

Downi sündroomiga isikute meditsiinilise käsitluse juhend

Tiia Reimand^{1,2}, Heli Grünberg^{1,3}, Oivi Uibo^{1,3}, Katrin Õunap^{1,2}, Tiina Talvik^{1,3} – ¹TÜ arsti-teaduskonna pediaatria õppetool, ²TÜ Kliinikumi ühendlabor, meditsiinigeneetika keskus, ³TÜ Kliinikumi lastekliinik

Downi sündroom, kaasuvad probleemid, meditsiiniline jälgimine

Downi sündroom (DS) on inimese sagedasim kromosoomihaigus, mis põhjustab vaimse arengu maha jäämist. Tänu meditsiini arengule elab tänapäeval üle 50% DSiga isikutest kauem kui 50 eluaastat. Samas pole DS-isikuid nende põhidiagnoosi tõttu sageli piisavalt põhjalikult jälgitud: sellele viitab kaudselt meie uuritud DS-isikute väärarendite ja kaasnevate haiguste väiksem sagedus kui teistel autoritel. Käesolev juhend on koostatud publitseeritud juhendite alusel eesmärgiga anda juhiseid perearstidele ja teistele spetsialistidele ning parandada seega Eestis elavatele DS-isikutele pakutavat meditsiinilist abi. Juhendi on läbi arutanud ja heaks kiitnud Eesti Inimesegeneetika Ühingu ja Eesti Lastearstide Seltsi juhatus.

Paljude kaasnevate haiguste ja probleemide tõttu (1, 2) vajavad Downi sündroomiga (DS) isikud meditsiinilist jälgimist ja uuringuid mõnevõrra enam kui ülejäänud rahvastik, et parandada DS-isikute elukvaliteeti. Tänu meditsiini arengule on DS-isikute keskmine eluiga tunduvalt pikenenud (3) ja rakendatud rehabilitatsioonivõtted on oluliselt parandanud nende iseseisvat toimetulekut (4). Samas rõhutatakse kirjanduses, et DS-isikud ei saa sageli küllaldaselt meditsiiniabi oma põhidiagnoosi tõttu (5). Sellele viitavad ka meie andmed (6).

Kaasasündinud südamerikete esinemissagedus Downi sündroomiga lastel on 33–54% (7, 8). Kõige sagedasemad on kodade ja vatsakeste vahe-seina defektid (AVSD), mis moodustavad 38–53% südameriketest (7, 9). Vaid kliinilise läbivaatlusega ja EKG-uuringuga jääb umbes 30% südameriketest diagnoosimata, mistõttu on äärmiselt oluline kõigil DS-vastsündinutel teha ka südame ultraheliuuring (9). Täiskasvanud DS-isikutel on sageli probleemiks aordiklapi regurgitatsioon ning mitraalklapi prolaps, mis samuti diagnoositakse ultraheliuuringul (2).

Seedetrakti kaasasündinud anomaaliaid esineb 12–17%-l DS-lastest. Sagedasemad on söögitoru atreesia, duodenaalatreesia, duodenaalstenoos ja *anus'e* atreesia (10, 11). DSiga täiskasvanud meestest 60–70% ning naistest 80–95% on üle-

kaalulised (11, 12). Meie uuringute andmetel tekib ülekaalulisus pärast 18. eluaastat ning see viitab dieedialase nõustamise vajadusele sellele eelneval eluperioodil (6). Kaalu jälgimiseks DS-lastel tuleb kindlasti kasutada spetsiaalseid DS laste kaalu- ja kasvukõveraid, mida on võimalik saada ka Interneti-leheküljelt <http://www.growthcharts.com/>. Täiskasvanud DS-isikute ülekaalulisuse jälgimiseks tuleb aga arvutada kehamassi indeks (KMI) valemi $\text{kaal (kg)} / (\text{pikkus})^2 \text{ (m)}$ järgi. Normaalse kaalu puhul peaks KMI olema 18,5–24,9.

