

EVALUACIJA GENETIČKIH UZROKA MENTALNE RETARDACIJE

EVALUATION OF THE GENETIC CAUSES OF MENTAL RETARDATION

INGEBORG BARIŠIĆ, ISKRA PETKOVIĆ, SILVA HEĆIMOVIĆ*

Deskriptori: Mentalna retardacija – genetika, dijagnostika

Sažetak. Mentalna retardacija (MR) javlja se u 1–2% opće populacije, a njezini uzroci vrlo su mnogobrojni i heterogeni te uključuju genetičke i okolinske čimbenike. Napredak dijagnostičkih tehnika i mapiranje mnogih gena odgovornih za nastanak specifičnih sindroma omogućuju postavljanje dijagnoze kod dijela osoba s duševnim zaostajanjem. U ovom radu prikazane su nove dijagnostičke mogućnosti, upozoreno je na probleme koji se susreću u dijagnostičkom procesu, a ujedno su dane smjernice racionalnomu dijagnostičkom pristupu i obradi. Uspješnost postavljanja dijagnoze značajno ovisi o detaljno uzetoj obiteljskoj i osobnoj anamnezi i praćenju djece sa zaostajanjem u razvoju. Najbolji dijagnostički rezultati dobivaju se u sklopu obrade na specijaliziranim genetičkim odjelima gdje je racionalnim odabirom moguće napraviti ciljana specijalizirana ispitivanja.

Descriptors: Mental retardation – genetics, diagnosis

Summary. Causes of mental retardation that affects 1–2% of general population are numerous and heterogeneous and include genetic and environmental factors. Improvement of diagnostic techniques and progress made in mapping genes associated with specific mental retardation syndromes provide the possibility to make precise diagnosis in a proportion of mentally retarded individuals. The present study reviews the current diagnostic possibilities, highlights the problems involved in the diagnosis of mental retardation, providing practical guidelines for rational diagnostic approach and work up in individuals with mental retardation. Diagnosis is highly dependent on a detailed and comprehensive family and personal history, careful physical examination and long-term follow up of the children with developmental delay. Referral to specialised genetic units, where extensive evaluation based on rational selection of the specific investigations is possible, yields best diagnostic results.

Liječ Vjesn 2003;125:71–77

Mentalna retardacija (MR) definirana je kao stanje prisutno od djetinjstva koje se očituje razinom intelektualnog funkcioniranja (IQ) ≤ 70 –75 uz značajno ograničenje u bar dva područja adaptacijskih vještina. Adaptacijskim vještinama smatraju se one koje su nužne za prilagodbu svakodnevnomu životu. Normalno funkcioniranje uključuje socijalne vještine – komunikaciju, djelovanje u zajednici, samozbrinjavanje – sposobnost samostalnog života u vlastitome domu, funkcionalne akademske vještine (čitanje, pisanje, osnove matematike), slobodne aktivnosti i zaposlenje te samousmjerenje – zdravlje i sigurnost.¹ Internacionalna klasifikacija bolesti (ICD-10) također upućuje na to da se spoznajne, jezične, motoričke, društvene i druge vještine prilagodbe moraju uzeti u obzir prilikom određivanja razine intelektualnog oštećenja te podupire ideju dvojne dijagnoze upozoravajući na to da je MR nerijetko praćena psihičkim bolestima, pervazivnim razvojnim poremećajima, ali i fizičkim oštećenjima poput epilepsije, cerebralne paralize, oštećenja vida i sluha.^{2–5}

Donedavno je bila općeprihvaćena procjena da 2,5 do 3% opće populacije ima mentalnu retardaciju. Novija ispitivanja koja uzimaju u obzir revidiranu definiciju MR-a u kojoj je granična vrijednost IQ snižena na 70 uz obaveznu ocjenu sposobnosti prilagodbe, procjenjuju da je prevalencija od 0,3% do 2,5%, ovisno o uzetim kriterijima, testovima koji se rabe, kao i činjenici da je globalni IQ prema standardiziranim testovima u porastu.^{6–9} Prevalencija MR-a pokazuje da je riječ o važnome javnozdravstvenom problemu s dalekosežnim implikacijama za zahvaćenog pojedinca, njegovu obitelj i društvo u cjelini. MR je 10 puta češći nego cerebralna paraliza, 25 puta češći nego sljepoća ili gluhoća, 28 puta češći nego defekt neuralne

