

DOWN+*UP* DATE is een bijlage van het SDS-magazine Down+Up ten behoeve van werkers in het veld, zoals medici, logopedisten, fysio- en ergotherapeuten, psychologen, pedagogen en maatschappelijk werkers

DOWN | *up* | DATE

De huidige stand van zaken bij de medische aspecten van Down syndroom¹

• Alberto Rasore-Quartino, Genua, Italië; vertaling: Erik de Graaf, Wanneperveen¹

Down syndroom is een belangrijke oorzaak van mentale retardatie, die gepaard gaat met kenmerkende fenotypische gelaatstreken, aangeboren hartafwijkingen, afwijkingen in de aanleg van het maag-darmkanaal en een verhoogde kans op leukemie en de ziekte van Alzheimer. Van alle aangeboren afwijkingen komen die aan het hart het meest voor. Recent onderzoek heeft specifieke effecten aangetoond van een verhoogd aantal genen op chromosoom 21, die een aanwijzing geven in de richting van de verklaring van de gecompliceerde ontstaanswijze van het fenotype van Down syndroom. Het wordt steeds duidelijker dat naast omgevingsfactoren andere genetische

invloeden mede verantwoordelijk zijn voor de variatie in fenotype.

De belangrijkste aspecten van Down syndroom vanuit medisch oogpunt, die een rol spelen bij de rehabilitatie in de richting van een betere kwaliteit van bestaan van de betrokkenen, zullen worden besproken. Er wordt geconcludeerd dat kennis van het natuurlijke beloop van Down syndroom noodzakelijk is voor een juiste preventie en behandeling van primaire en secundaire beperkingen. Recent ontwikkelde medische en op rehabilitatie gerichte strategieën hebben een gunstige uitwerking gehad op de fysieke en sociale aspecten van mensen met Down syndroom.

Medische aspecten

Down syndroom is een belangrijke oorzaak van mentale retardatie, die gepaard gaat met kenmerkende fenotypische gelaatstreken, aangeboren hartafwijkingen, afwijkingen in de aanleg van het maag- darmkanaal en een verhoogde kans op leukemie en de ziekte van Alzheimer. Bij de geboorte bedraagt de prevalentie ca. 1 : 1.000 om daarna geleidelijk aan af te nemen (Epstein, 1995). In de afgelopen jaren hebben een betere gezondheidszorg en het minder vaak plaatsen in instellingen gunstige effecten gehad op het leven van de betrokkenen, zowel voor wat betreft de lengte ervan als de kwaliteit. Als gevolg daarvan is de levensverwachting sterk toegenomen en wel van 9 jaar in

1929, via 12 jaar in 1947, tot 52 jaar in 1970, terwijl ook het decennium daarna nog steeds dezelfde trend vertoonde (Baird en Sadovnick, 1988). Voor de nabije toekomst kan een afname van het aantal geboorten van baby's met Down syndroom worden voorspeld, die een gevolg is van zowel de afname van het geboortecijfer in het algemeen als van het effect van wijd verbreide prenatale diagnostiek. Wanneer dit effect wordt gekoppeld aan de toegenomen levensduur, mogen we in een gegeven populatie een afnemend aantal kinderen verwachten naast een relatieve toename van het aantal volwassenen en ouderen met Down syndroom. Dat zal zeer beslist onze houding en

strategieën ten opzichte van het syndroom doen veranderen.

Gevolgen van een groter aantal genen

Een fundamentele aanwijzing voor de verklaring van de gecompliceerde ontstaanswijze van het fenotype van Down

Prof. Dr. Alberto Rasore-Quartino is verbonden aan de Afdeling Genetica en Neonatologie van het Galliera Ziekenhuis in Genua, Italië. Hij heeft al jaren grote belangstelling voor Down syndroom en meegewerkt aan een groot aantal onderzoeken op dat gebied.

Hij is lid van het bestuur van de European Down's Syndrome Association (EDSA) en redacteur van de EDSA-Newsletter.

syndroom kan worden afgeleid uit hedendaagse onderzoeken waarin specifieke effecten van het grotere aantal genen op chromosoom 21 worden aangetoond. Klinische waarnemingen laten de conclusie toe dat een klein gebied van chromosoom 21, t. w. band 22 van de lange arm, een cluster van genen bevat die mogelijk onafhankelijk van elkaar bijdragen aan de ontwikkeling van de hersenen, het hart, het maag-darmkanaal en het immuunsysteem. Dit cluster van genen zou ook mee kunnen werken aan het ontstaan van sommige dysmorfische gelaatstreken, zoals epicanthus-plooien, Brushfield 'spots' en andere fenotypische kenmerken (Korenberg et al., 1990).

Hoewel er maar relatief weinig genen bekend zijn die gelokaliseerd zijn op chromosoom 21, is het niettemin aanlokkelijk om te speculeren over de relaties die er zouden kunnen bestaan tussen ieder afzonderlijk gen en een specifiek fenotype. In die zin zouden afwijkingen in het tot expressie komen van het belangrijkste structurele eiwit van de ooglenzen (CRYA 1) iemand kunnen predisponeren voor cataract; het is mogelijk dat interferon receptoren (IFNA/BR) in verband staan met immuun-defecten en dat het oncogene ETS2 gerelateerd is aan leukemie of de ontwikkeling van stoornissen; een overmatige expressie van het gen voor Amyloid- β -Precursor-Proteïne (APP) zou verantwoordelijk kunnen zijn voor de vroege depositie van het amyloïd β /A4 eiwit binnen de neuritische 'plaques' van de hersenen, om op die manier een aanzet te geven voor het proces dat leidt tot de ziekte van Alzheimer. Superoxide dismutase (SOD) wordt gewoonlijk als een beschermend enzym beschouwd, omdat het de transformatie van superoxide radicalen, O_2^- , tot waterstofperoxide katalyseert. Dat laatste wordt op zijn beurt weer omgezet in water door glutathionperoxidase en catalase. Maar op zichzelf is waterstofperoxide giftig en zou het kunnen leiden tot het ontstaan van de meer gevaarlijke HO^- hydroxylradicalen in combinatie met O_2^- . Zo kan verhoogde SOD-activiteit effect hebben op zuurstofmetabolieten en dat zou weer schadelijke gevolgen kunnen hebben (Korenberg et al., 1994).