Hüpotüreooosi esineb DS-isikutest 4–28%-l (13), kusjuures tõenäosus haigestuda hüpotüreooosi elu jooksul suureneb (2, 14). Seega tuleb DS-isikutel kogu elu vältel regulaarselt kontrollida kilpnäärme funktsiooni ja määrata kilpnäärme hormoonide (TSH ja T4) sisaldus vereseerumis iga kahe aasta tagant.

Võrreldes üldpopulatsiooniga leitakse DS-isikutel tunduvalt sagedamini ka tsöliaakiat. Üldrahvastikus on tsöliaakiat 0,5–1%-l ja DS-isikutel 1,6–12%-l (1, 15), Kuni 1/3-l DS-isikutest võivad puududa tsöliaakiale iseloomulikud vaevused ja sümptomid, näiteks malabsorptsioonisündroomile iseloomulikud krooniline kõhulahtisus ja kõhnumine. Tsöliaakia õigeaegseks avastamiseks DS-isikutel tuleb neile teha tsöliaakia söeluuringud regulaarselt iga 2 aasta tagant (16).

Ligi 38%-l DS-imikutest ja 80%-l 5–12aastastest lastest esineb üks või mitu nägemisprobleemi, mis vajab pidevat jälgimist ja vajaduse korral ravi. Kõige sagedasemateks probleemideks on nägemisteravuse vähenemine (35–76%) ja nüstagmid (20%), millel on oluline seos refraktsioonihäiretega (1, 17). DS-täiskasvanutel on katarrakti 33–65% ja keratokoonust 20%. Samuti esineb paljudel DS-isikutest (25–78%-l) kerge kuni raske kuulmislangus (1, 2, 11). Nii nägemisteravuse vähenemist kui ka kuulmislangust ei pruugi täheldada enne süstemaatilist kontrolli. Nägemise ja/või kuulmise langusest tingitud käitumishäireid võib kergesti segamini ajada algava dementsusega.

Alzheimeri tõvele iseloomulikud aju neuropatoloogilised muutused kujunevad 55%-l DS-isikutest välja 50.–60. eluaasta vahel ning pärast 60. eluaastat on need muutused olemas 75%-l (2). Alzheimeri tõve kujunemisel kuuluvad suurema riskiga rühma DS-naised, kellel menopaus on alanud enne 46. eluaastat (18). Kuna vaimupuudega isikutel on suhteliselt raske ära tunda algavat dementsust, on välja töötatud spetsiaalne DS-isikutele mõeldud küsimustik, mille alusel on võimalik hinnata Alzheimeri tõvele iseloomulikku dementsust ja selle raskusastet (19).

Sooline areng kulgeb DS-tütarlastel sarnaselt ema soolise arenguga, kuid poistel võib esineda primaarne gonadaalne puudulikkus (20). On teada mitmeid DS-naisi, kes on saanud emaks,



Joonis 1. 21. kromosoomi regulaarne trisoomia.

ning tõenäosus, et neil sünnib samuti DS-laps, oleb naise tsütogeneetilise diagnoosist. Näiteks regulaarse trisoomia (vt jn 1) korral on see 50%. Menopaus algab DS-naistel varem (keskmiselt 47aastaselt) kui teistel vaimupuudega naistel (keskmiselt 49aastaselt) või tervetel naistel (1).

Kindlasti tuleks DS-isikuid küsitleda ka võimaliku obstruktiivse uneapnoe esinemise suhtes. Uneapnoe on neil tingitud ülekaalulisusest ja hüpotooniast ning DSiga kaasuvatest anatoomilistest eripärasustest (21). Uneapnoele viitavad norskamine, ebaharilikud asendid magades, päevane unisus, kurgunibu punetus, käitumishäired. Apnoe kahtluse korral tuleks teha uneuuring ning konsulteerida spetsialistiga ravi osas.

