

Strokovni prispevek/Professional article

**SLEDENJE RAZVOJA PRI DEKLICI Z REKOMBINANTNIM  
DOWNOVIM SINDROMOM DO STAROSTI TREH LET IN POL**DEVELOPMENTAL FOLLOW-UP OF A FEMALE INFANT WITH RECOMBINANT  
DOWN SYNDROME UP TO THREE AND A HALF YEARS*Darija Strah,<sup>1</sup> Breda Šušteršič,<sup>2</sup> Ksenija Geršak<sup>3</sup>*<sup>1</sup> Diagnostični center Strah, Slamnikarska 3a, 1230 Domžale<sup>2</sup> Zdravstveni dom Domžale, Razvojna ambulanta, Mestni trg 2, 1230 Domžale<sup>3</sup> Ginekološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Šlajmerjeva 3, 1525 Ljubljana**Izvleček**

- Izhodišča** *Rekombinatni kromosom 21 z delno duplikacijo dolgega kraka predstavlja redko obliko trisomije 21. Večinoma nastane zaradi pericentrične inverzije kromosoma 21 matere ali očeta. Klinični razvoj otrok je posledica podvojitve kritične regije, odgovorne za klinične znake Downovega sindroma, in se kaže v zaostajanju tako v motoričnem kot mentalnem razvoju, podobno kot je značilno za primere s prosto trisomijo 21.*
- Prikaz primera** *V članku je predstavljen primer deklice z delno trisomijo 21 kromosoma. V nosečnosti je bil z ultrazvočnim presejanjem za Downov sindrom z merjenjem nuhalne svetline v prvem trimesečju postavljen sum na kromosomsko nepravilnost, ki je bil z izvidom amniocenteze – normalnim kariotipom, ovržen. Po rojstvu je deklica začela kazati fenotipske znake Downovega sindroma. Kariotipizacija deklice po rojstvu je pokazala delno trisomijo 21 kromosoma. Kariotipizacija staršev je odkrila pericentrično inverzijo enega kromosoma 21 pri materi, v področju p11.1q22.1 in s tem potrdila vzrok delne trisomije 21 pri deklici. Njen razvoj do starosti 3 in pol let poteka v skladu s pričakovanim znanim dejstvom, da tudi otroci z delno trisomijo 21 zaostajajo tako na motoričnem kot mentalnem področju. Deklica je telesno zdrava, brez strukturnih napak, tako da je delna trisomija pri njej izražena manj kot bi pričakovali.*
- Zaključki** *Sledenje razvoja deklice z delno trisomijo 21 odkriva mnogo podobnosti z razvojnimi značilnostmi otrok z običajno, prosto trisomijo 21. Obrazne poteze, nizka rast, zmanjšan tonus mišic in duševna manjrazvitost se pojavljajo pri večini otrok z delno trisomijo 21, četudi v milejši obliki. Globalni razvojni zaostanek se kljub dobri socializaciji in kompleksni razvojni obravnavi povečuje.*
- Ključne besede** *Downov sindrom; pericentrična inverzija; rekombinantni kromosom*

**Abstract**

- Background** *Recombinant Down Syndrome with partial duplication of the long arm of chromosome 21 represents a rare form of partial trisomy 21. The cause is mostly chromosome rearrangement-pericentric inversion of maternal or paternal homologous chromosome 21 and duplication of Down syndrome critical region p11.1q22.1, resulting in a child with phenotypical signs of classical Down syndrome with psychomotorical developmental delay.*
- Methods** *We describe a Down syndrome female infant with partial trisomy of chromosome 21. Ultra-sound screening for Down syndrome in the first trimester of pregnancy determined high*

**Avtorica za dopisovanje / Corresponding author:**

Darija Strah, Diagnostični center Strah, Slamnikarska 3a, 1230 Domžale

*risk for chromosomal abnormality. Amniocentesis showed normal prenatal karyotype. After birth a female infant started to show symptoms and signs, typical for classical Down syndrome. Postnatal karyotype revealed pericentric inversion and duplication of one chromosome 21 of maternal origin in the p11.1q22.1 region. The follow up of female infant up to three and a half years shows signs of psychomotorical delay with no structural defects. Therefore her developmental amelioration is less expressed compared to classical Down syndrome.*

**Conclusions** *Developmental follow up of a girl with partial trisomy 21 reveals a lot of similarities with the development of children with classical trisomy 21, but less expressed: facial gestalt, short stature, hypotonia and intellectual disabilities. Global developmental delay in spite of developmental treatment grows more and more evidently.*

