

Down syndroom

Samenvatting n.a.v. referaat

Samenwerking: AVG-opleiding en opleiding Klinische genetica Erasmus MC

Epidemiologie

Voorkomen 1/732 levend geboren. Vanaf AD 10 weken eindigt 31% in spontane abortus

Etiologie

Bij het 'Down syndroom' is meestal sprake van een trisomie van chromosoom 21. Echter, er kan ook sprake zijn van een mozaïek of een translocatie waarbij chromosoom 21 is betrokken. Trisomie 21 kan preconceptioneel ontstaan door non-disjunctie bij vorming van de gameten tijdens meiose I of meiose II. In dit geval is meestal sprake van een volledige trisomie 21. Non-disjunctie kan echter ook postzygotisch plaatsvinden tijdens de mitose waardoor een mozaïek trisomie 21 ontstaat.

Er bestaat een grotere kans op trisomie 21 bij hogere leeftijd van de ouders of een abnormaal recombinatiepatroon. Mogelijk bestaat bij sommige mensen een verhoogd risico op een abnormaal recombinatiepatroon door erfelijke predispositie. Bij oudere leeftijd verandert het recombinatiepatroon echter ook, waarschijnlijk door afbraak van componenten van de recombinatiemachinerie.

Herhalingsrisico non disjunctie trisomie 21 [1-3]

Voor ouders van een kind met trisomie 21 geldt over het algemeen een laag herhalingsrisico (zie tabel hieronder) tenzij sprake is van een kiemcelmozaïcisme. Hiervan is waarschijnlijk sprake bij 1/200-1/600 paren die één kind met Down syndroom hebben gehad. Bij ongeveer 40% van de echtparen die twee of meer kinderen met Down syndroom hebben gehad is sprake van kiemcelmozaïcisme

	Zelfde trisomie	Andere chromosoomafwijking
trisomie 21, mat leeftijd <30 jr	8,2%	2,5% ~1%
trisomie 21, mat leeftijd >30 jr	2,1%	2,3%
alle levende trisomieën	2,4%	1,7%
niet levensvatbare trisomie	1,8%	
Na ≥ 2 Down risico	10-20%	

Herhalingsrisico translocatiedragers

Herhalingsrisico ligt ook hoog voor ouders waarvan één translocatiedrager is waarbij chromosoom 21 is betrokken. Empirisch risico op een kind met Down syndroom ligt hierbij meestal rond de 10%.

Genotype - Fenotype correlatie [4, 5]

- Mozaïcisme: Betere overleving, minder congenitale hartziekte
- Partiële trisomie 21: Afhankelijk van grootte en mogelijk betrokken chromosoom 21 gedeelte ernstig of minder ernstig fenotype

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

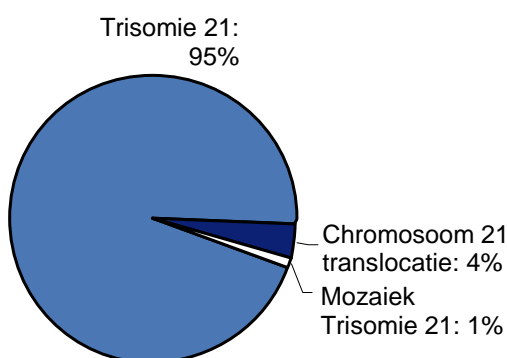
Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

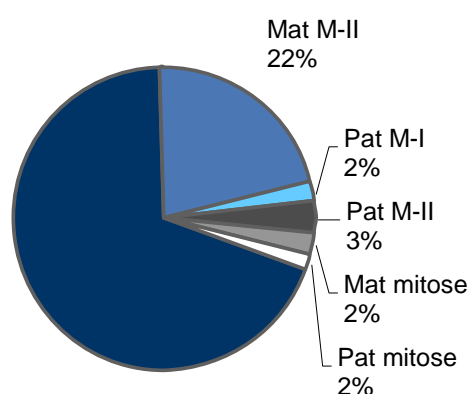
Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

- Voor individuele patiënten met trisomie 21: niet goed mogelijk op dit moment om op basis van genotype het te verwachten fenotype te voorspellen. De belangrijkste hypothese over het fenotype van patiënten met Down syndroom is de 'gene-dose hypothese': specifieke veranderingen in 'gene-dosage' zorgen voor specifieke fenotypische veranderingen. Op basis van moleculair genetische analyse van personen met partiële trisomie 21 (1989-1993) werd de Down syndrome critical region 21q21-21q22.3 gedefinieerd.
- Recent twee grotere series: Beide concluderen dat naast de DSCR ook andere regio's op chromosoom 21 een rol spelen. Uiteraard beïnvloedt variatie op chromosoom 21 en overige genetische achtergrond ook het fenotype