cijevi (uključujući i spinu bifidu).¹⁰ 89% mentalno retardiranih (MR) osoba ima laku mentalnu retardaciju (IQ 50–70) te su tek nešto sporije u usvajanju novih informacija i vještina. Poznato je da laki MR ima povećan rizik od ponavljanja u obiteljima.^{11,12} Smatra se da bar dio lakog MR-a pripada donjemu dijelu normalne distribucije inteligencije te da osobe koje lakše zaostaju u duševnome razvoju imaju iste spoznajne obrasce kao i osobe normalne inteligencije, samo ih dosežu sporo i na nižoj razini.¹³ Kako se dijagnoza MR-a može postaviti samo onda ako su spoznajne sposobnosti i adaptacijsko ponašanje značajno ispodprosječni, što je u ranoj dobi teško odrediti, kod djece mlađe od dvije godine bolje je uporabiti dijagnozu zaostajanja u razvoju. Time potvrđujemo postojanje deficita, no ne isključujemo da bi on mogao biti i prolaznog karaktera. Dijagnoza MR-a obično se postavi u dobi malog djeteta, odnosno uoči polaska u školu. Velik broj tako dijagnosticirane djece u odrasloj je dobi sposoban voditi samostalan život u zajednici te se po definiciji više i ne smatraju MR-om. 11% osoba s MR-om ima IQ ispod 50 te značajne smetnje u svakodnevnom funkcioniranju. Ipak, uz ranu intervenciju i razvojnu stimulaciju te prikladnu potporu i oni se mogu zadovoljavajuće uklopiti u zajednicu.

* **Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb** (doc. dr. sc. Ingeborg Barišić, dr. med.; dr. sc. Iskra Petković, znan. savjetnik, dipl. ing. biologije), **Zavod za molekularnu medicinu Instituta »Ruder Bošković«** (dr. sc. Silva Hećimović, mr. ph.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. I. Barišić, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Primljeno 25. srpnja 2001., prihvaćeno 21. siječnja 2003.

Etiologija

Premda se u velikom broju slučajeva MR ne može izliječiti, određivanje etiologije ima velik utjecaj na izbor terapijskih smjernica, prognozu te genetičko informiranje obitelji koje uključuje procjenu rizika te preventivne postupke kao što su prenatalna dijagnoza ili utvrđivanje nositelja unutar zahvaćene obitelji. Poseban naglasak treba staviti na pravodobno postavljanje dijagnoze, jer ona omogućava da se u daljem tijeku izbjegnu skupa i nepotrebna ispitivanja, a u slučaju nasljednih poremećaja, prenatalnu dijagnozu, testiranje nositelja i druge postupke kojima bi se spriječilo ponavljanje bolesti u obitelji. Točna dijagnoza zacijelo je od dobiti i za bolesnika, jer može dati jasne smjernice liječniku koji ga prati na što treba obratiti pozornost, što i kada kontrolirati, koje oblike terapije, uključujući i farmakoterapiju, primijeniti, koje komplikacije prevenirati te kakav se ishod u konačnici može očekivati. Tako već postoje preporuke o praćenju djece sa specifičnim sindromima, kao npr. Downovim sindromom, sindromom fragilnog X, Williamsovim sindromom, Prader Willi sindromom itd.

Uzroci MR-a ekstenzivno su analizirani u velikom broju ispitivanja.^{3,14-17} Mentalnu retardaciju može uzrokovati svako stanje koje oštećuje razvoj mozga prije, tijekom porođaja ili u djetinjstvu. Postotak uzroka MR-a koji se može identificirati varira u pojedinim studijama od 40 do 80%, ovisno o težini MR-a (veći je kod težih oblika MR-a), dobi bolesnika, načinu izbora i klasifikacije bolesnika te vremenu kada je studija provedena.^{7,9,15} Uzroci MR-a mogu se razvrstati u nekoliko skupina.

