

ДВА СИНДРОМА У ИСТОМ ПОРОДИЧНОМ СТАБЛУ: DOWN И PRADER-WILLI-LABHART

Богавац М.¹, Релић Г.², Митрески А.³, Катанић Д.⁴, Јовановић-Привродски Ј.⁴

¹Клинички центар Нови Сад, Клиника за гинекологију и акушерство, Нови Сад

²Гинеколошко-акушерска клиника, Медицински факултете Приштина, Косовска Митровица

³Гинеколошко акушерска ординација "Минерва", Нови Сад

⁴Институт за здравствену заштиту деце и омладине, Нови Сад

TWO SYNDROMES IN THE SAME FAMILY TREE: DOWN AND PRADER-WILLI-LABHART SYNDROMES

Богавац М.¹, Релић Г.², Митрески А.³, Катанић Д.⁴, Јовановић-Привродски Ј.⁴

¹Clinical Center Novi Sad, Department of Obstetrics and Gynecology, Novi Sad

²Clinic of Gynecology and Obstetrics, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

³Unit of Obstetrics and Gynecology "Minerva", Novi Sad

⁴Institute of the Young Children and Youth Health Care in Novi Sad

SUMMARY

The genes mutate either spontaneously or under the influence of mutagenic agents (irradiation, viruses, toxins). The occurrence of genetic syndromes in the scope of one family is pointing more to the inherited than to *de novo* mutation. Aim of this study was to present two syndromes in the same family tree, occurring subsequently one by one, which carry severe mental retardation and have a poor prognosis and frequently tragic outcome. A case report was given of a patient in whom both pregnancies were completed by birth of the newborns presenting with severe syndromes: the first one with Down's syndrome and the second one with Prader-Willi-Labhart syndrome. The results of investigation point to the necessity of genetic investigations before pregnancy and during pregnancy as early as possible, in order to avoid giving birth to the children with syndromes which bear severe mental retardation and having poor prognosis.

Key words: Down's syndrome, Prader-Willi-Labhart syndrome.

САЖЕТАК

Гени мутирају спонтано или деловањем мутагенних агенаса (зрачења, вируси, токсини). Појава генетских синдрома у оквиру једне породице говори пре за наслеђену, него мутацију *де ново*. Циљ рада је био да се прикажу два синдрома у истом породичном стаблу, један за другим, који носе тешку менталну ретардацију и имају лошу прогнозу и врло често трагичан исход. Приказ случаја пацијенткиње код које су из обе трудноће рођене бебе са тешким синдромима у првој са Down syndrom а у другој са Prader-Willi-Labhart Syndromom. Приказ случаја упућује на потребу генетских испитивања пре трудноће и у самој трудноћи што раније, како би се спречило рађање деце са синдромима који носе тешку менталну ретардацију и имају лошу прогнозу.

Кључеречи: Down syndrom, Prader-Willi-Labhart Syndromom.

УВОД

Гени мутирају спонтано или деловањем мутагенних агенаса (зрачења, вируси, токсини). Појава генетских синдрома у оквиру једне породице говори пре за наслеђену, него мутацију *де ново*. Нумеричке аберације хромозома могу се лако детектовати; структурне аномалије (делеција, инверзија, транслокација) захтевају бољу цитогенетску лабораторију, док су анализе самих гена везане само за врхунске установе.

Down syndrom (тризомија 21) је најчешћа клинички значајна хромозомопатија. Просечна инциденца у целокупној популацији износи 1:650 новорођене деце. Непознат је механизам у току ембриогенезе. Постоји релативно велики ризик рађања детета са овим синдромом код мајки старије доби. Дете са Down syndromom се карактерише менталном заосталошћу, знатним интра - утериним и постнаталним заостаја-

њем у телесном развоју и расту. Глава је смањена, очи су косо монголоидно постављене, шире размакнуте. Нос и уста су мали, зглобови хиперфлексбилни, мускулатура хипотонична. Шаке су широке, кратке, честа је клинодактилија. На длановима постоји бразда, четири прста уз неке особитости дерматоглифа. Око 40 % има природну срчану ману, честе су стенозе и агресије пробавног тракта, акутна леукемија и смањена отпорност према инфекцијама (1, 2, 3).

