

INCIDENCA DAUNOVOG SINDROMA KOD NOVOROĐENE DECE NA KLINICI ZA GINEKOLOGIJU I AKUŠERSTVO KLINIČKOG CENTRA Kragujevac U PERIODU 2007–2012. GODINE

Aleksandra Dimitrijević¹, Mirjana Varjačić², Goran Davidović³, Jelena Lazović⁴, Tanja Novaković²

¹Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac

²Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

³Klinika za internu medicinu, Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac

⁴Citološka laboratorija, Zdravstveni centar „Dr Dragiša Mišović“, Čačak

THE INCIDENCE OF DOWN SYNDROME IN NEWBORNS AT THE DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY OF THE CLINICAL CENTER KRAGUJEVAC DURING THE PERIOD 2007-2012

Aleksandra Dimitrijević¹, Mirjana Varjacic², Goran Davidovic³, Jelena Lazovic⁴, Tanja Novakovic²

¹Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

²Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Center "Kragujevac", Kragujevac, Serbia

³Department of Internal Medicine, Clinical Center „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

⁴Cytological Laboratory, Health Centre "Dr Dragisa Misovic", Cacak, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Glavni cilj ovog rada bio je da utvrdi incidencu Daunovog sindroma, dijagnostikovanog prenatalno i kod novorođene dece u Kragujevcu.

Metode. Retrospektivnom studijom obuhvaćena je grupa od 1.208 trudnica, kao i grupa od 10.712 porodilja starosti od 14 do 55 godina, koje su na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Kragujevac došle u periodu 2007–2012. godine. Čelije amniotske tečnosti, uzete tokom amniocenteze između 16. i 18. nedelje trudnoće, kultivisane su u trajanju od 12 dana, a posle citogenetske obrade materijala hromozomski bojene standardnim tehnikama i potom analizirane na svetlosnom mikroskopu. Podaci su analizirani i prikazani deskriptivno.

Rezultati. Tokom petogodišnjeg perioda, između januara 2007. i decembra 2011, bilo je osam slučajeva Daunovog sindroma dijagnostikovana amniocentezom 1.208 amniona, sa incidencom jedan u 151 amnion, i 15 dece rođeno sa Daunovim sindromom od 10.822 živorođene dece, sa incidencom jedan u 721 živorođenog deteta. U trenutku porođaja bilo je 1.070 trudnica starijih od 35 godina, a pet od 15 beba sa Daunovim sindromom deca su ovih porodilja. Bilo je 9.464 trudnica koje su u trenutku porođaja imale 18–35 godina, a 10 njih rodilo je 10 beba sa Daunovim sindromom. Bilo je osam fetusa sa Daunovim sindromom, kod kojih je dijagnostikovana trizomija 21, i svih osam trudnoća je prekinuto izborom roditelja i odlukom Etičkog odbora Kliničkog centra u Kragujevcu.

Zaključak. Odluka da se ne uradi prenatalna dijagnostika (jer je bilo kasno za amniocentezu ili zbog odluke porodice), dovela je do rađanja dece sa Daunovim sindromom.

Ključne reči: Daunov sindrom; epidemiologija; citodijagnostika.

ABSTRACT

Objective. The main objective of this study was to determine the incidence of Down syndrome in newborn infants diagnosed prenatally and in newborn children in Kragujevac.

Methods. This retrospective study included groups of 1208 pregnant women and 10,712 mothers aged 14-55 years, who came to the Gynecology and Obstetrics Clinic, Clinical Center Kragujevac during the period 2007-2012. Cells of amniotic fluid, taken during amniocentesis between 16 and 18 weeks of pregnancy, were cultured for 12 days and, after cytogenetic processing, stained and analyzed with light microscopy. Data were analyzed and presented descriptively.

Results. During the four year period, between January 2007 and December 2011, 8 cases of Down syndrome were diagnosed by amniocentesis of 1208 amnions, which resulted in incidence of 1 in 151 amnions. Also, there were 15 cases of liveborn children with Down syndrome in 10822 liveborn babies, which made an incidence of 1 in 721 liveborns. The total of 1070 pregnancies were with mothers older than 35 years at the time of labor and 5 of 15 liveborn babies with Down syndrome were from mothers belonging to this group. Also, 9464 pregnancies were with mothers aged 18-35 years and in this group there were the last 10 cases of Down syndrome. There were 8 fetuses with Down syndrome, all diagnosed with trisomy 21, and all 8 aborted by choice of the Ethical committee of the Clinical Center Kragujevac.