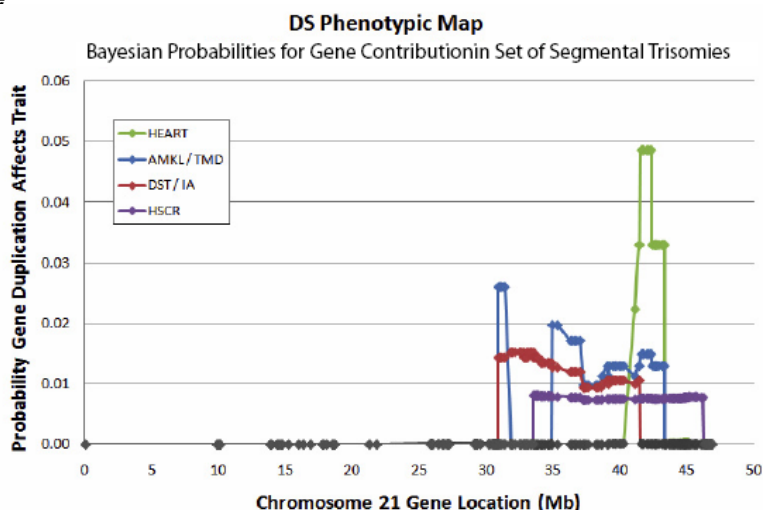
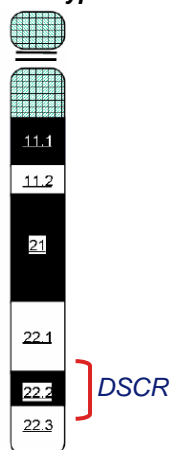
Verskillende oorzaken voor Down syndroom



Trisomie 21 vaak ontstaan door nondisjunctie aan maternale zijde



Genotype - Fenotype correlatie



Klinische kenmerken

Dysmorphieën Down syndroom [6]

- Algemeen:
 - Hypotonie 80%

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

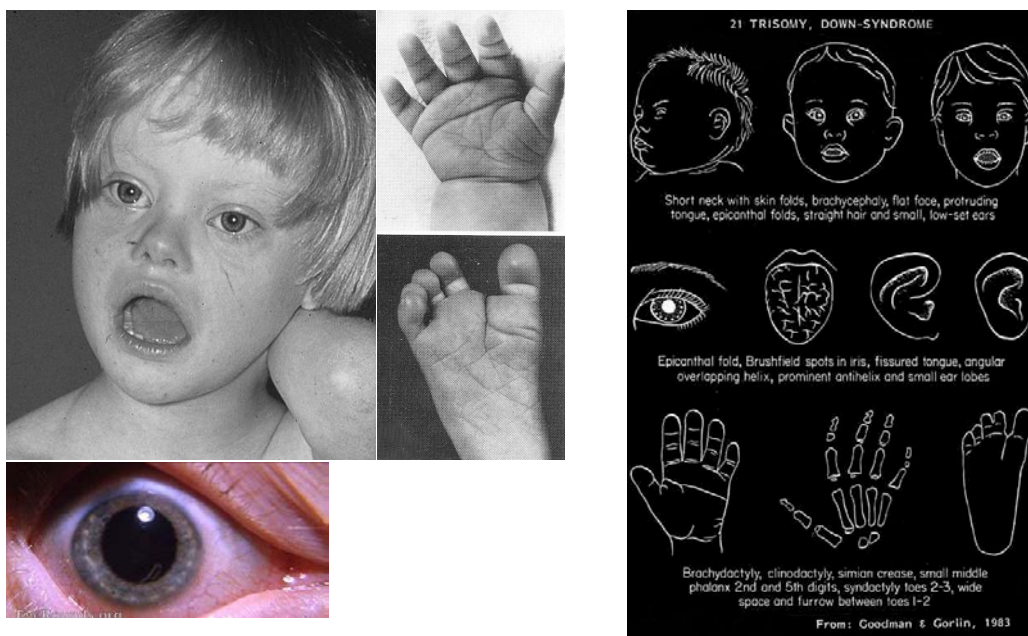
Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

- Hyperlaxiteit 80%
- Schedel:
 - Brachycephalie met vlak occiput
 - Vlak aangezicht 90%
- Ogen:
 - Upslant 80%
- Oren:
 - Dysmorfe oren 60%
- Handen en voeten:
 - Simian crease 45%
 - Sandal gap en vertical crease 50%

'Down syndroom' is echter soms moeilijker te herkennen door verschillen in etniciteit of leeftijd.