Prader-Willi-Labhart Syndrom је врло честа форма синдрома гојазности. Врло је битна повезаност са хипоталамичном дисфункцијом. Ради се о структурној аномалији на другом краку 15 хромозома. Минимални дијагностички критеријуми за овај синдром су ментална ретардација, хипотонија, мали раст и рана гојазност код детета са малим шакама и стопалима. У

50% случајева је нађена делеција 15q11-15q13. Овај синдром се јавља у 1: 25000 новорођенчади а чини 1% ментално ретардираних особа. Испитивања су показала да је делетирани хромозом увек патерналног порекла. Узрок настанка и патогенезе су непознати и ако је познато да се појављује спорадично или се наслеђује аутозомно рецесивно (4, 5).

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се прикажу два синдрома у истом породичном стаблу, један за другим, који носе тешку менталну ретардацију и имају лошу прогнозу а врло често трагичан исход, те на тај начин истакне значај пренаталне дијагностике, која у оваквим случајевима треба да спроводи само у високо специјализованим центрима.

ПРИКАЗ СЛУЧАЈА

Врло је ретко да се у истом породичном стаблу појаве два синдрома, један за другим, који носе тешку менталну ретардацију и имају лошу прогнозу.

Такав случај је био код пацијенткиње М.Б., 1975. годиште, по занимању домаћице, код које су из обе трудноће рођене бебе са тешким синдромима. Прва трудноћа је била редовно контролисана у Дому Здравља, Бачка Паланка. Трудница је до шест недеља узимала Обедиал таблете и Еритромицин капсуле. Први порођај је наступио спонтано, вагиналним путем у 39 недељи гестације, 1996 године у Клиничком центру, Клиници за Гинекологију и акушерство у Новом Саду. Предњачила је главица плода, став је био уздужни, потиљачна презентација; порођај је протекао без епизиотомије а плодова вода на рођењу је била бистра. Рођено је живо женско дете, телесне маса на рођењу 2700 грама и дужине 48 цм, Абгар скор 8/8, које је одмах проплакао али је аспирирано и дат је кисеоник на маску те је предато педијатру. Након 10 минута се постелица спонтано одлублила али је била дефектна. Приступи се мануелној ревизији материчне дупље и меких порођајних путева. Осам сати након порођаја, пацијенткиња крвари светлијом крви. Премешта се у порођајну салу. Урађена је поновна ревизија меких порођајних путева и ушивен је расцеп грлића материце са десне стране. Укупни губитак крви у току порођаја је био 980 гр. Већ при првом клиничком прегледу су уочени параметри за Langdon-Down syndrom (аспект лица, хипотонија, едеми, лабави кукови). У лабораторијским налазима је код новорођенчета уочена умерена полицитемија, тромбоцитопенија, леукоцитоза и хипербилирубинемија индиректног типа. У даљем клиничком току упадљив холосистолни шум над прекордијумом. Ради даљег испитивања дете се премешта на Одељење генетике, Института за здравствену заштиту деце и омладине, Нови Сад на коме борави 23 дана и бива отпуштено са дијагнозама: Syndrom - Langdon Down, Dysmaturus, Kephalthemathoma parietalis lateris sinistri, Hyperbilirubinemia, VCC Canalis A-V communis, Sepsis. По договору са социјалним радником дете се премешта у стационарну установу Ко-

левка у Суботици, где је исход био леталан. Дат је генетски савет, да се у случају следеће трудноће, родитељи обавезно јаве у медицинско генетско саветовалиште, уз препоручену рану амниоцентезу.

Наредне године су спроведена испитивања код брачног пара. Урађени су кариотипи. Кариотип пацијенткиње: 46, XX- женски без особености а супруга 46 XY, inv 9.

Годину дана касније пацијенткиња поново остаје трудна и подвргава се генетском и вирусолошком испитивању. Рађена је рана амниоцентеза и добијен је фетални кариотип (амнион 11 метафаза): 46, XX inv 9 (p12;q13). Трудноћа је била компликована "прехладом" мајке у трећем месецу а анемијом у осмом и деветом месецу трудноће, када је била укључена антианемична терапија.

Други порођај 1998. на Клиници за Гинекологију и акушерство у Новом Саду је наступио у термину, вагиналним путем, уз индукцију у трајању од 1 сата и прокидање водењака. Предњачила је главица плода, став уздужни, потиљачна презентација, порођај је протекао без епизиотомије. Постелица, плодови овојци, без особености и плодова вода је била бистра. Рођено је женско дете тежине 2990 гр и дужине 49цм, Абгар скор 8/9, уписано у ризико регистар. Дете је пребачено у дечију болницу на одељење за новорођенчад, узраста пет дана, стигмираног изгледа. Спроведено је клиничко лабораторијско испитивање.