Genetički uzroci – uvjetuju duševno zaostajanje u oko trećine do polovine MR-a. Oko 750 genetičkih bolesti ima kao simptom MR. Kromosomske aberacije su najčešći uzrok MR (4–28%), a najzastupljeniji je Downov sindrom koji uzrokuje oko 20% svih težih MR-a.¹⁵ On-line Mendelian Inheritance in Man (OMIM) navodi oko 560 monogenih poremećaja u kojima je mentalna retardacija jedno od važnih kliničkih očitovanja.¹⁸ 16% nasljeđuje se X-vezanim putem, pa nije neobično što se MR javlja češće kod muškaraca. Tako je danas poznato više od 200 X-vezanih bolesti praćenih mentalnom retardacijom, bilo da su izolirane ili u sklopu specifičnog obrasca fizikalnih, neuroloških ili metaboličkih abnormalnosti.¹⁹⁻²¹ Najčešći uzrok X-vezanog MR-a je sindrom fragilnog X s učestalošću od 1:4000 muškaraca, odnosno 1:6000 žena. On uzrokuje 2–6% mentalne retardacije u oba spola. Prepoznatljiviji sindromi uzrokom su 3–7% slučajeva MR-a. Velik broj rijetkih monogenih stanja, uključujući i endokrinološko/metaboličke poremećaje, uzrokuje u 5–15% MR. Strukturne malformacije središnjega živčanog sustava (SŽS) imaju za posljedicu MR u 7–17% slučajeva.^{15,16}

Problemi u trudnoći – nepovoljni učinci neishranjenosti, droge, alkohola, metaboličkih bolesti majke, infekcija, lijekova koje majka uzima u trudnoći, poznati su uzroci oštećenja funkcije SŽS-a ploda. Smatra se da su teratogeni čimbenici uzrok 5–13% duševnog zaostajanja.¹⁵

Oštećenja u porođaju – komplikacije porođaja, prematuritet i niska porođajna masa smatraju se uzrokom 2–10% MR-a.^{3,15}

Oštećenja nakon porođaja mogu biti uzrokovana preboljelim infekcijama (varicela, hipravac, morbili, Hib) ako dođe do meningitisa ili meningoencefalitisa. Intoksikacije (ugljični monoksid, lijekovi, olovo, živa i dr.), utapljanje i drugi nesretni slučajevi koji dovode do hipoksije mogu ozbiljno oštetiti mozak. Smatra se da su ovi vanjski čimbenici uzrokom oko 10% teškog MR-a.⁷

Siromaštvo, kulturno/obiteljska mentalna retardacija – djeca iz siromašnih obitelji zaostaju jer su slabo hranjena, često oboljevaju, izložena su nepovoljnim čimbenicima okoline, nemaju prikladne poticaje ni obrazovanje te češće pokazuju intelek-

tualni deficit. Roditelji takve djece nerijetko su i sami intelektualno ispodprosječni, što je i uzrok pomanjkanju edukacije, zapošljavanju na poslovima niske složenosti te posljedičnom siromaštvu, što stvara uvjete da ni njihova djeca ne mogu izaći iz toga kruga. Ovaj oblik familijarnog MR-a u kojem se kombiniraju poligeni čimbenici s čimbenicima okoline, obično je na razini lakog MR-a i javlja se u 3–12% slučajeva.¹²

Uzrok 20–40% slučajeva umjerene do teške mentalne retardacije (IQ<50) ostaje zasad nepoznat.