**Key words** *Down syndrome; pericentric inversion; recombinant chromosome*

## Uvod

Downov sindrom (DS) je najpogostejša kromosomska nepravilnost, ugotovljena pri rojstvu živorojenih otrok.<sup>1,2</sup> Večina primerov predstavlja običajno, prosto trisomijo 21. Pri okoli 2 % beležimo mozaik evploidnih celic s celicami s prosto trisomijo. Približno 3 % otrok z DS ima normalno število 46 kromosomov z dodatnim, 21. kromosomom, zlepljenim na akrocentrični del homolognega kromosoma. Zelo redke so delne trisomije distalnega dela kromosoma 21, ki navadno vključuje segment q22→qter in se klinično izrazijo kot DS. Možni vzrok za tako obliko kromosomske nepravilnosti je pericentrična inverzija enega kromosoma 21 pri materi ali očetu.<sup>3-7</sup> Glede na opisane primere v literaturi je vzrok delne trisomije večinoma maternalna inverzija.<sup>3,4</sup> Klinični razvoj otrok z delno trisomijo 21 kaže podobno zaostajanje tako v motoričnem kot mentalnem razvoju, kot je značilno za običajno obliko DS.<sup>8</sup>

## Prikaz primera

Štiriindvajsetletna zdrava ženska je v 37. tednu druge nosečnosti rodila deklico s porodno težo 2950 g – 50. percentila za 37. teden gestacijske starosti v normativni slovenski populaciji,<sup>9</sup> velikosti 49 cm z obsegom glavičice 33 cm (med 20. in 50. percentilo). V prvi nosečnosti je rodila zdravega, donošenega dečka.

V drugi nosečnosti je bil v 12. tednu pri ultrazvočnem presejanju za DS z merjenjem nuhalne svetline (tipali 2–5 MHz in 9.3–3.7 MHz GE Healthcare Voluson 730 Pro, Milwaukee, ZDA) postavljen sum na kromosomsko nepravilnost (10, 2). Nuhalna svetlina ploda je merila 2,8 mm z izračunanim tveganjem 1/253 (11). Izvid amniocenteze v 16. tednu nosečnosti je pokazal normalen kariotip 46,XX.

V novorojenčkovem obdobju deklica ni imela posebnih težav, bila je subikterična z normalnim mišičnim tonusom in dobrim sesalnim refleksom. Prve tri mesece je bila polno dojena. Mati jo je v zgodnjem dojenčkovem obdobju doživljala kot nezahtevnega in pridnega otroka. Dobro je vzpostavila bioritem spanja in budnosti, primerno je pridobivala na telesni teži, a je bila po materinem mnenju manj gibljivo dejavna kot njen starejši bratec v istem starostnem obdobju. Oftalmolo-

ško so jo zdravili zaradi dakrocistitisa desnega očesa, sicer je bila večinoma zdrava in cepljena po rednem programu. V starosti 9 mesecev je bila zaradi blagega razvojnega zaostanka napotena v razvojno pediatrično ambulanto. Takrat je zmoгла zadržati sedeči položaj, se prevaliti s hrbta na trebuh, a ni še osvojila sedanja, kobacanja in ni zmoгла zadržati teže na nogah. Njen telesni razvoj je bil primeren, takratne telesne meritve in obseg glavičice so bile na 25. percentili za starost. Deklica je imela tipičen izgled otroka z Downovim sindromom z blago izraženimi displastičnimi znaki brahicefalije, epikantusa očesnih rež, krajšim vratom, brahidaktilijo in palmarno brazdo ene dlani ter zaostajanjem pri grobem motoričnem razvoju.<sup>12</sup> Ultrazvočni pregled srca ni pokazal sprememb, dekličin vid in sluh sta bila ocenjena kot normalna.

Ponovno je bila narejena tokrat postnatalna genetska diagnostika, ki je pokazala, da je prisotna delna trisomija kromosoma 21. Kariotipizacija staršev je potrdila vzrok dekličine podvojitve na q kraku zaradi pericentrične inverzije enega kromosoma 21 pri materi v področju regije p11.1q22.1.<sup>13</sup>

Deklica je bila vključena v razvojne terapevtske programe še pred prvim letom starosti. Obiskovala je delovno terapijo in bila deležna specialnopedagoške obravnave.