Conclusion. The decision of not having prenatal diagnostics for pregnancies, some by late amniocentesis, some by the decision of the family, resulted in Down syndrome liveborns.

Key words: Down syndrome; epidemiology; cytodiagnosis.

UVOD

Trizomija 21 je najčešća i medicinski najznačajnija aberacija autozomnih hromozoma, koja se klinički iskazuje slikom Daunovog sindroma. Daunov sindrom kod novorođenčadi veoma se uspešno i brzo dijagnostikuje na rođenju. Deca koja imaju Daunov sindrom zbog viška materijala u telesnim ćelijama imaju izmenjen fenotip, tako da više liče međusobno nego na svoju braću i sestre. Taj višak genetičkog materijala nalazi se u svim ćelijama, osim u mozaičnom tipu Daunovog sindroma, koji se dijagnostikuje kod 1% novorođenčadi, i tada prilikom hromozomske analize uočavamo dva klon – jedan normalni i jedan trizomični sa viškom hromozoma 21. Incidenca Daunovog sindroma iznosi jedan na 650–1.000 živorođene dece. U Srbiji je učestalost Daunovog sindroma 13 na 10.000 živorođenih godišnje. Daunov sindrom je posledica trizomije 21. hromozoma. U gotovo 95% slučajeva radi se o prosto trizomiji, koja je, najčešće, posledica nerazdvajanja hromozoma u mejozi I kod majke. Samo u 4% slučajeva radi se o translokacijskom tipu trizomije 21, a najčešće nastaje kao posledica prisustva Robertsonove translokacije između hromozoma 21 i nekog drugog akrocentričnog hromozoma kod jednog od roditelja.

Daunov sindrom je najčešći uzrok mentalne retardacije u dečijoj patologiji i uz karakterističnu kraniofacijalnu dismorfiju često se javljaju teške abnormalnosti različitih organa i organskih sistema, posebno kad su u pitanju srčane mane, što neretko zahteva hiruršku intervenciju u prvih nekoliko godina života. Često boluju i od akutne leukemije, a većina onih koji dožive 40–50 godina pati od presenilne demencije tipa Alchajmer. Skloni su infekcijama, malignim bolestima i imaju imunu deficijenciju.

Davne 1933. godine, Penrose je uočio vezu između prevalencije Daunovog sindroma i godina majke (1). Tako, na primer, verovatnoća da žena od 30 godina rodi dete sa Daunovim sindromom iznosi 1 : 910, za ženu od 35 godina 1 : 350, dok je kod žena od 40 godina ta verovatnoća znatno veća i iznosi 1 : 100. Važno je istaknuti da kod 10–24% trudnoća s trizomijom 21 dolazi do spontanog pobačaja tokom drugog trimestra, pa je stvarna incidenca Daunovog sindroma viša, kao i rizik, tako da u drugom trimestru, za tridesetpetogodišnju trudnicu iznosi 1 : 270 (2).

Najpouzdaniji metod za detekciju Daunovog sindroma je amniocenteza, koja se radi između 16. i 18. nedelje gestacije, a najčešća indikacija za amniocentezu jesu godine života trudnice (> 35). Indikacije za upotrebu amniocenteze su široke, jer se ova metoda koristi za otkrivanje brojnih poremećaja s genetskom osnovom (3). Uvedena je kao metoda invazivne prenatalne dijagnostike

u Kliničkom centru Kragujevac oktobra 2006. godine.

Glavni ciljevi ovog rada bili su da se utvrdi incidenca Daunovog sindroma, dijagnostikovanog prenatalno i kod novorođene dece na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Kragujevac u periodu 2007–2012, da bi se utvrdila njegova distribucija u odnosu na starost majki i da bi se proučili efekat i značaj prenatalne dijagnostike za prevenciju rađanja dece sa Daunovim sindromom.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivnom studijom obuhvatili smo grupu od 1.208 trudnica, kao i grupu od 10.712 porodilja starosti od 14 do 55 godina, koje su došle na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra „Kragujevac“ u Kragujevcu, u periodu 2007–2012. godine. Podatke smo dobili iz Odseka za citogenetska ispitivanja i porodilišta Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra u Kragujevcu, kao i od službe za statistiku stanovništva Skupštine opštine Kragujevac.

