. Current estimate of Down syndrome population prevalence in the United States. *J Pediatr*. 2013;163:1163-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.013
- EUROCAT. [Internet]. [cited: 20.11.2020.]. Dostupno na: <http://www.eurocat-network.eu/>.
- Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13:22-7. doi: 10.1002/mrdd.20157.
- Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, Siffel C, Correa A. Congenital Anomaly Multistate Prevalence and Survival Collaborative. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics*. 2009;124:1565-71. doi: 10.1542/peds.2009-0745.
- Dolk H, Loane M, Garne E i sur. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980-1999. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005;53:87-95.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. [cited: 25.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-javno-zdravstvo/svjetski-dan-osoba-s-downovim-sindromom/>.
- Oliver TR, Bhise A, Feingold E, Tinker S, Masse N, Sherman SL. Investigation of factors associated with paternal nondisjunction of chromosome 21. *Am J Med Genet A*. 2009;149:1685-90. doi: 10.1002/ajmg.a.32942.
- Allen EG, Freeman SB, Druschel C i sur. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet*. 2009;125: 41-52. doi: 10.1007/s00439-008-0603-8
- Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382:2344-52. doi: 10.1056/NEJMra1706537.
- Stavljenić-Rukavina A. Prenatalna dijagnostika nasljednih metaboličkih bolesti. *Gynaecol Perinatol*. 2003;12:15-27.
- Wagner J. Suvremene metode prenatalne dijagnostike. *Medicinski vjesnik* [Internet]. 2010 [citirano: 16.11.2020.];42(1-2):37-48. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/191875>
- Wagner J. Neinvazivno prenatalno testiranje. *Paediatr Croat*. 2016;60:46-52.
- Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. General guidelines and quality assurance for cytogenetics. *ECA European Cytogeneticists Association Newsletter*. 2012; str. 29. Dostupno na: <http://www.e-c-a.eu/EN/GUIDELINES.html>.
- Adeli K, Higgins V, Trajcevski K, White-AI Habeeb N. The Canadian laboratory initiative on pediatric reference intervals: a CALIPER white paper. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2017;54:358-413. doi: 10.1080/10408363.2017.1379945.
- Čturić N. Priručnik za Razvojni test Čturić. 2. izd. Jastrebarsko: Naklada Slap;1996.
- Wechsler D. Wechsler intelligence scale for children. 3. izd. San Antonio: Psychological Corporation;1991.
- Brajenović-Milić B, Ristić S, Kapović M, Mojsović A, Medica I, Modrušan-Mozetić Z. Incidence of Down's syndrome in the municipality of Rijeka and Istrian region. *Coll Antropol*. 1996;20:1-5.
- Brajenović-Milić B, Prpić I, Petrović O i sur. The prevalence of live birth Down syndrome in the region of Primorsko-goranska County in Croatia, 1996-2005: the impact of screening and amniocentesis. *Matern Child Health J*. 2008;12:620-3. doi.org/10.1007/s10995-007-0272-6
- Dirljić M. The prevalence of Down's syndrome and maternal age in central Dalmatia. *Paediatr Croat*. 2005;49:35-8.
- Glivetić T, Rodin U, Milosević M, Mayer D, Filipović-Grcić B, Seferović-Sarić M. Prevalence, prenatal screening and neonatal features in children with Down syndrome: a registry-based national study. *Ital J Pediatr*. 2015;41:81. doi: 10.1186/s13052-015-0192-9
- Mutton D, Alberman E, Hook EB. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. *National Down Syndrome Cytogenetic Register and the Association of Clinical Cytogeneticists*. *J Med Genet*. 1996;33:387-94. doi: 10.1136/jmg.33.5.387
- Nacionalna stručna preporuka za prenatalni probir i dijagnostiku kromosomopatija. *Gynaecol Perinatol*. [Internet]. 2010. [citirano: 09.12.2020.];19:119-26. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/68446>
- Croatian National Institute for Public Health (Rodin U), [Internet] Publications. [citirano: 25.11.2020.]. Dostupno na: <http://www.hzjz.hr/publikacije.htm>.
- Savva GM, Morris JK, Mutton De, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. 2006;26:499-504. doi.org/10.1002/pd.1443
- Calkoen EE, Hazekamp MG, Blom NA i sur. Atrioventricular septal defect: from embryonic development to long-term follow-up. *Int J Cardiol*. 2016;202:784-95.
- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ i sur. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1998;80:213-7.
- Jacobs EG, Leung MP, Karlberg J. Distribution of symptomatic congenital heart disease in Hong Kong. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:148-57. doi: 10.1007/s002469910025
- Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child*. 2005;90:475-8. doi: 10.1136/adc.2004.049536
- Health Supervision for Children with Down Syndrome. *American Academy of Pediatrics Committee on Genetics*. *Pediatrics*. 1994;93:855-9.

## SUMMARY

## Epidemiological, cytogenetic and clinical characteristics of children with Down syndrome in eastern Croatia – fifteen-year postnatal experience

Višnja Tomac, Silvija Pušeljić, Martina Kos, Sanja Dorner, Romana Pavišić Kezan, Jasenka Wagner

*This study presents a retrospective data analysis of 101 postnatally detected cases of Down syndrome, routinely diagnosed among 1879 postnatal investigations performed during a 15-year period (2005-2020) at a single tertiary centre. All patients with features of Down syndrome were examined at the Department of Paediatrics, Osijek University Hospital Centre. Karyotyping was performed at the Laboratory of Medical Genetics, Faculty of Medicine in Osijek. Among 101 Down syndrome patients, 55% patients were male and 45% were female patients. Trisomy 21 as the most common karyotype was found in 95%, Robertsonian translocation in 4% and mosaic form in 1% of Down syndrome patients. The average age of the mothers was 33 years. Congenital heart defects were present in 38/89 (42.7%) patients. There was no marked decrease in the prevalence of live birth Down syndrome in eastern Croatia over the 15-year period. The usage of prenatal diagnosis was low, so women's, as well as physicians' knowledge and attitudes towards the prenatal diagnosis of Down syndrome should be evaluated.*

**Key words:** DOWN SYNDROME; HEART DEFECTS, CONGENITAL; CYTOGENETICS; PRENATAL DIAGNOSIS; MATERNAL AGE