Hartafwijkingen en andere malformaties

Van alle aangeboren afwijkingen komen die aan het hart het meest voor. Zo'n 50% van alle pasgeborenen heb-

ben er een, terwijl ze met elkaar 7% van alle kinderen met congenitale hartafwijkingen vormen. Atrioventriculaire septumdefecten (AVSD), vroeger endocardkussendefecten geheten, vormen de meest voorkomende afwijking, gemiddeld bijna de helft van het totaal aantal gevallen (36-47%). Ze worden gevolgd door ventrikelseptumdefecten (26-33%), een open ductus arteriosus (8-10%) en, in mindere mate, door atriumseptumdefecten en de tetralogie van Fallot (Tubman et al, 1991). Een AVSD komt voor als geïsoleerde afwijking aan het hart, of als onderdeel van een malformatiesyndroom, dat gepaard gaat met afwijkingen, ook in andere delen van het lichaam. Down syndroom en Ivermark syndroom (afwijkende ligging van de buikorganen en afwijkingen van de milt) gaan het vaakst samen met een AVSD. Geïsoleerde vormen komen gewoonlijk vaker voor met andere cardiovasculaire afwijkingen dan syndroomgebonden vormen. De complete vorm van AVSD komt ook significant vaker voor bij Down syndroom en het dierlijke equivalent daarvan, trisomie 16 bij de muis. Al deze factoren bij elkaar suggereren dat specifieke genetische factoren, die inherent zijn aan de trisomie, betrokken zijn bij de morfogenese van een AVSD. Gerelateerde niet-cardiale afwijkingen vertonen een overeenkomstig patroon en een overeenkomstige frequentie met zowel als zonder AVSD. Het betreft vaak afwijkingen aan het maag-darmkanaal of het urogenitale stelsel. Er is wel gesteld dat deze weefsels (hart, maag-darmkanaal, urogenitale stelsel) één embryologisch ontwikkelingsgebied zouden vormen dat als geheel door het optreden van heterogene prikkels beïnvloed wordt. De voorlopige conclusie kan zijn dat het gehele cardiovasculaire 'fenotype' bij een syndroomgebonden AVSD (dat wil zeggen ook bij Down syndroom) het netto-resultaat is van een interactie tussen syndroomgebonden determinanten en het AVSD-proces (Carmi et al, 1992). Een vroege diagnose van congenitale hartafwijkingen is gewenst (echocardiogram bij de geboorte), aangezien de meeste ervan kunnen worden behandeld met behulp van een effectieve chirurgische ingreep.

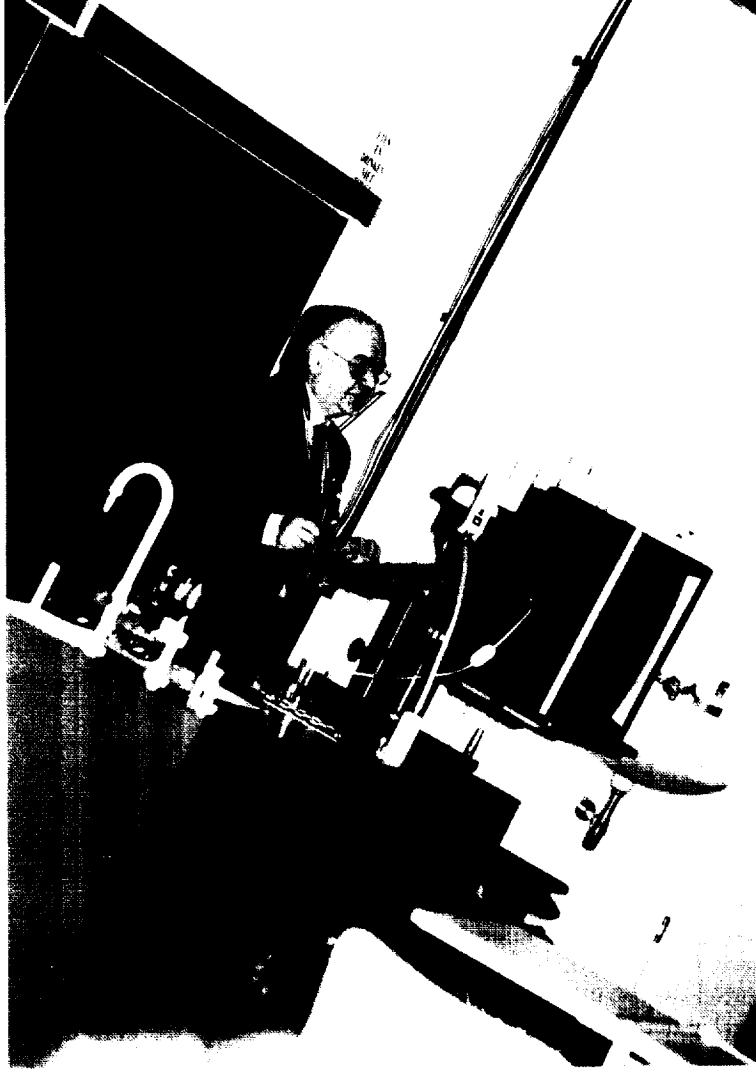
Hartafwijkingen met een toegenomen longdoorbloeding komen vaak voor. Kinderen, die dat hebben, gaan al op heel jonge leeftijd symptomen vertonen en ontwikkelen, zoals drukverhoging in de longslagader, hartvergro-

ting, stuwning van de lever en ernstig hartfalen. De patiënten vertonen een achterblijven in de groei en recidiverende luchtweginfecties, resulterend in een hoge morbiditeit en mortaliteit. Pulmonale weerstandshypertensie is een ernstige complicatie, die een chirurgische ingreep onmogelijk maakt als zij eenmaal tot ontwikkeling gekomen is (Spicer, 1984).