Kao materijal je korišćena amnijska tečnost dobijena amniocentezom. Indikacije za amniocentezu bile su: više od 35 godina života, pozitivna porodična ili lična anamneza, abnormalni ultrazvučni nalaz, povišeni rizik nakon biohemijškog skrininga i indikacija zbog psihičkih razloga (4). Amniocenteza je rađena između 16. i 18. nedelje trudnoće, a sasvim izuzetno do 20. nedelje (5).

Ćelije amnijske tečnosti kultivisane su 12 dana. Nakon citogenetske obrade materijala hromozomski preparati bojeni su standardnim tehnikama bojenja i potom analizirani na svetlosnom mikroskopu. Neuspeh kultivisanja ćelija javlja se kod manje od 1% (6). Trudnice koje imaju rizik od rađanja deteta sa Daunovim sindromom, bilo da su to godine starosti, pozitivna porodična ili lična anamneza bilo visoki biohemijški skrining, upućuju se najkasnije do 18. nedelje gestacije na amniocentezu, na osnovu odluke Genetičkog savetovališta. U ovom radu analizirane su godine starosti trudnice.

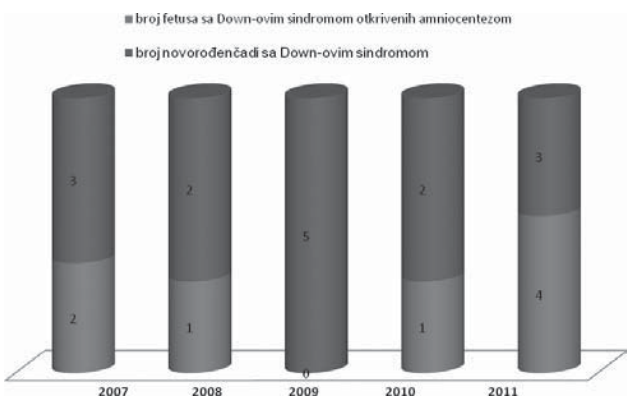
Pre svake intervencije trudnica je u pisanom obliku dobila vrlo precizne informacije o vrsti intervencije i vrsti njenog izvođenja, o riziku metode i mogućim komplikacijama. Trudnice su informisane da se datom analizom ispitivao samo određeni problem, a ne zdravstveno stanje ploda u celini. Odluku o nastavku ili prekidu trudnoće donosila je trudnica posle detaljnog razgovora o problemu s timom stručnjaka koji čine ginekolog, pedijatar i genetičar, kao i Etički komitet koji donosi konačnu odluku o ishodu trudnoće.

Statistička analiza je uključila metod deskripcije. Prikaz podataka dat je u vidu procentualnih vrednosti. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