Gezondheidsproblemen bij Down syndroom

Cardiaal [7-10]

Kinderen: Congenitale hartafwijkingen komt bij 43%-58% voor. Het betreft vooral septumdefecten: AVSD, VSD en ASD.. Bij meisjes en het negroïde ras komen hartafwijkingen vaker voor, bij hispanics minder. Bij kinderen met DS zijn de resultaten van (vroeg) operatieve correctie van AVSD goed. De eerstejaars mortaliteit is aanmerkelijk gedaald door de verbeterde vroeg diagnostisering, verbeterde resultaten van de hartoperaties en verbeterde klinische zorg eromheen. Kinderen met aangeboren hartafwijkingen moeten op zo vroeg mogelijke leeftijd geopereerd worden, hun overlevingskansen zijn minstens zo groot als bij kinderen zonder DS.

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

Volwassenen: Bij onbehandelde congenitale defecten bestaat er het risico op het Syndroom van Eisenmenger. Daarbij hebben personen met Downsyndroom een verhoogde kans op het ontwikkelen van een mitralisprolaps (incidentie 57%) en een aortaregurgitatie (incidentie 10%). Dit laatste komt voor onafhankelijk van een (opgeheven) congenitale hartafwijking in het verleden.

Gastro-enterologie [7, 8, 11]

Kinderen: aangeboren maag- en darmafwijkingen komen vaker voor bij kinderen met Downsyndroom (4-10%), het betreft oesophagusatresie, tracheo-oesophageale fistels, pylorus stenose, duodenum stenose, web of atresie, ziekte van Hirschsprung, anus stenose en atresie. Ook komt er vaker obstipatie voor.

Volwassenen: Bij volwassenen met Downsyndroom wordt meer gastro-oesophageale reflux beschreven met aspiratiepneumonieën tot gevolg. Zij hebben meer hernia's (hitaal, ventraal, postoperatief, inguinaal). Ook obstipatie komt vaker voor ten gevolge van hypotonie en sedentaire leefstijl. Bij maagklachten dient men een H. Pylori-infectie te overwegen.

Coeliakie (kinderen en volwassenen): De prevalentie van coeliakie bij kinderen met DS is 5-8%. Dit is ruim tien keer hoger dan in de totale bevolking. 20% van de kinderen met DS en coeliakie heeft geen symptomen ervan (silent coeliac disease). Het kan zich op alle leeftijden manifesteren, ook op latere leeftijd. Screening kan door bepaling van het HLA-DQ2 en HLA-DQ8. Indien deze screening negatief is, kan verder onderzoek gestaakt worden. Indien dit onderzoek niet verricht is of indien de uitslag positief is, is bepaling van totaal IgA en IgA tTGA noodzakelijk. Dit dient 2 jaarlijks herhaalt te worden en voor het eerst bepaald worden na 6 maanden glutenintake (vaak vanaf 2^e levensjaar). Bij klinische verdenking of optreden van andere auto-immuunziekten is opnieuw diagnostiek geïndiceerd.

Pulmonologie: [7-9]

Kinderen: Respiratoire problemen zijn verantwoordelijk voor grootste deel van de morbiditeit en ziekenhuisopnames. Downsyndroom specifieke luchtwegafwijkingen zijn tracheolaryngomalacie, longhypoplasie en subpleurale cysten. Recurrent wheeze komt vaker voor bij kinderen met Downsyndroom (tot 36%). Dit is ten gevolge van RSV-infecties, een afwijkende afweer en/of onderliggende longafwijkingen.

Volwassenen: Ouderen met Downsyndroom vertonen meer (aspiratie)pneumonieën.

Immuunsysteem [7-9]

Kinderen en volwassenen: Er is sprake van afwijkingen van alle aspecten van het immuunsysteem: immunoglobulines, specifieke antistof spiegels, T, B en NK cellen, cytokine productie, fagocytose en chemotaxis. Voor de verminderde immunorespons zijn verschillende verklaringen. Het gen voor superoxide dismutase ligt op chromosoom 21, daardoor is er nauwelijks/geen superoxide, waardoor intracellulaire killing in fagocyten is verminderd. Dit leidt tot verminderde afweer tegen gram positieve bacteriën. De lagere IgG en IgA spiegels worden toegeschreven aan verminderde speekselproductie. De verminderde trilhaarfunctie lijkt verworven, door de frequente infecties. Routinematig screenen op immunologische laboratoriumafwijkingen is niet zinvol.