In vergelijking met kinderen bestaan er minder gegevens over de conditie van het hart van volwassenen met Down syndroom. Uit de recente literatuur wordt duidelijk dat die ook niet aangeboren hartproblemen kunnen hebben. De meest voorkomende anomalieën die worden aangetroffen bij volwassenen die geen symptomen vertonen zijn: prolaps van de mitraalklep (MVP) en lekkage van de aortaklep, met een prevalentie van tegen de 70%. Deze gebreken lijken alleen bij volwassenen voor te komen daar ze nog nooit bij kinderen ontdekt zijn (Goldhaber et al, 1987). MVP wordt vaak in verband gebracht met stoornissen die gekenmerkt worden door slapheid van het bindweefsel, zoals bij het syndroom van Marfan of van Ehlers-Danlos. Op dezelfde manier zouden de bindweefselafwijkingen die zich voordoen bij Down syndroom de hogere frequentie van deze hartafwijkingen kunnen verklaren. Natuurlijk wordt bij jong volwassenen nauwkeurig diagnostisch onderzoek aanbevolen, gericht op het opsporen van hartklepdefecten, en dan met name voorafgaand aan ingrepen aan het gebit en operaties. Daarbij dient ook profylaxe met behulp van antibiotica tegen endocarditis te worden overwogen. Andere aangeboren malformaties, hoewel zeer ongewoon, komen vaker voor dan bij andere kinderen. Onder de afwijkingen aan het maag-darmkanaal vertegenwoordigt de duodenale stenose, die bij 4 - 7% van de pasgeborenen met Down syndroom gevonden wordt, 30-50% van alle duodenale stenoses. De ziekte van Hirschsprung wordt bij 3-4% van de kinderen met Down syndroom gevonden tegenover 0.02% bij andere kinderen. Pancreas annulaire en anusatresie komen ook relatief vaak voor.

Groei

Achterblijven van de lengtegroei is een kenmerk van Down syndroom. De lichaamslengte komt in het algemeen uit op twee à drie standaarddeviaties onder normale groeicurves. De mechanismen die verantwoordelijk zijn voor



Prof. Rasore
op 13 juni
j.l. in het
AMC

die kleinere lichaamslengte kunnen nog niet volledig worden verklaard. Er is veel aandacht besteed aan de rol van somato-medines/insuline-achtige groeifactoren (IGF), omdat deze peptiden niet alleen essentieel zijn voor de groei van het lichaam, maar ook voor de ontwikkeling en het onderhoud van het zenuwstelsel. In een recent onderzoek hebben we aangetoond dat IGF-I bij kinderen met Down syndroom laag of duidelijk afwijkend is, met waarden die overeenkomen met die welke gevonden worden bij hypopituitarisme. Te weinig GH-secretie is bij wijze van hypothese voorgesteld als oorzaak van de geringe lichaamslengte bij Down syndroom (Cartels et al., 1992). Een verminderde IGF-concentratie lijkt echter niet vergezeld te gaan van een verzwakte responsiviteit van GH voor secretogogenes (Barreca et al., 1994). De meeste auteurs vonden een normale GH-secretie. Onze resultaten lijken de notie uit te sluiten dat de geringe lichaamslengte en de gereduceerde IGF-I-concentraties bij Down syndroom een gevolg zijn van een verandering van de GH-secretie of van de

GH-receptor en wijzen op het voorkomen van een GH-moleculaire anomalie bij sommige van deze patiënten (Barreca et al., 1994). Behandeling met GH voor kinderen met Down syndroom en verminderde groei is voorgesteld, ongeacht de GH- en IGF-I-spiegels. Interessante resultaten zijn bereikt, met een verhoging van de groeisnelheid (Annerèn et al., 1993). Niettemin is de rol van deze therapie op dit moment nog steeds controversieel vanwege het gebrek aan ervaring op de lange termijn, mogelijke complicaties (hypertensie, hyperglycemie) en de kans op leukemie.

Zintuiglijke stoornissen

Zintuiglijke stoornissen, indien aanwezig, kunnen grote invloed hebben op het algemene patroon van de verstandelijke ontwikkeling van kinderen met Down syndroom, aangezien zij de doeltreffendheid van alle rehabilitatieprogramma's voor het aanleren van nieuwe vaardigheden significant kunnen doen afnemen, zelfs van de meest geschikte. Dat is met name het geval tijdens de eerste levensjaren.

Oogafwijkingen komen met zekerheid vaker voor dan bij andere kinderen. Vanuit een praktijkoogpunt is het nodig om te wijzen op de klinische betekenis van strabismus en brekingsfouten, die een correcte visus kunnen hinderen en daardoor een organisch defect toevoegen aan de onderliggende mentale stoornis. Een vroege diagnose is dringend noodzakelijk om de fouten zo vroeg mogelijk te kunnen corrigeren. Waar nodig dient ook chirurgische correctie te worden overwogen. Het is bekend dat zelfs heel jonge kinderen geen problemen hebben met het dragen van een bril, wanneer ze daar maar echt baat bij hebben. Cataract is een volgende zeer vaak waargenomen oogafwijking zowel bij pasgeborenen als volwassenen.

Wanneer kinderen met Down syndroom de een of andere gehoorstoornis hebben, kunnen ze minder goed gebruik maken van de complexe strategieën die nodig zijn om hun deficiëntie te compenseren. De gegevens over de frequentie van gehoorstoornissen die worden gerapporteerd spreken elkaar tegen. Het voorkomen van een overmaat aan middenoorpathologie is aangetoond. Tijdens de eerste levensjaren kan zich vaak een karakteristieke sereuze otitis ontwikkelen, die vaak ook tijdens de volwassenheid blijft bestaan. Het is zo dat alle voorgestelde behandelmethoden voor oorinfecties, medisch zowel als chirurgisch, slechts een laag slagingspercentage hebben en dat gehoorstoornissen het gevolg zijn van het trage herstel. Zo'n 75 à 80% van de mensen met Down syndroom heeft een min of meer ernstige gehoorafwijking, meestal een conductieve. Een preventieve aanpak van de problemen met het gehoor van kinderen met Down syndroom lijkt daarom van het allergrootste belang teneinde ervoor te helpen zorgen dat ze over goede communicatievaardigheden kunnen beschikken en in een bevredigende mate gesocialiseerd kunnen zijn.