Nagu eeltoodust näha, võivad DS-isikutel teatud meditsiinilised probleemid esineda sagedamini kui üldrahvastikus. Seetõttu on enamikus maades koostatud käsitlusjuhendid DS-isikute meditsiiniliseks jälgimiseks. Käesoleva käsitlusjuhendi koostamisel ongi aluseks võetud erinevate riikide juhiseid (11, 13, 14, 22–24) (vt tabel 1). Need juhised on heaks kiitnud nii Eesti Lastearstide Seltsi kui ka Eesti Inimesegeneetika Ühingu juhatus.

Downi sündroomiga vastündinu

Kohe pärast diagnoosi hüpoteesi püstitamist tuleb vanematele (soovitavalt mõlemale korraga) arusaadavalt selgitada, mis haigust lapsel kahtlustatakse. Vanemaid tuleb toetada ka siis, kui tundub, et nad seda ei vaja. Nad vajavad siiski toetust!

- Diagnoosi kinnitamiseks tuleb teha kromosoomi-analüüs esimesel võimalusel ning saata perekond geneetiku konsultatsioonile.
- Lastekardioloogi konsultatsioon ning südame ehkardioloogiline uuring teha isegi siis, kui südame kuulatlusel kahinat ei ole.
- Kontrollida tuleb hüpotüreoosi skriiningu tulemust, mis võeti 3. elupäeval sünnitusmajas.
- Silmaarsti konsultatsioon on vajalik katarrakti, glaukoomi, kaasasündinud pisarakanalilise sulguse välistamiseks.

Soovitus: vanematele tuleb anda DS tugigrupi/isiku andmed.

Tabel 1. Downi sündroomiga isikute jälgimise juhend

Vanus/uuring	Kardiovaskulaarsüsteem	Seedetrakt	Kilpnääre	Kuulmine	Nägemine	Kuse-suguelundkond	Muu
Vastsündinu-periood	Lastekardioloogi konsultatsioon ja südame ultraheliuuring	Seedetrakti vääramendite esinemise kontroll	Kontrollida hüpotüreooosi skriiningu tulemust		Silmaarsti konsultatsioon (kaasasündinud katarakt, pisarakanali-sulgus jm probleemid)	Vääramendite esinemise kontroll	Kromosoomianalüüs esimesel võimalusel pärast kliinilise diagnoosi püstitamist. Täisvereanalüüs müeloproliiferatiivse häire selgitamiseks
Imikuiga		Kaalu/kasvu hindamine DS kaalu/kasvu kõverate järgi. Toitmissoovitused	XII kuul määrata TSH ja T4	Audioloogiline uuring IX elukuul			Neuroloogi konsultatsioon III ja XII elukuul
1–12 aastat		Kaalu/kasvu hindamine DS kaalu/kasvu kõverate järgi. Tsöliaakia sõeluuring 3 aasta vanusel ja seejärel iga 2 aasta tagant	24. elukuul TSH sisaldus vereseerumist. Edasi iga kahe aasta tagant TSH vereseerumist. Kõrvalekalde korral endokrinoloogi konsultatsioon	Kuulmiskontroll kuni 3. eluaastani 2 korda aastas, edasi kord aastas	Nägemis-kontroll kord aastas		Seljaajunärvide võimalik kompressioon. Nahahoolitus (kuiv, hüperkeratootiline nahk jms)
12–18 elu-aastat		Kaalu/kasvu hindamine DS kõverate järgi. Tsöliaakia sõeluuringud iga 2 aasta tagant	TSH sisaldus vereseerumis iga kahe aasta järel. Kõrvalekalde korral endokrinoloogi konsultatsioon	Kuulmis-kontroll kord aastas	Nägemis-kontroll kord aastas	Jälgida puberteedi kulgu; suguliselt aktiivsetel neidudel regulaarne günekoloogi kontroll; rases-tumisvastaste meetodite arutelu. Vestlused suguelu-teemal, "ärakasutamistest"	Veresuhkru määramine kord aastas
Täiskasvanu-iga	Kliinilise kahtluse korral kindlasti kardioloogi konsultatsioon ja ehho-kardiogramm	Jälgida ülekaalulisust (KMI), toitmis-soovitused. Tsöliaakia sõeluuringud iga 2 aasta tagant	TSH sisaldus vereseerumis iga kahe aasta järel. Kõrvalekalde korral endokrinoloogi konsultatsioon	Kuulmis-kontroll iga 3 aasta järel, kui vahepeal ei esine mingeid kaebusi. KNK konsultatsioon uneapnoe esinemise kahtluse korral	Nägemis-kontroll iga aastal, silmaarsti konsultatsioon iga 2 aasta järel	Iga-aastane günekoloogiline kontroll kõigil (ka suguliselt mitteaktiivsetel) naistel. Vajaduse korral (kui läbivaatus raskendatud), teha vaagnapiirkonna UH-uuring iga 2 aasta järel. Rinnanäärmete kontroll kord aastas. Mees-tel testiste kontroll	Kognitiivsete oskuste hindamine iga aastal, kord viie aasta jooksul spetsialisti konsultatsioon. Veresuhkru mõõtmine kord aastas