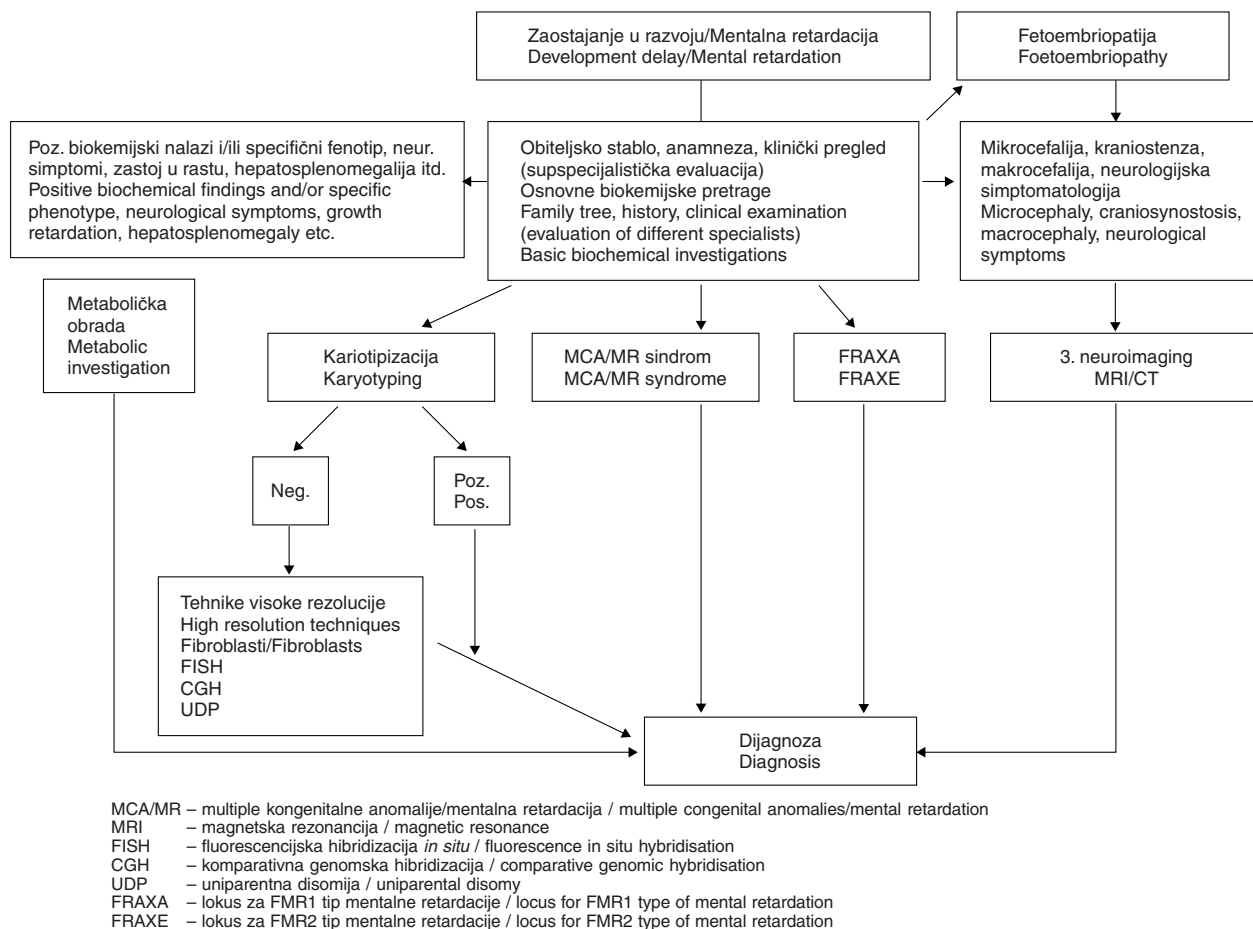
Ispitivanja uzroka mentalne retardacije doživjela su posljednjih godina velik napredak zahvaljujući razvoju dijagnostičkih tehnika te mapiranju mnogih gena odgovornih za nastanak specifičnih sindroma praćenih duševnim zaostajanjem. Budući da je etiologija MR-a složena, i dijagnostika može biti komplicirana te ako se ne provodi postupno i selektivno, može biti vrlo skupa, a dati slabe rezultate te biti izvor nepotrebnih frustracija za bolesnika i njegovu obitelj. U ovom radu prikazat ćemo osnovne smjernice racionalnog pristupa evaluaciji osoba s mentalnom retardacijom.

Dijagnoza

Prema AAMR-u proces postavljanja dijagnoze MR-a je postupan.¹ Prvo je nužno da kvalificirana osoba na temelju više standardiziranih testova inteligencije i prilagodbenih vještina objektivno procijeni intelektualni status pojedinca s obzirom na četiri dimenzije: 1. intelektualne i adaptacijske sposobnosti ponašanja; 2. psihologijsko/emocijski status; 3. okolinski status; 4. fizički/zdravstveni/etiologijski status. Prve tri dimenzije mogu se procijeniti formalnim i neformalnim testiranjem, promatranjem, razgovorom s roditeljima i drugim ključnim ljudima u ispitaničkovu životu. Potrebno je utvrditi spoznajno i adaptacijsko funkcioniranje djeteta, analizirati obitelj, dom i školske prilike te utvrditi koji cilj treba postići kod djeteta, mogućnosti koje su na raspolaganju s obzirom na dob djeteta, mjesto stanovanja i sl.²² Četvrta dimenzija – određivanje etiologije poremećaja, zahtijeva timski pristup većeg broja specijaliziranih stručnjaka. Složenost etiologije MR-a često zbunjuje liječnike pa se odlučuju na velik broj ispitivanja koja su nerijetko skupa i invazivna.²³ Stoga prevladava stajalište da evaluaciju razvojnog zaostajanja i MR-a treba povjeriti kliničkom genetičaru.¹⁶