De immuun-respons

Gezien de hoge incidentie van infecties en kwaadaardige aandoeningen wordt reeds langer onderzoek gedaan naar de immunologische functies bij kinderen met het syndroom van Down. De meest voorkomende aandoeningen bij kinderen met het syndroom van Down zijn ziekten van de luchtwegen, naast andere infectieuze ziekten. Ze vormen, ondanks de verbeteringen van de algemene gezondheidszorg en meer speci-

fiek voor de maligniteiten van de chemotherapie, een belangrijke doodsoorzaak. Toch is het sterftcijfer in de loop der tijd in belangrijke mate gedaald. Onderzoek dat er een afwijkende immunologische capaciteit bij het syndroom van Down bestaat, werd door meerdere auteurs bevestigd, maar er zijn ook publicaties die dit niet bevestigen (Ugazio, 1990). Zowel de cellulaire als de antilichaam-gemedieerde immuniteit zijn op zeer wisselende punten afwijkend. De thymus is kleiner dan bij andere mensen van dezelfde leeftijd. Over het algemeen vindt men een sterke vermindering van het aantal thymocyten, slechte demarcatie tussen schors en merg, naast een dunne cortex. De lichaampjes van Hassal zijn groter en hun aantal is verhoogd. Door sommige auteurs wordt een verminderde productie van humorale factoren in de thymus gerapporteerd. Daarbij wordt een vergelijking getrokken met de vermindering van de thymushormonen, zoals deze ook bij de normale mensen op oudere leeftijd ontstaat. Het aantal T-lymfocyten dat CD3 en CD4 op de membraan heeft, kan verminderd zijn, terwijl de CD8-positieve lymfocyten of normaal, of in aantal toegenomen zijn. Dit geldt ook voor cellen met NK fenotype. Met betrekking tot de antilichaam-gemedieerde weerstand zijn de gegevens niet eensluidend. Dit heeft mogelijk te maken met de verschillende leeftijden die onderzocht zijn. Over het algemeen zijn IgG- en IgA-spiegels normaal of verhoogd, terwijl IgM-spiegels normaal of verlaagd zijn. Hoewel de toename van luchtweginfecties gezien wordt bij kinderen met het syndroom van Down, concludeerde men recentelijk dat astma bronchiale daarentegen belangrijk minder voorkomt, hetgeen kan betekenen dat immuundeficiëntie, zoals bij het syndroom van Down, enige bescherming kan geven bij het ontstaan van astma bronchiale. Personen met het syndroom van Down hebben vaker auto-antilichamen en er komen ook in verhoogde mate auto-immuunziektes voor, zoals afwijkingen van de schildklier, chronische actieve hepatitis, alopecia areata en trombocytopenie. Auto-immuniteit kan verband houden met een dysbalans van de immunologische controle bij het syndroom van Down, waarschijnlijk veroorzaakt door stoornissen in de controlemechanismen van de T-cellen.

De productie van belangrijke cytokinen is afgenomen en de fagocyten ver-

tonen een verminderde chemotaxie en verminderde productie van zuurstofradicalen. Bij pasgeborenen met een trisomie komt een dysregulatie van de myeloopoëse zeer vaak voor. De reden ligt in een vertraagde rijping of het deficiënt zijn van stamcellen (Weinstein, 1978). Een algehele dysfunctie komt tot uiting in de aanwezigheid van verschillende hematologische afwijkingen, te weten polycythaemie, trombocytopenie, thrombocytosis, leukocytose, leukopenie. Deze afwijkingen zijn tijdsgelateerd en zijn het gevolg van een afwijkende controle wat betreft productie van hematopoëtische cellen in de verschillende cellijnen (Miller en Cosgriff, 1983). De meest uitgesproken vorm van afwijkende hematopoëse is leukemie. Bij het syndroom van Down is de kans dat er leukemie ontstaat 10 tot 20 keer hoger dan bij normale kinderen. De verhouding acute lymfocyttaire leukemie en acute niet-lymfocyttaire leukemie is, als men kinderen met het syndroom van Down en normale kinderen vergelijkt, identiek. Een uitzondering vormen de eerste twee levensjaren. De reactie op de behandeling, de prognose en andere karakteristieken van leukemie zijn gelijk. De toegenomen gevoeligheid voor methotrexaat, zoals deze bij kinderen met het syndroom van Down wordt gezien, kan worden gecorreleerd met de vertraagde uitscheiding van dit medicament bij kinderen met het syndroom van Down (Garré, 1987). De leukemieën bij het syndroom van Down zijn voor 25% al bij de geboorte aantoonbaar, 15% van de congenitale leukemieën ontstaat bij pasgeborenen met het syndroom van Down. Bij 7% van de kinderen met het syndroom van Down bestaat er echter een afwijkend beenmerg, dat op een vorm van acute (myeloïde) leukemie lijkt. De klinische en hematologische kenmerken zijn niet te scheiden van de kenmerken van een gewone ALL, behalve met betrekking tot het spontaan optreden van een complete remissie. Het onderscheid tussen een leukemie en een dergelijke leukemoïde reactie is moeilijk en qua therapeutische beslissing is het een netelig probleem (Cominetti et al., 1985). Een dergelijke voorbijgaande leukemoïde reactie kan een myelodysplastische voorfase van megakaryoblastenleukemie zijn. Een trombocytopenie die daar verband mee houdt kan enkele maanden tot een paar jaren aanhouden. Bij het syndroom van Down is de kans op het ontwikkelen van een megakaryoblastenleukemie

500 keer groter dan normaal, de hoogste frequentie ligt onder de leeftijd van vier jaar (Creutzig, 1996).