Imikuiga (I–XII elukuu)

Vanematega tuleb arutada nende probleeme, tundeid, vajadusi. Julgustage kasutama toetavaid teenuseid (nt tugiisik).

- Iga infektsiooni korral teha kõrvade kontroll.
- Kõhukinnisuse korral anda toitmissoovitused ning Hirschprunji tõve kahtluse korral vajab laps lisauringuid.
- Audioloogiline uuring tuleb teha VI–X elukuu vahel isegi juhul, kui kuulmise sõeltest vastündinuas oli patoloogiata.
- Neuroloogi konsultatsioon III elukuul ja XII elukuul.
- XII kuul tuleb määrata kilpnäärme hormoonid (TSH ja T4) ka siis, kui lapsel olid sõeltestid vastündinuas korras.
- Puude määramine. Vajalik on koostada individuaalne arenguprogramm.

Lapseiga (1–12 eluaastat)

Vanematega tuleb arutada nende probleeme, lapse lasteasutusse mineku võimalusi, seda, milline lasteaed-kool oleks lapsele kõige sobivam. Uurida lapse toimetulekut kollektiivis. Toetavate teenuste pakkumine (tugiisik).

- Tsöliaakia sõeluuringud (IgA- ja IgG-tüüpi gliadiini antikehade, IgA-tüüpi koe transglutaminaasi ja IgA-tüüpi endomüüsiumi antikehade testid koos üld-IgA sisalduse määramisega veres) peaks tegema juhul, kui arstil tekib tsöliaakia kahtlus, kuid kindlasti igale DS-isikule esimest korda 3 aasta vanuselt ning edaspidi regulaarselt iga kahe aasta tagant. Kõigil, kellel tsöliaakia sõeltesti tulemus oli positiivne, on näidustatud peensoole biopsia, et lõplikult kinnitada või välistada tsöliaakia diagnoos. Lapsel, kelle tsöliaakia sõeltestide tulemus oli positiivne, kuid tema peensoole limaskest on siiski kahjustamata, ei tohi diagnoosida tsöliaakiat ega määrata ka raviks gluteenivaba dieeti. Gluteenivaba dieet on näidustatud ainult sel juhul, kui uuritava peensoole limaskest on kahjustunud (hattude atroofia koos krüptide hüpertroofiaga). Vaatamata sellele et DS-isikul olid tsöliaakia sõeltestid negatiivsed või tsöliaakia diagnoosi histoloogiliselt ei kinnitatud, tuleb ikkagi tsöliaakia sõeltestide korrata iga kahe aasta tagant.

Seda ka nendel DS-isikutel, kel ei esine tsöliaakiale viitavaid vaevusi või sümptomeid.