Завршна дијагноза је обухватала: Status post haemorrhagiam intracranialis. Vitium cordis congenita. Hypotonia. Stigmata corporis. Дете се отпушта уредног клиничког налаза са заказаним прегледима код дечијег генетичара, неонатолога и кардиолога.

У узрасту од 22 месеца, дете је прегледано од стране дечијег ендокринолога, којом приликом је постављена дијагноза: Prader-Willi-Labhart Syndrom. Laxitas generalisata. У узрасту од 22 месеца, има 13 кг и 84 цм. Обим главе 48 цм. Присутна минор-малформациона стигмата.

По процени психолога развој је успорен и одговара узрасту од 18 месеци.

У прилог дијагнози говоре: гранична гојазност, весело расположење, хипотонија (млитавост), темпер тантрум (ћудљивост), успорен психомоторни развој, мање шаке и стопала (акромикрија), страбизам (лево око конвергира унутра), смањен бифронтални дијаметар (улегнут предњи слепоочни део).

Кариотип је нормалан: 46, XX (није нађена делеција хромозома 15). Нема литературних података који би повезивали аденовирусну инфекцију мајке крајем трудноће и Prader-Willi-Labhart Syndrom код детета. ОЛИГОТЕСТ (скрининг на метаболичке аномалије) је нормалан. Код оца постоји аберација на деветом хромозому. Прво дете је имало Down синдром. У породици нема дијабетеса.

У прилог слабијег везивног ткива (колагена + еластина) говоре: плавкасте беоњаче, кефалхематом при рођењу, хипереластичност лигамената, склоност интра-кранијалној хеморагији при порођају. Стање је присутно и код мајке (има обилне менструације).

Закључак од стране дечијег ендокринолога: Prader-Willi-Labhart Syndrom носи ризик за дијабетес, смањену интелектуалну капацитативност. Laxitas generalisata, генерална глинцавост, носи бројне ризике који се могу контролисати.

ДИСКУСИЈА

Узроци настанка аномалија, синдрома су углавном непознати. Истраживања у етиологији хромозомских аномалија и нераздвајања, ломова хромозома нису у појединостима познати а крећу се у оквиру деловања хемијских агенаса, ренгенског зрачења, вирусних инфекција и имунолошких збивања.

Пренатална дијагностика феталних аномалија и синдрома се данас спроводи у врхунским установама, добро опремљеним лабораторијама уз примену биохемијских параметара (alfafetoprotein, "free" beta HCG...), ултрасонографију, примену доплера и инвазивних метода, као што су биопсија хорионских чупица, амниоцентезе и кордоцентезе.

Syndrom - Langdon Down је клинички лако препознатљив. Фацијални аспект, ниже постављен умбиликус и хипотонија препознатљиви су у раном узрасту. Због косих очију и менталне ретардације, раније су карактерисани као "монголоидна идиотија". Присутне су *Brushfieldove* мрље ириса и многе минор-малформације. У контакту су обично симатични и топли.

Животни век је скраћен због придружених аномалија каридјалног и уринарног система (који имају најкомпликованији ембрионални развој), гојазности и чешће појаве леукоза и *Alzheimerove* болести. Имају три, уместо два хромозома 21 (нон-дисјункција) (6, 7, 8, 9).

Prader-Willi-Labhart Syndrom је клинички лако препознатљив.

Само из мнемоничких разлога, овакво дете се описује као "ВЕСЕЛИ ДЕБЕЛИ ИМБЕЦИЛ":

- имају насмешен израз лица (чему доприноси конвергентни страбизам и бадем очи) и ведри су по природи, али у случају осујећења намера (посебно уноса хране) показују *temper tantrum* (ћудљивост);

- имају огроман апетит и развијају изразиту пириформну гојазност (која се често компликује инсулин-независним дијабетесом) тако да им тело и глава личе на крушке, чему доприноси и смањени бифронтални дијаметар (узано чело); акромикрија (мале шаке доприносе мануелној неспретности, а мала стопала поремећају статике, тако да ходају на широкој онови-паткаст ход);

- низак IQ.

Други назив 3X синдром подразумева:

Hipotonia

Мајка осети покрете плода после 4,5 месеца трудноће, а у раном узрасту дете има изразиту хипотонију ("floppy infant").