Schildklierafwijkingen

Sinds de eerste beschrijvingen van Down syndroom, en al bijna een eeuw lang, wordt hypothyreoïdie beschouwd als een vast kenmerk van het syndroom. Pas toen laboratoriumonderzoeken voor de schildklierfunctie mogelijk werden, kon het bewijs worden geleverd dat de meeste mensen met Down syndroom in werkelijkheid euthyreoïd zijn. Desalniettemin kon ook worden aangetoond dat een hogere incidentie van schildklierproblemen, vooral hypothyreoïdie, een kenmerk is van Down syndroom. Volgens de literatuur varieert hypothyreoïdie bij Down syndroom van 0,7% tot 10%, terwijl diezelfde cijfers voor pasgeborenen zonder trisomie 0,015% en 0,020% bedragen². De cijfers voor verworven hypothyreoïdie zijn ook nogal variabel (van 13% tot 54% bij Down syndroom, tegenover 0,8% tot 1,1% in de normale populatie (Fort et al., 1984)).

Twee vormen van hypothyreoïdie kunnen worden onderscheiden, waarbij de meest frequent voorkomende, de zogeheten gecompenseerde hypothyreoïdie, uitsluitend verhoogde TSH-spiegels laat zien, terwijl de T3- en T4-spiegels nog binnen de normale grenzen liggen. Er mag worden aangenomen dat dit een tijdelijke fase is die vooraf gaat aan een waarschijnlijk hypofunctionele conditie. Verhoogd TSH staat voor een centrale reactie op de afname van functioneel schildklierweefsel op een immunologische basis en wordt gevolgd door een progressieve daling van de T3- en T4-waarden. Hoewel dit het gebruikelijke beloop van de ziekte is, fluctueren de TSH-spiegels bij Down syndroom vaak nogal zonder enige verandering van de schildklierfunctie. Deze voorbijgaande neuro-regulatorische dysfuncties van de schildklier zijn mogelijk gerelateerd aan onaangepaste secretie van TSH of aan een verminderde gevoeligheid voor de TSH zelf. Een verhoogde frequentie van schildklierantilichamen wordt ook gevonden. Sommige auteurs vonden significant lagere IQ's bij mensen die naast Down syndroom ook een verhoogd TSH vertoonden.

In het algemeen geldt dat bij Down syndroom hypothyreoïdie het gevolg is van een auto-immuun ziekte. Aanvankelijk worden alleen verhoogde TSH-waarden gevonden. Daarna ont-

wikkelt zich de hormonale deficiëntie, met verlaagde waarden van T3 en T4. Naarmate deze ziekte voortschrijdt verschijnen de klinische symptomen. Heels kunnen die over het hoofd worden gezien of ten onrechte worden opgevat als kenmerken van het syndroom zelf (sloomheid, sneller moe zijn, verlies van aandacht, etc.), vooral bij adolescenten en volwassenen. Periodieke controles van de schildklierfunctie zijn daarom een 'must'. Aangezien onbehandelde hypothyreoïdie kan interfieren met de normale neuronale functie en zodoende verminderde intellectuele vaardigheden veroorzaken, wordt een goede substitutie-therapie ten sterkste aanbevolen. De resultaten van onze eigen onderzoeken tonen aan dat mensen met Down syndroom op elke leeftijd een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van hypothyreoïdie (Rasore-Quartino en Cominetti, 1994). Eén op de twaalf personen heeft of een gecompenseerde of een subklinische hypothyreoïdie.

Coeliakie

Nog maar kort geleden is er verband aangetoond tussen Down syndroom en coeliakie, met een frequentie die duidelijk boven die van de normale bevolking ligt. In werkelijkheid loopt de prevalentie ervan bij Down syndroom van 0,8% (Simila en Kokkonen, 1990) tot 4,7% (Castro et al., 1993), tegenover 0,012% tot 0,43% bij mensen zonder trisomie (Stenhammar et al., 1993).

Coeliakie, of intolerantie van gluten, in haar typische, nogal zeldzame vorm, is een ernstige ziekte die al vroeg in de kinderjaren tot ontwikkeling komt, na de invoering van gluten in het dieet. De ziekte manifesteert zich door diarree, volumineuze stoelgang, opgezette buik en slecht gedijen. Tegenwoordig worden vaker atypische of gematigde vormen gevonden, die zich pas later in de kinderjaren of tijdens de adolescentie openbaren en maar nauwelijks of helemaal geen tekenen in de darm, hypovitaminose, anemie of achterblijvende groei vertonen. Er worden ook stille vormen waargenomen. IgG en IgA gliadine-antilichamen zijn beschouwd als een betrouwbare en eenvoudige screening test, met het doel personen te identificeren die kandidaat zijn voor een darmbiopsie. Hij komt in de plaats van de meer ingewikkelde en minder nauwkeurige xylose-test. De eerste onderzoeken van gliadine-antilichamen (AGA's) bij Down syndroom

vertoonden duidelijk een overmaat aan positieve resultaten die niet bevestigd werd door biopsische gegevens. IgGA-GA's, minder specifiek, maar gevoeliger, vallen nog vaker positief uit (Storm, 1990). Een beter betrouwbare, uiterst specifieke screening test is de anti-endomysium immunofluorescentie test, die nu bijna overal in de plaats komt van de test met gliadine-antilichamen. Wij onderzochten 113 personen met Down syndroom op coeliakie en vonden verhoogde waarden van IgGAGA's bij 48%, van IgAAGA's bij 22,1% en van EMA bij 6,2%. Vier symptomatische patiënten, die positief waren voor AGA- en EMA, hadden coeliakie (3,5%): Bij drie proefpersonen die positief waren voor AGA- en EMA, werd de toestemming voor een darmbiopsie geweigerd, terwijl bij twee kinderen die positief waren voor AGA, maar negatief voor EMA het darmslijmvlies normaal was (Bonamico et al., 1996). De overgang op een glutenvrij dieet is de juiste therapie en leidt tot een volledig herstel van de ziekte. De pathogenese van coeliakie is nog steeds controversieel. Recente onderzoeken schrijven de verantwoordelijkheid voor de beschadigingen aan het darmslijmvlies toe aan een abnormale immuunrespons op gliadine (Marsh, 1992).