Samostojno sedanje in izmenično štirinožno kobacanje je osvojila v starosti enega leta. Stoji ob opori je zmoгла pri 14. mesecih, takrat je že bil prisoten tudi pincetni in škarjasti prijem prstov rok. Shodila je pri 17. mesecih starosti. V tej starosti je tudi pričela obiskovati vrtec v domačem okolju s skupino vrstnikov, še nadalje pa ima tudi individualno specialnopedagoško obravnavo tri ure tedensko, ki sedaj poteka v okolju vrtca. Dekličin kognitivni razvoj je bil počasnejši kot osvajanje motoričnih razvojnih mejnikov. V starosti enega leta je bil njen psihomotorični razvojni indeks 82, mentalni pa 57 glede na ocenjevalno psihodiagnostično Bayleyevo lestvico (BSID II). V starosti 38 mesecev pa je bil njen globalni razvojni zaostanek nekoliko večji, izražen s približno letom dni zaostanka za normativnim razvojem vrstnikov.

Deklica zamuja v govorno-jezikovnem razvoju, najočitnejše na ekspresivnem področju. V starosti 3,5 let uporabi nekaj pomenskih besed, ne tvori pa še stavkov, komunicira neverbalno s kretnjami, gestikulacijo in

obrazno mimiko. V govorno obravnavo se je vključila v starosti dveh let. Pri treh letih v igri deklica poizkuša imitirati, a potrebuje vodenje za tvorbo parov in kazanje s prstom. Bolje je učljiva v individualnem pristopu, čeprav že zmore tudi posnemati vrstnike.

Zaradi značajskih lastnosti, energičnosti in impulzivnosti, deklica pogosto daje vtis svojevoljnosti in trmoglavosti, kar pa je verjetno le obdobjno vedenje, ki ga sicer v čustveno-vedenjskem odzivanju zasledimo pri otrocih v starosti dveh do treh let. To je tudi trenutno dekličina razvojna raven za sposobnost opravljanja pričakovanih nalog. Socializacija je dobra ob vključenosti v skupino vrstnikov, vendar pa njene nižje umske sposobnosti vplivajo na težave vsakodnevnega obnašanja v vrtcu. Je samostojna pri hranjenju, potrebuje opozarjanje za toaletni trening in vodenje pri umivanju in negi.

Dekličini telesne meritve (višina, teža, obseg glave) so v starosti treh let in pol še v normalnem mejah, vendar so vrednosti komaj nad peto percentilo. Pričakuje se nadaljnji zaostanek pri rasti glede na vrstnike.

## Razpravljanje

Delna trisomija 21 kromosoma je redkeje opisan primer DS v literaturi z mnogo podobnostmi v klinični sliki v primerjavi s primeri s prosto trisomijo 21.<sup>3-6</sup> Prenatalna diagnostika pri običajnih postopkih določanja kariotipa ni dovolj zanesljiva, kar se je pokazalo tudi v opisanem primeru. Šele ponovna kariotipizacija s fluorescentno hibridizacijo in situ je odkrila podvojitve kritične regije na homolognem kromosomu, značilne za klinično izraženi DS pri deklici.<sup>14</sup>

Kariotip matere je pokazal, da gre za pericentrično inverzijo regije med točkama p11.1 in q22.1 na homolognem kromosomu 21. Pericentrična inverzija praviloma ne vpliva na zdravje nosilca. Kadar se na potomstvo prenaša v enaki obliki (50 % možnosti), praviloma tudi ne vpliva na razvoj otroka.<sup>4</sup> Razvojne nepravilnosti se pokažejo v primeru, ko pride v proces razvoja gamet do nastanka neuravnovešene kromosomske spremembe. Klinična slika deklice je torej posledica rekombiniranega kromosoma 21 s podvojitvijo v predelu q22.1→qter. Omenjeni podvojeni predel je kritična regija, zaradi katere se DS tudi klinično izrazi. Podatki iz literature nakazujejo, da imajo moški nosilci inverzije v področju kritične regije kromosoma 21 mnogo manjše tveganje za rojstvo otroka z isto nepravilnostjo.<sup>15</sup> V prihodnjih nosečnostih matere obstaja ocena tveganja 10 %, da se ji ponovno rodi otrok z DS, zato je v vsaki prihodnji nosečnosti indicirana prenatalna določitev kritične regije za DS z metodo fluorescentne hibridizacije in situ. Podatki o deležu spontanih splavov ali stopnje neplodnosti pri nosilkah omenjene kromosomske spremembe niso poznani.