Hipotencia

Постепено се примећује ментална заосталост (низак IQ који искључује похађање школе или дозво-

љава похађање специјалне школе); олигосимптоматске форме представљају смешљиви, гојазни понављачи).

Hipogonadizam

У раном узрасту манифестује се ретенцијом тестиса, а пубертет је одложен.

Клиничка слика говори да је ледиран централни нервни систем, посебно *hipotalamus* (*ponderostat + gonadostat + mentalna performansa*).

Дефинитивно је установљено да се ради о делецији хромозома 15 наслеђеног од оца или да су оба хромозома са мутираним геном наслеђена од једног родитеља (*uniparentalna disomia*).

Уколико се иста делеција јави на хромозоми-ма које је дете добила од мајке, јавља се други, клинички потпуно различит, *Angelman* синдром.

Мнемонички: PRADER фонетски личи на *father*, а *AngelMA*n асоцира на мајку (MA) и њену анђеоску бригу.

Због гојазности и дијабетеса њихов животни век је скраћен.

Терапија се односи на лечење гојазности и корекције постојећих малформација.

Прогноза је лоша, ако се дозволи да се екстремно угоје, везани су за кревет и умиру од кардиореспираторне инсуфицијенције.

Превенција за оба синдрома се састоје у спровођењу генетских испитивања, раној амниоцентези а у случају постављања дијагнозе у прекидању трудноће (10, 11, 12).

ЗАКЉУЧАК

Врло је ретко да се у истом породичном стаблу појаве два синдрома, један за другим, који носе тешку менталну ретардацију и имају лошу прогнозу.

Појава генетских синдрома у оквиру једне породице говори пре за наслеђену, него мутацију *de novo*.

Приказ случаја упућује на потребу генетских испитивања пре трудноће и у самој трудноћи што раније, како би се спречило рађање деце са синдромима који носе тешку менталну ретардацију и имају лошу прогнозу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reynolds TM: Down's syndrome screening: a controversial test, with more controversy to come! *J Clin Pathol.* 53(12), 2000: 893-8.
2. Sagot P: Controversy: systemic amniocentesis for women 38 years and more? Is it not premature to no longer accept performing amniocentesis on a patient age 38 years or more? *Gynecol Obstet Fertil.* 28(10), 2000: 769-71.
3. Gardiner K, Davisson M: The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol.* 1(2), 2000: REVIEWS0002.
4. Eiholzer U, Bachmann S, l'Allemand D: Is there growth hormone deficiency in prader-willi Syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome. *Horm-Res* 53 Suppl 3, 2000: 44-52.
5. Schmelting H, Gillessen-Kaesbach G, Schulte-Mattler U, Burchard S, Horneff: Prader-Labhart-Willi syndrome in infants.

- Klin Padiatr. 214 (2),2002: 51-3.
6. Kobayashi N, Komiyama A: Down's syndrome. Ryoikibetsu-Shokogun-Shirizu, (32), 2000: 279-81.
 7. Cheffins T, Chan A, Haan EA, Ranieri E, Ryall RG, Keane RJ, Byron-Scott R, Scott H, Gjerde EM, Nguyen AM, Ford JH, Sykes S: The impact of maternal serum screening on the birth prevalence of Down's syndrome and the use of amniocentesis and chorionic villus sampling in South Australia. BJOG, 107 (12), 2000: 1453-9.
 8. Onda T, Tanaka T, Yoshida K et al: Triple marker screening for trisomy 21, trisomy 18 and open neural tube defects in singleton pregnancies of native Japanese pregnant women. J Obstet Gynaecol Res. 26 (6), 2000: 441-7.
 9. Poon LL, Leung TN, Lau TK, Lo YM: Prenatal detection of fetal Down's syndrome from maternal plasma. Lancet 356 (9244), 2000: 1819-20.
 10. Wallace AM, Hunter I, Galloway P, Greene SA, Donaldson MD: Obesity in the Prader-Labhart-Willi syndrome is not due to leptin deficiency but is accentuated by hypogonadism in male patients. Clin Endocrinol (Oxf) 51(6), 1999: 816-7.
 11. Eiholzer U, l'Allemand D: Growth hormone normalises height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. Horm-Res 53 (4), 2000: 185-92.
 12. Schulze A, Mogensen H, Hamborg-Petersen B, Græm N, Ostergaard JR, Brøndum-Nielsen K. Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. Acta Pæd Scand 2001 (in press).