Orthopedische problemen

Het voorkomen van spier- en orthopedische afwijkingen bij Down syndroom is algemeen bekend. Musculaire hypotonie en hyperlaxiteit van de gewrichten komen vrijwel altijd voor. Platvoeten, genu valgum en patella instabiliteit zijn de hoofdoorzaken van loopproblemen en zelfs van ernstige statische moeilijkheden, zoals scoliose. Preventie met behulp van een vroeger en op de juiste manier uitgevoerde mobilisatie, een actief leven, samen met sportieve activiteiten is nodig en haalbaar. De klinische betekenis van atlanto-axiale instabiliteit heeft gedurende de afgelopen jaren specifieke aandacht gehad. De prevalentie daarvan bij Down syndroom is verhoogd (10 à 15%), maar het is gewoonlijk asymptomatisch (Pueschel en Scola, 1987). Er bestaat een verhoogd risico van subluxatie en dislocatie na nekletsel of abrupte hoofdbewegingen, waarbij zich neurologische afwijkingen voor kunnen doen als gevolg van compressie van het ruggenmerg. Dislocatie kan leiden tot quadriplegie met incontinentie of paraplegie, die een plotseling begin kan hebben of kan worden voorafgegaan door het

scheefhouden van het hoofd, een abnormaal wankelend looppatroon en het ontstaan van neurologische tekenen. De diagnose wordt bevestigd met behulp van Röntgenfoto's, waarop een afstand van meer dan 5 mm te zien is tussen de voorkant van het processus odontoid en de achterkant van de voorste boog van de atlas. Scans die vervaardigd zijn met behulp van MRI-scans of Computertomografie zijn ook nuttige hulpmiddelen voor het stellen van de diagnose. Kinderen die 'at risk' zijn zouden niet mogen kopje duikelen, trampoline springen of overeenkomstige activiteiten mogen uitvoeren. In symptomatische gevallen is fusie van de wervels de aanbevolen chirurgische ingreep (Aicardi, 1992).

Afwijkingen aan het gebit

Anomalieën van het gebit vormen een veel voorkomend probleem en vaak is de oplossing ervan geen eenvoudige zaak. Bovendien leiden objectieve moeilijkheden die zich voordoen bij het bezoeken en vooral bij het behandelen van kinderen en volwassenen met verstandelijke belemmeringen tot een onderschatting van de werkelijke omvang van de problemen in de mondholte. Een ongewone orale en dentale anatomie, ontwikkelingsanomalieën en malocclusie komen veel voor. Aan de andere kant lijkt cariës minder vaak voor te komen dan bij normale kinderen. Wanneer de mondhygiëne slecht is, kunnen zich gemakkelijk gingivitis en periodontale ziekten voordoen, die leiden tot een vroeg en volledig verlies van tanden. Controle van het gebit behoort vanaf de kleutertijd en het hele verdere leven een vast gegeven te zijn. Verder zou er accurate orthodontische hulp beschikbaar moeten zijn om de droeve gevolgen van tandbederf te vermijden (Lowe, 1990).

Seksualiteit

De seksuele rijping komt overeen met die van de bevolking als geheel. Bij mannen bereiken het volume van de testikels en de afmetingen van de penis tijdens de puberteit normale waarden. Cryptorchisme komt vaak voor en behoort vroeg in het leven te worden gecorrigeerd, vanwege het risico van maligne degeneratie tijdens de volwassenheid. Bij vrouwen volgt de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken een regelmatig patroon. De menstruatie verloopt normaal. De vruchtbaarheid van vrouwen is verminderd: slechts een klein aantal zwan-

gerschappen is waargenomen, waaruit zowel normale baby's als baby's met een trisomie zijn voortgekomen. Mannen zijn bijna zonder uitzondering steriel (er is slechts één geval van vaderschap gerapporteerd). Omdat integratie hand over hand toeneemt, dienen adolescenten voorbereid te zijn op een seksueel actief leven. Contraceptie kan in bepaalde gevallen nodig zijn.

De ziekte van Alzheimer

Er is altijd sprake van verminderde mentale capaciteiten en een vertraagde psychomotorische ontwikkeling met een breed scala van wat uiteindelijk bereikt wordt. Dat laatste kan in zekere mate positief worden beïnvloed met behulp van de huidige onderwijsmethoden. Met het toenemen van de jaren doen zich vaak neuro-psychiatrische problemen voor, met inbegrip van toevallen. Bij volwassenen is er altijd sprake van een afname van de intelligentie die overigens wel variabel is. Het is waarschijnlijk dat er op hogere leeftijd sprake is van een verminderde vaardigheid om gedachten uit te werken, met name voor wat betreft abstracte gedachten en logische verrichtingen en dat vroeger dan bij normale mensen. Karakteristiek voor de veroudering bij Down syndroom is ook de dementie, die opvallende overeenkomsten vertoont met de ziekte van Alzheimer en die zich bij een aantal personen boven de leeftijd van 50 jaar voor gaat doen. In klinisch opzicht vertonen de betrokkenen een achteruitgang van verstandelijke en emotionele reacties, apathie of opwinding, geïrriteerdheid, driftbuien, verkleining van de vroeger aangeleerde woordenschat en een afname van de persoonlijke vaardigheden op het gebied van zindelijkheid. De progressie verloopt vaak erg snel. Toevallen kunnen een vroeg teken zijn van de ziekte van Alzheimer. Op dit moment is er geen therapie bekend. Recente onderzoeken suggereren dat de meeste volwassenen met Down syndroom een normale, zij het misschien vervroegde veroudering vertonen en dat ze mogelijk een minder grote kans op hebben op de ziekte van Alzheimer dan eerder werd verondersteld (Devenny et al., 1996). Het is mogelijk dat intensieve vroeghulp en sociale integratie een gunstig effect hebben omdat ze de achteruitgang van het verstand en de veroudering vertragen.