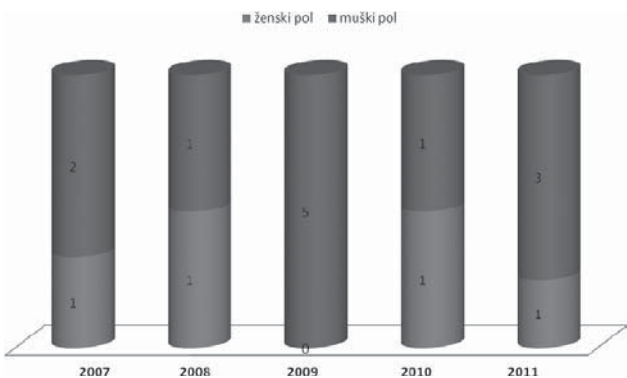
REZULTATI

U našem radu incidenca Daunovog sindroma za period 2007–2012. na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Kragujevac bila je 1 : 721. Godišnja incidenca novih slučajeva dece rođene sa Daunovim sindromom za petogodišnji period bila je uglavnom ujednačena, osim u 2008. kada je registrovano pet novih slučajeva i svih pet su bila deca muškog pola (slika 1). Od petnaestoro dece sa Daunovim sindromom bilo je 11 dečaka i četiri devojčice sa odnosom polova M/Ž (muški/ženski) = 1/2,75 (slika 2). Data je procentualna vrednost dece rođene sa Daun-sindromom u zavisnosti od starosti porodilja i iznosi, za porodilje starije od 35 godina 33,3%, a za porodilje 18–35 godina 66,7% (slika 3). Porodilja starijih od 35 godina bilo je 1.070, a samo njih pet su rodile dete sa Daunovim sindromom. Procentualna vrednost dece rođene sa Daunovim sindromom u zavisnosti od broja porođaja u starosnoj grupi i starosti porodilje bila je za starije od 35 godina 0,47%, a za porodilje 18–35 godina starosti 0,106% (slika 4).

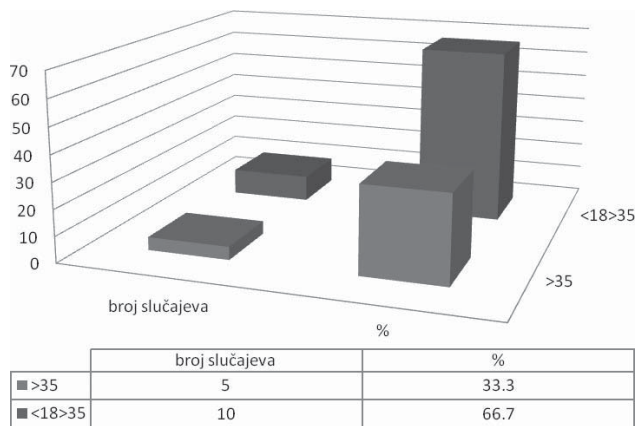
Prosečna starost porodilja u tom periodu bila je 34,5 godina (14–55 godina), a prosečna starost porodilja koje su rodile dete sa Daunovim sindromom bila je 30,4 godina (18–35 godina). Pacijentkinje koje su bile starije od 35



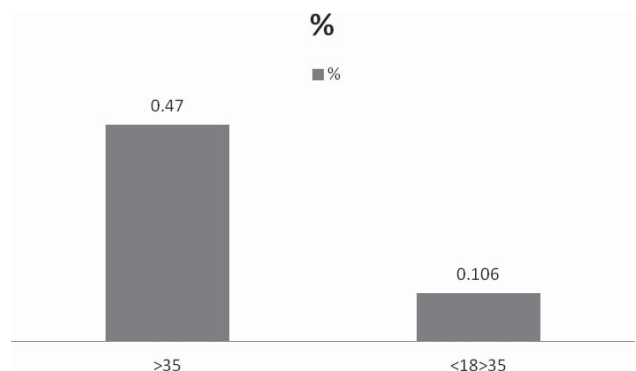
Slika 1. Prikaz broja fetusa otkrivenih amniocentezom u odnosu na broj novorođenčadi sa Daunovim sindromom u periodu 2007–2012. godine.



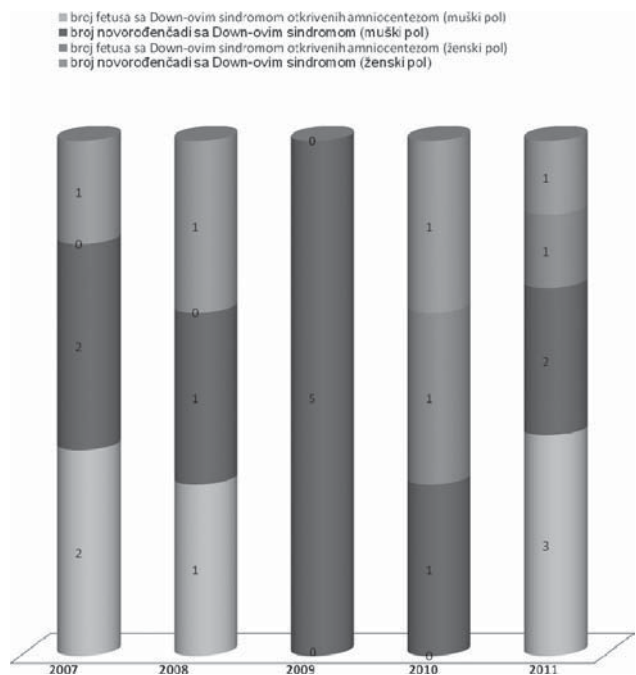
Slika 2. Odnos polova dece rođene sa Daunovim sindromom.