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

Het is bekend dat infecties vaker voorkomen en vaker een ernstiger beloop hebben bij mensen met Downsyndroom vergeleken met de normale populatie. Behandeling van de infecties is als in de algemene bevolking. Verdere aanvullende diagnostiek naar een afweerstoornis wordt geadviseerd bij een ongewone klinische presentatie die past bij het vermoeden van een afweerstoornis. Dit is vergelijkbaar als in de algemene bevolking. Vaccinaties worden gegeven conform het Rijksvaccinatieprogramma, inclusief hepatitis B. Het verhoogde risico op Hepatitis B hangt behalve met het immuunrespons ook samen met gedrag (hygiëne, lichamelijk contact) en verblijf in grootschalige instellingen. Sinds 2008 is Hepatitis B vaccinatie voor kinderen met DS opgenomen in het Rijksvaccinatie programma, daarvoor vond Hepatitis B vaccinatie van kinderen met DS plaats via huisarts/kinderarts. Diverse auto-immuunziekten worden vaker gezien bij Downsyndroom: hypothyreoïdie, JIA, DMI, alopecia areata en coeliakie.

Hematologie en maligniteiten [7-9, 12, 13]

Kinderen: Leukemie - Kinderen met DS hebben een verhoogd risico op leukemie (AML en ALL). De leukemie bij DS verschilt van de sporadische ALL/AML die voorkomen bij kinderen zonder DS. Vlak na de geboorte is er 5-10% kans op Transient Leukemoid Reaction, er is dan sprake van transiente leukemie (TL). Dit is een preleukemische cloon, afkomstig uit lever, omdat de foetale bloedaanmaak nog niet in het beenmerg plaats vindt. Het is een voorbijgaande reactie maar er is wel 10% kans op ernstige complicaties (hydrops foetalis, leverfalen, hartfalen). Daarnaast ontwikkelt 20% van de kinderen met DS en TL, later als nog een echte AML. Het is nog onbekend of behandeling van TL progressie naar AML kan voorkomen. De diagnose leukemie wordt bij kinderen met DS vaak in een later stadium gesteld, de prognose is beter indien diagnose voor het 2e jaar is gesteld. De reactie op is therapie wel goed, kinderen met DS zijn gevoeliger voor de behandeling maar ook voor bijwerkingen.

Volwassenen: Incidentie van leukemie bij volwassenen met DS is vergelijkbaar met de algemene bevolking. Risico op solide tumoren ligt in alle leeftijdsgroepen met DS lager t.o.v. de algemene bevolking. Controle testis is jaarlijks aangeraden vanwege 5-voudige kans op testiscarcinoom. Controle van borstkanker en darmkanker wordt geadviseerd conform de screening van de algemene populatie. Borstkanker lijkt wel minder voor te komen bij personen met DS.

Endocrinologie [7-9, 14]

Kinderen en volwassenen: Zowel congenitale hypothyreoïdie als verworven hypo- en hyperthyreoïdie komen vaker voor bij DS. Een subklinische hypothyreoïdie komt ook vaker voor. Behandeling hiervan is van vele factoren afhankelijk (leeftijd, hoogte van TSH en eventuele aanwezigheid van anti-TPO). De kans op hypothyreoïdie neemt toe met de leeftijd tot 20-40%. Hyperthyreoïdie komt bij 2.5% voor. Van belang is om bij personen met DS jaarlijks hun schildklier te vervolgen.

Kinderen met DS hebben een afwijkend groeipatroon. Voor hen zijn specifieke referentie groeidiagrammen voor lengte, gewicht en hoofdomtrek. Nederlandse kinderen met DS zijn meer dan 2SD kleiner dan normale kinderen. Boven de 10 jaar is het gewicht > P90 van normale kinderen.

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

Overgewicht en obesitas komen meer voor bij personen met DS, hiervoor is dan ook extra aandacht nodig op kinder- en volwassenleeftijd.

Ook is er een verhoogde kans op diabetes mellitus (DM). Op DMI is er een 4.2x verhoogde kans. Het verhoogde risico op overgewicht/obesitas, geeft een verhoogd risico op DMII. Behandeling van DM is conform de behandeling van de algemene bevolking.

Puberteitsontwikkeling, menstruatiecyclus en fertiliteit [7, 8, 15]

Kinderen en volwassenen: De puberteitsgroeispurt bij kinderen met DS lijkt eerder op te treden, maar velen kennen geen complete puberteitsontwikkeling tot stadium V volgens Tanner. Er is weinig informatie over de epidemiologie van de menstruele cyclus bij meisjes met DS. De menarche leeftijd lijkt in overeenstemming met te zijn met de algemene bevolking, gemiddelde leeftijd is 12.6 jaar. Er zijn geen aanwijzingen dat de menstruatiecycli significant afwijkend zijn, in lengte en bloedverlies, tenzij onder invloed van externe factoren (anti-epileptica, anti-psychotica, schildklierproblematiek)

Vrouwen met DS zijn vruchtbaar. Er lijkt sprake van een normaal ovulatoir patroon. Mannen zijn vaak infertiel. Vrouwen met DS komen mogelijk wat eerder in de menopauze. De gemiddelde leeftijd van de menopauze vrouwen met DS is vastgesteld op 44-46jaar.