Conclusie

Als conclusie kan worden gesteld dat een gedegen kennis van het natuurlijke beloop van Down syndroom, van de malformaties en de ziekten die er mees-tentijds mee in verband staan, van enorm belang is, zowel om praktische redenen, dat wil zeggen voor een juiste preventie en behandeling, als voor meer basale studies, de evaluatie van correlaties tussen fenotype en genotype. Het is zo dat de onderzoeken van de afgelopen jaren hebben geleid tot medische en rehabilitatieve strategieën die een gunstig effect hebben gehad op de fysieke en sociale aspecten van mensen met Down syndroom, de duur van hun leven hebben verlengd en hun sociale integratie hebben bevorderd en zo, kort gezegd, hebben geleid tot een betere kwaliteit van bestaan.

Noten

¹ Dit artikel is een vertaling van een hoofdstuk uit: Perera, J., Rondal, J. A. & Nadel, I. 'Down's Syndrome: A Review of Current Knowledge', Colin Whurr, London, dat deze herfst uitkomt. Het diende tevens als basis voor de presentatie van prof. Rasore tijdens het symposium 'Down syndrome behind the dykes' van 13 juni j. l.

² De Nederlandse incidentie is ca. 0,04%.

Dankwoord

De waardevolle suggesties van Th. Nijenhuis (kinderarts/coördinator van het Down Syndroom Team Voorburg), prof. dr. J. Ottenkamp (kindercardioloog, tevens lid van genoemd Down Syndroom Team) en A. S. P. van Trotsenburg (endocrinoloog in opleiding) bij het vertalen van deze bijdrage worden zeer op prijs gesteld.

Referenties

Aicardi J (1992). *Diseases of the nervous system in childhood.* Mac Keith Press, London.

Anneren G, Gustavson KH, Sara V et al (1993). Normalized growth velocity in children with Down's syndrome during growth hormone therapy. *J Intell Disabil Res* 37:381-387.

Baird PA, Sadovnick AD (1988). Life expectancy in Down syndrome adults. *Lancet* ii:1354-1356.

Barreca A, Rasore-Quartino A, Acutis MS et al (1994). Assessment of growth hormone insulin like growth factor-I axis in Down's syndrome. *J Endocrinol Invest* 17:431-436.

Bonamico M, Rasore-Quartino A, Mariani P et al (1996). Down syndrome and coeliac disease: usefulness of anti-gliadin and antiendomysium antibodies. *Acta Paediatr* 85:1503-1505.

Carmi R, Boughman JA, Ferencz C (1992). Endocardial cushion defect: further studies of 'isolated' versus 'syndromic' occurrence. *American J Med Genet* 43:569-575.

Castells S, Torrado C, Bastian W et al (1992). Growth hormone deficiency in Down's syndrome children. *J Intell Disabil Res* 36:29-43.

Castro M, Crinò A, Papadatou B et al (1993). Down's syndrome and celiac disease: the prevalence of high IgA-anti-gliadin antibodies and HLA-DR and DQ antigens in trisomy 21. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 16:265-268.

Cominetti M, Rasore-Quartino A, Acutis MS, Vignola G (1985). Neonato con sindrome di Down e leucemia mieloide acuta. Difficoltà diagnostiche tra forma maligna e sindrome mieloproliferativa. *Pathologica* 77:625-630.

Creutzig U, Ritter J, Vormoor J et al (1996). Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM Study Group. *Leukemia* 10:1677-1686.

Devenny DA, Silverman WP, Hill AL et al (1996). Normal ageing in adults with Down's syndrome: a longitudinal study. *J Intell Disabil Res* 40:208-221.

Epstein CJ (1995). Down syndrome. In: **Scriver A, Beaudet AL, Sly WS, Valle D** (Eds.). *The metabolic and molecular basis of inherited disease.* McGraw Hill, New York.

Fabris N, Mocchegiani E, Amadio L et al (1984). Thymic hormone deficiency in normal ageing and Down's syndrome: is there a primary failure of the thymus? *Lancet* i:983-986

Forni OL, Rasore-Quartino A, Acutis MS, Strigini P (1990). Incidence of bronchial asthma in Down syndrome. *J Pediatr* 116:487.

Fort P, Lifschitz F, Bellisario R et al (1984). Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 58:893-897.

Garré ML, Relling MV, Kalwinsky D et al (1987). Pharmacokinetics and toxicity of methotrexate in children with Down's syndrome and acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr* 111:606-612.

Goldhaber SZ, Brown WD, StJohn Sutton MG (1987). High frequency of mitral valve prolapse and aortic regurgitation among asymptomatic adults with Down's syndrome. *JAMA* 258:1793-1795.

Korenberg JR, Kawashima H, Pulst SM et al (1990). Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 47:236.

Korenberg JR, Chen XN, Schipper R et al. (1994). Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4997-5001.

Lowe O (1990). Dental problems. In: VanDyke DC, Lang DJ, Heide F et al (Eds.). *Clinical Perspectives in the Management of Down Syndrome*. New York, Springer Verlag, pp 72-79.

Marsh MN (1992). Gluten, major histocompatibility complex and the small intestine. A molecular and immunobiological approach to the spectrum of gluten sensitivity (celiac sprue). *Gastroenterology* 102:330-354.

Miller M, Cosgriff JM (1983). Hematologic abnormalities in newborns with Down's syndrome. *J Med Genet* 16:173-178.

Pueschel SM, Scola FH (1987). Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: epidemiologic, radiographic and clinical studies. *Pediatrics* 80:555-560.

Rasore-Quartino A, Cominetti M (1994). Clinical follow-up of adolescents and adults with Down syndrome. In: **Nadel L, Rosenthal D** (Eds.). *Down Syndrome: Living and Learning in the Community*. Wiley-Liss, New York, pp 238-245.

Rosner F, Lee SL (1972). Down's syndrome and acute leukemia: myeloblastic or lymphoblastic. Report of forty-three cases and review of the literature. *Amer J Med* 53:203-214.

Simila S, Kokkonen J (1990). Coexistence of coeliac disease and Down syndrome. *Am J Ment Ret* 95:120-122.