Slika 3. Broj dece i procentualna vrednost dece rođene sa Daunovim sindromom u zavisnosti od godina majki.

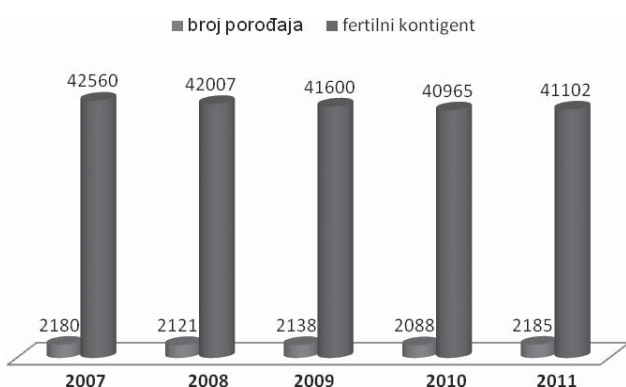


Slika 4. Procentualna vrednost dece rođene sa Daunovim sindromom u zavisnosti od broja porođaja i godina porodilje.



Slika 5. Prikaz odnosa polova novorođenčadi sa Daunovim sindromom i polova fetusa otkrivenih amniocentezom.

godina nisu bile obuhvaćene invazivnim prenatalnim skriningom, amniocentezom. Odrađen je odnos polova i broja dece rođene sa Daunovim sindromom i slučajeva otkrivenih amniocentezom u periodu 2007–2012. (slika 5). Amniocentezom je otkriveno osam slučajeva Daunovog sindroma a rođeno je 15 dece sa Daunovim sindromom u tom periodu. Odrađen je i odnos broja porođaja prema ukupnom broju fertilnih žena u Kragujevcu i okolini u periodu 2007–2012, i u 2007. od ukupnog broja fertilnih žena – 42.560, porodilo se svega 2.180 žena, u 2008. godini od 42.007 žena porodilo se 2.121, u 2009. godini od 41.600 porodilo se 2138, u 2010. godini od 40.965 žena porodilo se 2.088 žena, i u 2011. godini od 41.102 porodilo se 2.185 žena (slika 6).



Slika 6. Odnos broja porođaja u odnosu na broj fertilnih žena u Kragujevcu i okolini u periodu 2007–2012. godine.

DISKUSIJA

Daunov sindrom je najčešća hromozomopatija u bolničkoj problematici kao najčešće indentifikovana forma mentalne retardacije. Takođe je jedan od najproučavanijih genetičkih sindroma zbog njegove frekvencije u populaciji i njegovog medicinskog značaja. Tradicionalne epidemiološke studije koje se bave otkrivanjem prevalence, uzrokom i kliničkim značajem se sprovode već sto godina. Procenjeno je da se u svetu Daunov sindrom pojavljuje kod približno 1 : 800 rođenja (7). Učinjen je progres u karakterisanju specifičnih tipova hromozomskih mutacija koje dovode do Daunovog sindroma i identifikovani su faktori koji povećavaju rizik, kao što su godine trudnoće i rekombinacije.

Incidencija Daunovog sindroma u svetu je 1 : 800. Takođe, činjenica da je 62% roditeljskih parova u svetu, starije od 35 godina govori o trendu roditeljstva u starijim godinama, što može da dovede do uvećanog rizika rađanja deteta s Daunovim sindromom (8). Najčešće se parovi za kasno roditeljstvo odlučuju da bi se posvetili karijeri, ili usled veoma teške finansijske situacije i nezaposlenosti, ili je ono pak posledica želje da imaju što više dece. U Srbiji incidencija Daunovog sindroma iznosi 1 : 733, a u petogodišnjem periodu koji je posmatran u ovom radu

iznosi 1 : 721. Godišnja incidencija je neznatno varirala, s tim da je 2008. znatno povećana. Budući da je u ispitivanoj grupi od 15 žena koje su rodile dete sa Daunovim sindromom bilo samo pet žena starijih od 35 godina, ovaj se događaj ne može objasniti samo povećanim brojem trudnoća starijih žena.