Neurologie [7, 8, 16]

Kinderen: Bij 6-8% van de kinderen met DS komt epilepsie voor. Het syndroom van West de trias knik in ontwikkeling, salaamkrampen en hypsaritmie op EEG, is de meest voorkomende vorm van epilepsie op de kinderleeftijd. Zo spoedig mogelijk dient behandeling hiervan plaats te vinden. Bij kinderen met DS komen vaker arterieel ischemische herseninfarcten voor dan in de algemene bevolking. Bekende risicofactoren hiervoor zijn de congenitale hartafwijkingen en het MoyaMoya syndroom.

Volwassenen: Bij volwassen met DS komt vaak myoclonische eplepsie voor ("late-onset myoclonic epilepsy in Down Syndrome (= LOMEDS)"/ "senile myoclonic epilepsy in Down syndrome"). Dit is geassocieerd met het begin en progressie van Alzheimer-achtige veranderingen (degeneratie) in de hersenen.

Gedragsproblemen en psychiatrie [7, 8, 17, 18]

Kinderen: Kinderen met DS vertonen meer externaliserende gedragsproblemen, zoals impulsiviteit, koppigheid, overmatig aandacht vragen, concentratieproblemen, aandachtstekort problemen, spraak- en taalproblemen en oppositioneel gedrag. Bij hen komen vaker psychiatrische diagnoses voor (18-23%). Meest voorkomende psychiatrische diagnoses zijn: autisme spectrum stoornis (5-10%), ADHD (6-8%) en Gilles de la Tourette (1.2%). Vaak is het niveau van functioneren bij kinderen met DS en autisme lager.

Volwassenen: Bij volwassenen zie je bij het ouder worden de externaliserende gedragsproblemen plaats maken voor internaliserende gedragsproblemen. Bij hen zie je meer depressies en obsessieve-compulsieve stoornissen. Bij het ouder worden ontwikkelen veel volwassenen met DS dementie, meestal Alzheimer. De gemiddelde levensverwachting bij DS is 60 jaar. Alzheimer dementie komt bij DS op jongere leeftijd voor (m.u.v. de gevallen waarbij het extra chromosoom 21 van de vader afkomstig is en de mozaic vorm). Het APP (amyloid precursor protein) locus bevindt zich op chromosoom 21. Neuropathologische afwijkingen (depositie van amyloidogenic Abeta peptide ="plaques") worden al gezien in het

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

2e decade (5e decade bij algemene populatie). Vanaf 38 jaar kunnen symptomen van Alzheimer worden gezien. De gemiddelde leeftijd bij diagnose is 51-54 jaar. De diagnose is vaak moeilijk te stellen, vooral bij een forse mate van verstandelijke beperking. DSDS is een ontwikkelde observatieschaal om dementie bij Down te diagnosticeren.

KNO problematiek [7, 8]

Kinderen en volwassenen: Gehoorproblemen komen veel voor (>6jaar 40-90%) bij DS. Vaak is er sprake van conductief gehoorverlies door OME, recidiverende en chronische otitis media, nauwe gehoorgangen, cerumenimpactie en aangeboren afwijkingen aan het gehoororgaan. Perceptief verlies en gemengd verlies komen ook geregeld voor (5-32% van de kinderen met DS en gehoorproblemen). Screening op gehoor: tot 5 jaar jaarlijks, tot 18 jaar 2-jaarlijks en daarna 3 jaarlijks. Bij verdenking op gehoorproblemen wordt laagdrempelig diagnostiek geadviseerd. Gehoorverlies neemt toe met de leeftijd en komt uiteindelijk bij 60% voor. Bij DS komt frequent het obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) voor (57-100% van de kinderen met DS). Door hulpverleners wordt het nog weinig herkend. Het wordt o.a. veroorzaakt door hun macroglossie, hypotonie, vaak forse tonsillen en adenoïden en overgewicht/obesitas. Indien de tonsillen en adenoïden een groot deel van de oorzaak zijn, is een tonsillectomie en adenoïdectomie geïndiceerd. Behandeling met CPAP en chirurgische interventies zijn nog onvoldoende onderzocht bij DS.

Oogheelkundige afwijkingen [7, 8, 19]

Kinderen en volwassenen: Oogafwijkingen komen veel voor bij DS. Congenitaal cataract komt bij 4-37% van de kinderen met DS voor. Vroege screening (binnen 2 maanden postpartum) is noodzakelijk en operatieve correctie is nodig voor een zo optimaal resultaat. Bij DS is er frequent sprake van verlaagde gezichtsscherpte en verlaagde contractgevoeligheid (86-100%). Zij kunnen minder goed accommoderen (50-90%) en hebben frequent refractieafwijkingen (bij 40-90%). Overige afwijkingen die frequent voorkomen zijn strabismus, nystagmus, cataract, blepharitis, verstopte ductus lacrimatus, keratoconus en glaucoom. Regelmatig dienen er preventieve controles (zie healthwatch) en laagdrempelig diagnostiek naar oogafwijkingen en visusproblemen te worden verricht.