Areng. Individuaalne arenguprogramm vajab täpsustamist igal aastal. Äärmiselt vajalik on logopeedi konsultatsioon, et maksimaalselt arendada lapse kõnet ning kommunikatsioonivõimalusi. Kui esineb märgatav kommunikatsioonidefitsiit, on soovitatav suurendada kommunikatsioonivõimalusi teiste meetoditega (nt kõnet toetav viibe).

Noorukiiga (12–18 eluaastat)

- Tähelepanu tuleb pöörata võimalikele käitumisprobleemidele.
- Oluline on jälgida soolist arengut ja selgitada seksuaaleluga seotud küsimusi. Arutada tuleb rasestumisvastase vahendite kasutamist ja seda ka seksuaalselt mitteaktiivsete neidudega ning nende vanematega. Seksuaalselt aktiivsed neid vajavad igal aastal günekoloogilist kontrolli.
- Neuroloogi konsultatsioon on vajalik kord aastas, muu hulgas tuleb jälgida ka atlanto-akiaalse dislokatsiooni võimalikku kujunemist.
- Kaalu/kasvu jälgimine, sest ülekaalulisus hakkab tekkima just vanematel noorukitel ja täiskasvanutel. Oluline on toitumise nõustamine.

Areng. Vajalik on tervise- ja perekonnaõpetus ning õpetus vältimaks võimalikku seksuaalset kuritarvitamist. Samuti tuleb rääkida suitsetamisest, narkootikumidest ja alkoholist.

Soovitused. Üle tuleb vaadata invaliidsus-/hooldusdokumendid. Noorukit tuleb julgustada sotsiaalseks suhtluseks sõpradega. Samuti peab temaga arutama edasist elukorraldust ja seletama eneseteeninduse oskuse (puhtuse hoidmise, riietumise, raha arvestuse) tähtsust.

Täiskasvanuiga (üle 18aastased)

- Tuleb jälgida omandatud oskusi, nende olemasolu/kadu, käitumise muutusi, vaimsete häirete võimalikku teket, dementsuse sümptomite ilmnamist (mälu halvenemine, oskuste kadu, ataksia, krambid, põiepidamatus, roojapidamatus). Tähelepanu pöörata tööhõivele abistatud/toetatud olukorras ning vajaduse korral paluda abi sotsiaaltöötajalt.

- Jälgida tuleb kindlasti ka kaalu ja kasvu ning kehamassi indeksit.
- Suguliselt aktiivsetel naistel tuleb teha PAP-uuring igal aastal. Suguliselt mitteaktiivsetel naistel tuleb samuti teha PAP-uuring ning ultraheliuuring vaagna- ja emakaelunditest iga 2–3 aasta järel. Rinnanäärmete mammograafiline uuring tuleb teha alates 40. eluaastast iga kahe aasta tagant ning üle 50aastastel kord aastas.

Soovitused. Vajalik on nõustamine ja toetus neile isikutele, kes on kaotanud mõne lähedase inimese kas surma tõttu või muudel põhjustel (nt õed-vennad kolinud kodust ära).

Kokkuvõte

Iga inimese elu on ainus ja kordamatu, igal inimesel on õigus olla erinev, kuid õigus ka parimaks võimalikuks elukvaliteediks, mille realiseerimiseks püüab käesolev käsitlusjuhend abiks olla.

Tänuavaldus

Uurimistööd on toetanud TARLA 0475, GARLA 4620, DARLA 1869. Täname professor Vallo Tillmanni, Eesti Lastearstide Seltsi ja Eesti Inimesegeneetika Ühingu juhutatud paranduste ning soovituste eest. Meie eriline tänu Liina Lokkole käesoleva juhendi läbivaatamise eest ja igakülgse abi eest DSiga kaasnevate probleemide käsitlemisel.