Od petnaestoro dece rođene sa Daunovim sindromom u ovom periodu 11 je dečaka, a četiri devojčice. Veći broj dece muškog pola može se objasniti većim brojem muške novorođenčadi. To što su decu sa ovim sindromom dobijali mlađi bračni parovi moglo bi se objasniti uticajem očeve malsegregacije za vreme spermatogeneze (9, 10), ali to je samo hipoteza. U našem slučaju moguće je da je u pitanju slučajni rezultat koji je posledica malog posmatranog uzorka.

Citogenetska analiza dece sa Daunovim sindromom urađena je kod sve 15 dece, gde je detektovano prisustvo 47 hromozoma u kariotipu, sa trizomijom hromozoma 21 (47, XX ili 47, XY, +21), tzv. prosta trizomija 21, a u dva slučaja detektovan je translokacijski oblik Daunovog sindroma, kao posledica Robertsonove translokacije – 46, XY, t(21q, 21q) i 46, XX, t(14q, 21q).

Prosečna porođajna težina od 3.100 g neznatno je veća od one koja se pominje u literaturi (11). Ni trudnoće koje su u većini slučajeva duže od 37 nedelja ne začuđuju, jer je Daunov sindrom hromozomopatija koja ima tendenciju normalnog gestacijskog trajanja, ukoliko se ne pobaci u prvim mesecima, što je često slučaj. Godine roditelja se, kao okidač za malsegregaciju hromozoma u mejozi, analiziraju, kako u genetskim istraživanjima tako i u kliničkim studijama (12). Nemogućnost da trudnica uradi skrining za hromozomopatije, kao i neanalizirana pozitivna anamneza, takođe mogu da predstavljaju povećan rizik za pojavu Daunovog sindroma. Postoji i mišljenje, gde se pobačaj ne koristi kao model kontrole ishoda trudnoće i sve to verovatno i doprinosi visokoj stopi rođenja dece sa Daunovim sindromom.

Trend porasta incidence Daunovog sindroma uočava se i u razvijenim zemljama, verovatno zbog globalnog porasta trudnoća žena u starijem životnom dobu (13). Čak i kada bi se trudnoća sa detetom sa Daunovim sindromom održala, moguće su češće komplikacije tokom trudnoće i porođaja, što nas navodi na pomisao da priroda sama vrši selekciju (14). Analizom naših slučajeva sa Daunovim sindromom u posmatranom petogodišnjem periodu dolazi se do zaključka da u našoj socijalno-zdravstveno siromašnoj sredini u nekim vidovima zaostajemo za „savremenim“ svetom. Potreban je stručan i stalan medicinski nadzor deteta sa Daunovim sindromom, kao i mogućnost da stručni tim za praćenje i nadzor redovno informiše porodicu takvog deteta (15). Žene u reproduktivnom periodu trebalo bi edukovati o ovoj bolesti, kao i o značaju neinvazivne (Double test) i invazivne prenatalne dijagnostike (CVS – uzimanje

uzorka horionskih resica, AC – amniocenteza ili uzimanje uzoraka plodove vode i CC – kordocenteza, uzimanje uzoraka fetalne krvi). Kao dijagnostički algoritam treba odabrati najracionalniji postupak vodeći računa o koristi, riziku i troškovima. Na primer, za detekciju pojedinih anomalija nije potrebno sprovesti kompleksnu invazivnu prenatalnu dijagnostiku već se njihova rana identifikacija može obaviti i drugim, jednostavnijim i neinvazivnim tehnikama (16, 17).