Tandheelkunde [7, 8]

Kinderen en volwassenen: Bijna alle mensen met DS hebben tandheelkundige afwijkingen. 60% heeft 1 of meer agenesieën in het blijvende gebit. Oligodontie (afwezigheid van 6 elementen of meer) komt bij 11% van de Nederlandse DS populatie voor. Gingivitis en paradontale problemen komen vaker voor bij DS. Van de kinderen met DS heeft 42-67% bruxisme. Goede tandheelkundige controles en zorg zijn noodzakelijk vanaf een jonge leeftijd.

Orthopedie [7, 8, 20, 21]

Kinderen en volwassenen: Ongeveer 25-30% van de mensen met DS heeft een orthopedische afwijking die behandeld moet worden. De meest voorkomende orthopedische afwijkingen bij mensen met DS zijn vooral gelokaliseerd in de voeten en knieën. Daarnaast, minder frequent, in heupen en wervelkolom.

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

Door hyperlaxiteit en hypotonie komen standsafwijkingen tussen de voetbotjes vaker voor. Een abnormale beweeglijkheid van het patello-femoraal gewricht komt bij kinderen met DS regelmatig (30%) voor. Luxatie of een te luxeren patella komt bij 4-8% voor en instabiliteit bij 20%. Ernstige luxatie van de patella kan zonder klachten zijn, maar er is wel gevaar voor beschadiging van de knie. Bij functieverlies en bij ernstige luxatie is een operatie geïndiceerd. Oplopend met de leeftijd hebben 8-30% van de mensen met DS afwijkingen aan de heupen. Bij de meeste kinderen zijn de klinische verschijnselen van (sub)luxatie van de heup pas in een laat stadium zichtbaar. Het verdient daarom de overweging om iedere 2 jaar een bekkenfoto te maken tussen de 4 en 14 jaar.

Atlanto-axiale instabiliteit (AAI) komt bij 13-20% van de kinderen met DS voor en is meestal asymptomatisch. Slechts 1-3 % heeft (acuut of chronisch) neurologische afwijkingen door beklemming en beschadiging van het ruggenmerg. Een röntgenfoto heeft geen voorspellende waarde voor het optreden van beschadiging, waardoor het geen zin heeft om een röntgenfoto als screening te gebruiken. Geadviseerd wordt om jaarlijks neurologisch onderzoek te doen. Indien er eenmaal atlantoaxiale instabiliteit (C1-C2) is vastgesteld moet jaarlijks neurologisch onderzoek en halfjaarlijks radiologisch onderzoek plaatsvinden. Bij aanwijzingen voor myelumcompressie is chirurgische interventie (C1-C2-spondylodese) geïndiceerd. Bij intuberen dient men erop bedacht te zijn dat hyperextensie of hyperflexie van de nek schade aan het ruggenmerg kan veroorzaken.

Dermatologie [7, 8]

Kinderen en volwassenen: Bepaalde huid- en haarafwijkingen komen vaker voor bij mensen met DS vooral vanaf de puberteit. Het gaat hier met name om alopecia areata, papulopustuleuze erupties, "rode wangen" en nagelafwijkingen. De vesiculopustuleuze eruptie bij transiente myeloproliferatieve aandoening bij neonaten komt (hoewel zelden) vaker voor bij kinderen met DS. Alopecia areata heeft een hogere prevalentie bij DS in vergelijking met de algemene populatie. Ook is de associatie met andere autoimmuunziekten groter en lijkt het zich vaker te ontwikkelen tot een alopecia totalis of alopecia universalis. Een folliculair gebonden papulopustuleuze eruptie komt frequent voor bij mensen met DS, vanaf de tienerleeftijd tot en met de volwassenheid.