Kirjandus

1. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281–9.
2. Tormie JL. Down syndrome and other autosomal trisomies. In: Rimoin DL, Connor JL, Pyeritz RE, Korf BR, eds. *Emery and Rimoin's principle and practice of medical genetics*. 4th ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 1129–52.
3. Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:171–6.
4. Uyanik M, Bumin G, Kayihan H. Comparison of different therapy approaches in children with Down syndrome. *Pediatr Int* 2003;45:68–73.
5. Mayor S. Parents of people with Down's syndrome report suboptimal care. *BMJ* 1999;318:687.
6. Reimand T, Uibo O, Zordania R jt. Downi sündroom Eestis. *Eesti Arst* 2006;85:78–83.
7. Freemann SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Population based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Gen* 1998;80:213–7.
8. Vida VL, Barnoya J, Larrazabal LA, et al. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young* 2005;15:286–90.
9. Tubman TRJ, Shields MD, Craig BG, et al. Congenital heart disease in Down's syndrome: two years prospective early screening study. *BMJ* 1991;302:1425–7.
10. Jones KL. Down syndrome (Trisomy 21 syndrome). *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 6th ed. Philadelphia, PA, USA: W. B. Saunders Co; 2006. p.8–13.
11. Van Allen MI, Fung J, Jurenka SB. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Gen* 1999;89:100–10.
12. Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, et al. Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res* 2005;49:125–33.
13. Marder E, Dennis J. Medical management of children with Down's syndrome. *Current Paediatrics* 2001;11:57–63.
14. Murphy J, Hoey HM, Philip M, et al. Guidelines for the medical management of Irish children and adolescents with Down syndrome. *Ir Med J* 2005;98:48–52.
15. Uibo O, Teesalu K, Metsküla K, Reimand T, et al. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies. *World J Gastroenterol* 2006; 12:1430–4.
16. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:1–19.
17. Kim JH, Hwang J-M, Kim HJ, Yu YS. Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. *Eye* 2002;16:710–4.
18. Menendez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev* 2005;27:246–52.
19. Prasher V, Farooq A, Holder R. The Adaptive Behaviour Dementia Questionnaire (ABDQ): screening questionnaire for dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2004;25:385–97.
20. Arnell H, Gustavson J, Ivarsson SA, Anneren G. Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr* 1996;85:1102–3.
21. Resta O, Barbaro MP, Giliberti T, et al. Sleep related breathing disorders in adults with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2003;8:115–9.
22. Cohen WL, Patterson B, eds. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision (Down syndrome preventive medical checklist). Down Syndrome Medical Interest Group. *Down Syndrome Quarterly* 1999;4: 1–15.
23. American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001;107:442–9.
24. Suomen kehitysvammalääkärit. Downin oireyhtymään liittyvien lääketieteellisten ongelmien hyvä hoito. *Duodecim* 2004;120:2591–8.

Summary

Guidelines for the medical management of children and adults with Down syndrome in Estonia

Down syndrome (DS) is the most common chromosomal disorder causing mental retardation. Providing medical care in the case of mental disability may be more complicated because of the need for extra time and effort. Due to improved medical and rehabilitation care in infancy, the life expectancy of individuals with DS has been prolonged in recent years, and nowadays more than 60% of affected individuals live longer than 50 years. However, the parents of children with DS report yet suboptimal medical care. Chromosome analysis and ultrasonography for detecting congenital heart defects are obligatory within the first month of the DS child's life. DS newborns need certain other investigations too like screening for detection of thyroid dysfunction, hearing

defects and eye problems. Children growing up with DS suffer from various illnesses like thyroid disease, coeliac disease, diabetes, hearing loss, visual impairment, Alzheimer's disease and overweight more often than the rest of population. Hence systematic health care screening to identify treatable diseases that may be missed because of poor communication due to mental retardation are needed throughout the lifetime of a DS person. Plans for long-term living arrangements, estate planning and custody arrangements should be discussed with the parents or guardians. The aim of this paper was to introduce health care guidelines for individuals with DS thus improving the medical care provided to DS persons.

tiia.reimand@kliinikum.ee