Obrazne poteze, nizka rast, zmanjšani tonus mišic in kognitivne težave se pojavljajo pri večini otrok z delno trisomijo 21, čeprav v milejši obliki.<sup>4, 12</sup> Inteligenčni količnik opisanih primerov je znašal do 16. leta starosti med 50 in 70, kar sodi med duševno manjrazvitost.<sup>8</sup> Otroci so večinoma le blago hipotoni in ob primerem vodenju dosežejo ustrezno stopnjo motoričnega

razvoja. Večinoma so prisotni klinodaktilija, palmarna brazda, nizka rast, epikantus očesnih rež. Strukturne napake srca so opisane v približno enakem deležu (40 %), kot pri otrocih s prosto trisomijo 21 kromosoma.<sup>4</sup>

Deklica je večinoma zdrava, nima dokazanih strukturnih nepravilnosti, njeno srce je brez posebnosti in fiziološko deluje. Njene grobo motorične spretnosti so dobre, ima stabilno hojo in sposobnost teka, premaga stopnice tudi navzdol brez težav, vendar pa skladnost njenih gibov in koordinacija nista optimalni. Opazovani telesni kazalci razvoja nakazujejo, da se bo nižja rast nadaljevala in ustalila kot nizka rast. Obseg glave se z leti manjša in predvidevamo, da se bo razvila mikrocefalija, ki je prisotna pri pravi obliki DS. Predvidevanja, da se bo umski zaostanek večal, bodo pokazali razvojni testi, ki jih deklica redno opravlja.

Kljub svoji drugačnosti je deklica srečen otrok, ljubeče pa jo podpira družina in kolektiv vrtca. Nekoliko neharmoničen razvoj z globalnim razvojnim zaostankom, ki je bolj izrazit na mentalnem in govorno-jezikovnem področju kot v grobo motoričnih veščinah, je v skladu z diagnozo klasičnega DS.

## Literatura

1. Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop assesment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks; a prospective study of 15030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 2002; 20: 219–25.
2. Strah DM, Pohar M, Gersak K. Risk assessment of trisomy 21 by maternal age and nuchal translucency thickness in 7,096 unselected pregnancies in Slovenia. *J Perinat Med* 2008; 36: 145–50.
3. Fraisse J, Philip T, Bertheas MF, Lauras B. Six cases of partial duplication-deficiency 21 syndrome: 21(dupq22delp23) due to maternal pericentric inversion: inv(21)(p12; q22). *Ann Genet* 1986; 29: 177–80.
4. Lazzaro SJ, Speevak MD, Farrell SA. Recombinant Down syndrome: a case report and literature review. *Clin Genet* 2001; 59: 128–30.
5. Leonard C, Gautier M, Sinet PM, Selva J, Huret JL. Two Down syndrome patients with rec(21),dupq,inv(21)(p11; q2109) from a familial pericentric inversion. *Ann Genet* 1986; 29: 181–3.
6. Miyazaki K, Yamanaka T, Ogasawara N. A boy with a Down's Syndrome having recombinant chromosome 21 but no SOD-1 excess. *Clin Genet* 1987; 32: 382–7.
7. Ruhi HI, Tukun A, Karabulath HG, Bayazit P, Bokesoi I. A Down syndrome case with a karyotype of 46,XX, rec(21)dup(21q) inv(21)(p11Q22) derived from paternal pericentric inversion of chromosome 21. *Clin Genet* 2001; 59: 386–70.
8. Rachidi M, Lopes C. Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: A consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *Eur J Paed Neurol* 2008; 12: 168–82.
9. Verdenik I. Slovenski referenčni standardi za težo, dolžino, in obseg glave ob rojstvu za določeno gestacijsko starost populacije, rojene v letih 1987–96. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 153–6.
10. Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk for trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1999; 18: 519–21.
11. Fetal Medicine Foundation: Certificate of Competence, 2007. <http://www.fetalmedicine.com/f-downs.htm> (25 October 2007)
12. Cunningham C. Poskušajmo razumeti Downov sindrom: vodnik za starše. Ljubljana: Sožitje; 1999.
13. Strah DM, Veble A, Rudolf G, Writzl K, Gersak K. A Down syndrome female infant with partial trisomy of chromosome 21 – abnormal nuchal translucency test. *Genet Couns* 2008; 19: 429–32.

- 
14. Tardy EP, Toth A, Kosztolany G. Prenatal exclusion of segmental trisomy in familial chromosome 21 pericentric inversion by in situ hybridisation. *Prenat Diagn* 1997; 17: 871–3.
  15. Groupe de Cytogeneticiens Francais. Pericentric inversion in man. *Ann Genet* 1986; 29: 129–68.

---

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01