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

Healthwatch kinderen met Downsyndroom [7, 22, 23]	
Atlantoaxiale instabiliteit	Jaarlijks neurologisch onderzoek, cave narcose/intubatie en trauma
Afwijkingen voet, knie patellaluxatie en heup,	Regelmatige controles door kinderarts, kinderfysio en/of ergotherapeut
Coeliakie	> 2 jaar*: HLA-DQ2 en –DQ8 indien negatief stop screening. Indien positief of niet verricht: IgA en IgA tTGA 1x per 2 jaar * onder de 2 jaar is optioneel, minimaal 6 mnd gluten intake
Gebit	Controle i.v.m. verlate tandontwikkeling, mondhygiëne en standafwijkingen: -Tandarts: halfjaarlijks controle - Röntgendiagnostiek: 6, 9, 12, 15 en 18 jaar - Orthodontist: 6 jaar - Beoordeling of expansie van de sutuur van het palatum noodzakelijk is: 8 jaar
Gehoor	KNO arts: 0-5 jaar: 1x per jaar; > 5 jaar: 1x per 2 jaar Gehoortest: 0-5 jaar: 2x per jaar; > 5 jaar: 1x per jaar
Genetisch onderzoek	0-3 mnd mn gericht op erfelijkheid
Groei (lengte en gewicht)	1x per jaar, groeicurve DS, cave overgewicht en groeiachterstand tot 15 mnd ook hoofdmtrek
Hartafwijking	0-4 wkn hartecho
Heupluxatie	4-14 jaar: 1x per 2 jaar X-bekken
Huid	Veel voorkomende huidproblemen zijn alopecia en eczeem, vooral bij pubers folliculitis
Obstipatie	Aandacht voor defecatie en zindelijkheid, laagdrempelig behandelen met laxantia
OSAS	Jaarlijks uitvragen, op basis van anamnese verwijzen voor eventuele kno-problematiek en zn polysomnografie
Schildklierstoornis	> 1 jaar: 1x per jaar TSH, vrij T4 evt anti-TPO
Testiscarcinoom	Jaarlijks palpatie van 15-40 jaar
Vaccinaties	Volgens rijksvaccinatie programma (incl hep B)
Visus	0-2 mnd: controle cataract (oogarts) 12-14 mnd: controle oogbewegingen, strabismus, amblyopie, refractie en nystagmus (orthoptist) 3 jaar: idem als 12-14 mnd + visus en accommodatie 4 en 6 jaar: idem als bij 3 jaar > 6 jaar: iedere 4 a 5 jaar refractie, cataract, visus en keratoconus
Urinewegen	Optioneel: Echo nieren en blaas en zn jaarlijks herhalen

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

Het advies is om kinderen met DS beneden de 1 jaar te verwijzen naar een kinderfysiotherapeut voor de motorische ontwikkeling en naar een logopedist voor de ontwikkeling van de mondmotoriek en communicatie.

Verdere aandachtspunten zijn:

- Gedragsproblemen: autisme spectrum stoornis en ADHD
- GORZ,
- Luchtweginfecties
- Epilepsie
- Diabetes
- Leukemie
- Transiente myeloïde leukemie (TMS)

Healthwatch volwassenen met Downsyndroom [7, 13, 19, 24-26]	
Atlantoaxiale instabiliteit	Jaarlijks neurologisch onderzoek, cave narcose/intubatie en trauma
Afwijkingen voet, knie, patella luxatie en heup	Jaarlijks algemeen onderzoek
Cervixcarcinoom	BVO: elke 5 jaar PAP smear van 30-60 jaar
Coeliakie	1x per 5 jaar indien HLA-DQ2 en –DQ8 positief
Darmcarcinoom	BVO: elke 2 jaar def inleveren van 55-75 jaar
Dementie	Bij achteruitgang functioneren onderzoek door gedragskundige*
Gebit	Tandarts: Halfjaarlijks controle. Cave paradontale problematiek en gingivitis.
Gehoer	2x per jaar otoscopie i.v.m. screening cerumenimpactie audiologisch onderzoek elke 3 jaar en op indicatie
Gewicht	Jaarlijks, op indicatie vaker. Cave overgewicht/obesitas.
Hartafwijking	Jaarlijks auscultatie hart, cave mitralisprolaps of aorta regurgitatie. Bij onbehandelde aangeboren hartafwijkingen cave Syndroom van Eisenmenger.
Huid	Veel voorkomende huidproblemen zijn alopecia en eczeem
Mammacarcinoom	BVO: elke 2 jaar mammografie van 50-75 jaar **
Obstipatie	Aandacht voor defecatie, laagdrempelig behandelen laxantia
OSAS	Jaarlijks uitvragen, op basis van anamnese verwijzen voor eventuele kno-problematiek en zn polysomnografie
Schildklierstoornis	1x per jaar TSH, vrij T4 evt anti-TPO Subklinische hypothyreodie elke 3 mnd TSH en vrij T4 Indien behandeld jaarlijks TSH en vrij T4
Testiscarcinoom	Jaarlijks palpatie van 15-40 jaar i.v.m. ↑ kans op testiscarc.
Visus	Bij 30 jaar en 45 jaar daarna elke 5 jaar, op indicatie vaker/eerder.