Spicer RL (1984). Cardiovascular disease in Down syndrome. *Pediat Clin N Amer* 31:1331-1343.

Stenhammar L, Asher H, Cavell B et al (1993). Is the incidence of childhood coeliac disease in Sweden still raising? *Acta Paediatr* 82:1056.

Storm W (1990). Prevalence and diagnostic significance of gliadin antibodies in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 149:833-834.

Tolmie JL (1996). Down syndrome and other autosomal syndromes. In: Emery AEH, Rimoin DL (Eds.). *Principles and Practice of Medical Genetics*. Churchill Livingstone, New York, vol 1, pp 925-973.

Tubman TRJ, Shields MD, Craig BG et al (1992). Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *BMJ* 302:1425-1427.

Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR (1990). Immunology of Down syndrome: a review. *Amer J Med Genet Supplement* 7:204-212.

Weinstein HS (1978). Congenital leukemia and the neonatal myeloproliferative disorders associated with Down's syndrome. *Clin Haematol* 7:147-156.

Down syndrome behind the dykes

Belangrijke nieuwe uitgave

Voor de mensen die zich afvragen wat het betekent om in ons land met Down syndroom ter wereld te komen is er een belangrijk nieuw boek: 'Down syndrome behind the dykes' (zie ook de bestelrubriek op de achterpagina). Het komt voort uit tien jaar SDS en dan, meer in het bijzonder, tien jaar Nederlands onderzoek geïnspireerd door, op verzoek van, met de hulp van, in samenwerking met, onder leiding van en uitgevoerd door de SDS.

Het boek begint met relevante getallen over de populatie met Down syndroom in Nederland, met name aan de jonge kant van de leeftijdsschaal. Hoofdstuk 2 beschijft een onderzoek dat u al enige malen in 'Down + Up' aangekondigd hebt gezien over vroegtijdige ovariële veroudering. In Hoofdstuk 3 komen moeders aan het woord die afzagen van prenatale diagnose naast moeders die besloten

hun baby te houden nadat er tijdens de zwangerschap een trisomie 21 was vastgesteld.

Hoofdstuk 4 is een pleidooi voor meer en vooral meer reële opties, voor het geval tijdens de zwangerschap is vastgesteld dat de aanstaande baby Down syndroom heeft.

Hoofdstuk 5 is het verslag van een grote landelijke enquête over de kwaliteit van de opvang, zoals ouders met een jong kind met Down syndroom

die hebben ervaren.

Ook Hoofdstuk 6 is voortgekomen uit een (nog grotere) landelijke enquête. Het bekijkt de populatie met Down syndroom vanuit de optiek van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Een opvallende uitkomst is dat early intervention in verband staat met betere fijn- en grof-motorische ontwikkeling en een betere spraak.

Nadat de situatie in Nederland in kaart is gebracht volgen een paar meer specifieke onderwerpen. Zo biedt Hoofdstuk 7 een uiterst grondige beschrijving van de schildklierfunctie van jonge kinderen met Down syndroom.

Hoofdstuk 8 biedt het nodige inzicht in de voedingsgewoonten van jonge kinderen met de conditie. Daarnaast worden aspecten als coeliakie en

koemelkallergie besproken.

Hoofdstuk 9 gaat over de effecten van noötropica.

Hoofdstuk 10 is een hedendaagse positiebepaling ten aanzien van de problematiek van atlanto-axiale instabiliteit. Het advies om gewoon te blijven sporten blijft overeind.

Hoofdstuk 11 is een verslag van een longitudinaal onderzoek naar het effect van early intervention.

Hoofdstuk 12 beschrijft de verbetering van de motorische ontwikkeling door middel van een specifiek daarvoor ontwikkelde fysiotherapie-behandeling.

Hoofdstuk 13 gaat over specifieke aspects van de motoriek in relatie tot de omgeving en

het eigen handelings-systeem van het kind.

De Hoofdstukken 14 tot en met 16 gaan over integratief onderwijs.

Hoofdstuk 14 betreft een systematisch onderzoek door middel van interviews met ouders die welbewust hebben gekozen voor onderwijs op een reguliere school. Daarbij blijkt o. a. dat 'cognitieve' argumenten - kritiek op de onderwijs-methoden van het ZML-onderwijs - een rol speelde bij de helft van de Nederlandse ouders die kozen voor regulier.

Hoofdstuk 15 is een verslag van nog een grote landelijke enquête, maar nu met name gericht op ouders en leerkrachten rondom kinderen met Down syndroom in het reguliere onderwijs. Daarnaast wordt een schatting gemaakt van het grote aantal leerlingen met Down syndroom op reguliere scholen dat verwezen wordt naar het speciaal onderwijs.

Hoofdstuk 16 biedt een analyse van mogelijkheden met behulp waarvan die verwijzing misschien voorkomen had kunnen worden.

Het boek biedt de lezer een zo grondig mogelijke beschrijving van de situatie van jonge kinderen met Down syndroom in ons land. Het maakt goed duidelijk dat in ons land de situatie van kinderen met Down syndroom die de prenatale diagnostiek overleven in het afgelopen decennium sterk verbeterd is en meer en meer aansluit bij de ontwikkelingen in het buitenland. Daarnaast doen zich hier een aantal ontwikkelingen voor die van veel groter belang zijn dan voor Nederland alleen. Er wordt steeds meer onderzoek gedaan. Dat wordt sterk gestimu-

leerd door de aanwezigheid van een actieve en sterke syndroom-specifieke organisatie, die niet alleen initiatieven kan nemen met betrekking tot onderzoeksvragen, maar die ook - misschien nog wel belangrijker - dat onderzoek mogelijk kan helpen maken door het benaderen van zeer grote cohorten van gezinnen met een kind met Down syndroom.

Graaf, E. A. B. de, Vermeer, A. Heymans, H. S. A. en Schuurman, M. I. M. (Red.) (1998). *Down syndrome behind the dykes: Research in The Netherlands*. Amsterdam: VU University Press.