Na osnovu podataka dobijenih u periodu 2007–2012. došli smo do zaključka da je incidenca Daunovog sindroma na Klinici za ginekologiju i akušerstvo klinici Kliničkog centra Kragujevac bila jedan od 721 živorođene dece. U zavisnosti od starosti porodilje bilo je petoro dece sa Daunovim sindromom kod porodilja koje su starije od 35 godina i 10 dece sa Daunovim sindromom kod porodilja koje su imale 18–35 godina. Takođe, broj dece rođene sa Daunovim sindromom u zavisnosti od broja porođaja i starosti porodilja iznosio je u procentima 0,47% za porodilje starije od 35 godina, i 0,106% za porodilje 18–35 godina. Imajući u vidu aktuelne trendove neophodno je detaljno praćenje i analiza incidence ovog poremećaja u svim starosnim grupama (18, 19).

U zaključku, korelacija između godina starosti trudnica i incidence Daunovog sindroma postoji. Veliku ulogu u otkrivanju ovog sindroma ima prenatalna dijagnostika, kao i blagovremena informisanost trudnica.

LITERATURA

- Huderer-Đurić K, Škrablin S, Kuvačić I, Rubala D, Suchanek E. The triple marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynaecol Biol* 2000; 88: 49–55.
- Spencer K. Age related detection and false positive rates when screening for Down's syndrome in the first trimester using fetal nuchal translucency and maternal serum β hCG and PAPP-A. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 1043–6.
- Krstić N, Stolić R. Morbus Recklinghausen sa fibroliposarkomom (gradus III). *Med Čas* 2010; 44(4): 20–4.
- Witters I, Fryns JP. Prenatal diagnosis of trisomy 21: registration results from a single genetic center. *Genet Couns* 2008; 19: 157–63.
- Hallahan T, Krantz D, Orlandi F, et al. First trimester biochemical screening for Down syndrome: free beta hCG versus intact hCG. *Prenat Diagn* 2000; 20: 785–9.
- Sperling K, Pelz J, Wegner RD, Schulzke I, Struck E. Frequency of trisomy 21 in Germany before and after the Chernobyl accident. *Biomed Pharmacother* 1991; 45: 255–62.
- Scala I, Granese B, Sellitto M, et al. Analysis of seven maternal polymorphisms of genes involved in homocysteine/folate metabolism and risk of Down syndrome offspring. *Genet Med* 2006; 8: 409–16.
- Rasmussen SA, Wong LY, Correa A, et al. Survival in infants with Down syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979–1998. *Disabil Rehabil* 2006; 148: 806–12.
- Sun JC, Hsia PH, Sheu SJ. Women of advanced maternal age undergoing amniocentesis: a period of uncertainty. *J Clin Nurs* 2008; 17: 2829–37.
- Seifer DB, Maclaughlin DT, Cuckle HS. Serum mullerian-inhibiting substance in Down's syndrome pregnancies. *Hum Reprod* 2007; 22: 1017–20.
- Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, Lamb NE. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res* 2005; 111: 273–80.
- Marttala J, Ranta JK, Kaijomaa M, et al. More invasive procedures are needed to detect one case of Down's syndrome in younger women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 642–8.
- Lončar D, Stojadinović M, Lončar S. Predikativna vrednost fetalne nuhalne translucence u skriningu hromozomskih aberacija. *Acta medica Medianae* 2011; 50: 11–6.
- Cuckle H, Maymon R. Down syndrome risk calculation for a twin fetus taking account of the nuchal translucency in the co-twin. *Prenat Diagn* 2010; 30: 827–33.
- Op't Hof J, Venter PA, Louw M. Down's syndrome in South Africa-incidence, maternal age and utilisation of prenatal diagnosis. *A Afr Med J* 1991; 79: 213–6.
- Bubalo M, Milović R, Lazić Z. Primena implantata kod pacijenata sa rasepom nepca. *PONS Med Čas* 2011; 8: 26–9.
- Hoogendoorn M, Evers SM, Schielen PC, van Genugten ML, de Wit GA, Ament AJ. Costs and effects of prenatal screening methods for Down syndrome and neural tube defects. *Community Genet* 2008; 11: 359–67.
- Vundinti BR, Ghosh K. Incidence of Down syndrome: hypotheses and reality. *Indian J Hum Genet* 2011; 17: 117–9.
- James SJ. Maternal metabolic phenotype and risk of Down syndrome: beyond genetics. *Am J Med Genet* 2004; 127A: 1–4.