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

* Bij een achtergang van functioneren zijn er meerdere oorzaken mogelijk. Naast het onderzoek van de gedragskundige wordt geadviseerd om multidisciplinair te kijken en ook uitgebreid medisch onderzoek te doen. Tevens wordt geadviseerd om voor het 40^e levensjaar als uitgangsbepaling een basismeting te doen van gedragsschalen en een EEG te laten maken.[18]

** Standpunt NVAVG is om vrouwen met Downsyndroom niet te laten deelnemen aan het BVO borstkanker omdat zij een verlaagd risico hebben op die aandoening [27]

Verdere aandachtspunten zijn:

- Gedragsproblemen: autisme spectrum stoornis en ADHD
- GORZ
- Luchtweginfecties
- Epilepsie
- Diabetes
- Leukemie

Literatuurlijst

1. Sachs, E.S., et al., *Interpretation of chromosome mosaicism and discrepancies in chorionic villi studies*. Am J Med Genet, 1990. 37(2): p. 268-71.
2. Pangalos, C.G., et al., *DNA polymorphism analysis in families with recurrence of free trisomy 21*. Am J Hum Genet, 1992. 51(5): p. 1015-27.
3. McKinlay Gardner, R.J., *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*. 2003: Oxford University Press, USA.
4. Korb, J.O., et al., *The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. 106(29): p. 12031-6.
5. Shapiro, B.L., *The Down syndrome critical region*. J Neural Transm Suppl, 1999. 57: p. 41-60.
6. Jones, K.L. and D.W. Smith, *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 2006: Elsevier Saunders.
7. NVK, W.D., et al., *Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom*. 2011, TNO.
8. Cassidy, S.B. and J.E. Allanson, *Management of Genetic Syndromes*. 2010: John Wiley & Sons.
9. Vis, J.C., et al., *Down syndrome: a cardiovascular perspective*. J Intellect Disabil Res, 2009. 53(5): p. 419-25.
10. Lange, R., et al., *The presence of Down syndrome is not a risk factor in complete atrioventricular septal defect repair*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007. 134(2): p. 304-10.
11. Maag-Darm-Leverartsen, N.V.v., *Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis*. 2008, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.
12. Zwaan, C.M., et al., *Acute leukemias in children with Down syndrome*. Hematol Oncol Clin North Am, 2010. 24(1): p. 19-34.

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers

13. Patja, K., et al., *Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study*. Int J Cancer, 2006. 118(7): p. 1769-72.
14. Cremers, M.J., et al., *Growth curves of Dutch children with Down's syndrome*. J Intellect Disabil Res, 1996. 40 (Pt 5): p. 412-20.
15. Jansen, A. and J. Kingma - Thijssen, *Zoeken naar somatische verklaringen voor probleemgedrag*. 2012, CCE.
16. Smigielska-Kuzia, J., et al., *Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome*. J Child Neurol, 2009. 24(4): p. 416-20.
17. Molloy, C.A., et al., *Differences in the clinical presentation of Trisomy 21 with and without autism*. J Intellect Disabil Res, 2009. 53(2): p. 143-51.
18. Meeusen, R. and R. Dautzenberg, *Dementie in beeld*. Landelijke richtlijnen voor het vaststellen van dementie bij mensen met een verstandelijke beperking. 2005.
19. NVAVG, *Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van visuele stoornissen bij verstandelijk gehandicapten*. 1997.
20. Ali, F.E., et al., *Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome*. Int Orthop, 2006. 30(4): p. 284-9.
21. Bos, C.F.A. and P.H.T. van Zwieten, *Orthopedische afwijkingen bij het Down Syndroom*. Tijdschrift voor Kindergeneeskunde, 2003. 71(1): p. 267-271.
22. Weijerman, M.E., *De zorg voor kinderen met downsyndroom*. Huisarts & Wetenschap, 2013(56 (10)): p. 534-539.
23. Weijerman, M., C.J. Broers, and R.N. van der Plas, *Nieuwe inzichten voor de begeleiding van kinderen met het syndroom van Down*. Ned Tijdschr Geneeskd, 2013. 157(6): p. A5330.
24. NVAVG, *Screening cervixcarcinoom bij vrouwen met een verstandelijke handicap* 2003.
25. NVAVG, *Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van slechthorendheid bij verstandelijk gehandicapten* 1995.
26. Vis, J.C., et al., *Congenital heart defects are under-recognised in adult patients with Down's syndrome*. Heart, 2010. 96(18): p. 1480-4.
27. NVAVG, *Bevolkingsonderzoek op mammacarcinoom bij vrouwen met een verstandelijke handicap* 2004.

Downsyndroom

Eerste versie maart 2010

Presentatie: R. Kersseboom, M. Rispens, E. Rakers; Samenvatting: M. Rispens, E. Rakers

Update maart 2014

Presentatie: L. Berger, S. Beumer, M. Bevers; Samenvatting: S. Beumer, M. Bevers