Velik broj bolesti, pogotovo neuroloških i sindromskih poremećaja, doći će do svog punog očitovanja tek tijekom vremena. Ni roditelji u pravilu nisu spremni da odjednom prihvate dijagnostiku, dijagnozu i genetičku informaciju. Potrebno je neko vrijeme od postavljanja dijagnoze dok roditelji ne stvore realnu sliku o stanju svog djeteta, dok ne prihvate činjenično stanje i ne postignu emotivnu ravnotežu. To razdoblje prema osobnom iskustvu traje oko dvije godine. Uzevši sve navedeno u obzir, MR osobu, a pogotovu dijete sa zaostajanjem u razvoju, nužno je pratiti prije nego što se postavi dijagnoza. Praćenje djeteta u dužem razdoblju povećava za 5–20% uspješnost etiologijske dijagnoze.²⁴ Preporuča se da djecu sa zaostajanjem u razvoju klinički genetičar kontrolira 2–3 puta tijekom prve godine, a potom su potrebne godišnje kontrole do škole te svake 2. godine do adolescencije. Vrlo je korisna reevaluacija bolesnika svakih 5 godina, budući da primjena novih ili poboljšanih dijagnostičkih metoda može dovesti do postavljanja dijagnoze i nekoliko godina nakon prvog posjeta genetičaru.^{16,23}

Ne postoji jedinstveni obrazac za obradu osobe s MR-om. Pristup varira s obzirom na motivaciju bolesnikove obitelji, dostupnost kliničkoga genetičara i drugih supspecijalnosti, kao i kliničko-laboratorijskih kapaciteta i materijalnih izvora zajednice koji stoje na raspolaganju. Premda je pristup liječnika bolesniku uvijek individualan, korisno je definirati osnovne smjernice racionalne kliničke i laboratorijske evaluacije osoba s MR-om (slika 1).



Slika 1. Evaluacija genetičkih uzroka mentalne retardacije/zaostajanja u razvoju
Figure 1. Evaluation of the genetic causes of mental retardation/developmental delay

Anamneza i klinički pregled

Obrada počinje upoznavanjem s detaljima *obiteljske anamneze*. Ako je ona informativna, nastojimo utvrditi koji je obrazac nasljeđivanja (mendelski, dinamičke mutacije, nasljedni strukturni kromosomski poremećaji, multifaktorsko nasljeđivanje i dr.) najvjerojatniji. Za to je nužno analizirati obiteljsko stablo bar kroz tri generacije.

Treba ciljano pitati i za vanjske čimbenike za koje se zna da mogu nepovoljno utjecati na razvoj ploda (metaboličke bolesti majke, konzumiranje alkohola u trudnoći, infekcije, uzimanje lijekova) ili djelovati nepovoljno na djetetov razvoj nakon rođenja (npr. oštećenje u porođaju, toksične supstancije poput olova). Nužni su i detaljni perinatalni podaci (gestacijska dob kod rođenja, procjena zrelosti, tjelesna masa i dužina, opseg glave, APGAR itd.). Uz urednu prenatalnu anamnezu, a dokazanu hipoksično-ishemijsku encefalopatiju, periventrikularno krvarenje >2. stupnja, neonatalnu sepsu/meningitis ili premturitet, moći ćemo izdvojiti grupu djece koju treba intenzivno habilitirati, ali koja ne zahtijevaju dalju genetičku obradu.

Tijekom *fizikalnog pregleda* potrebno je posebno obratiti pozornost na parametre tjelesnog rasta, prisutnost dismorfčnih crta ili pridruženih anomalija. Mjerenja valja uspoređivati s onima kod prethodnih pregleda te pratiti dinamiku rasta. Važno je evaluirati građu tijela uključujući proporcije, izgled kraniofacijalnih struktura, auskultacijski nalaz na srcu i plućima, palpaciju abdomena, pregled kralježnice, dlanova i stopala, vanjskoga genitala, kože, kose i noktiju. Vjerojatnost da se postavi dijagnoza veća je ako dijete/osoba osim MR-a ima neku struk-

turnu abnormalnost i/ili uočljivu dismorfiju.²⁵ Vrlo je važan i detaljan neurološki pregled (razvojni stadij i odstupanja u neurološkom statusu) te evaluacija fenotipa ponašanja, budući da je proučavanje osoba s određenim sindromima pokazalo da imaju specifične psihopatološke, spoznajne i jezične osobitosti.^{23,26,27} Obrada bolesnika obično uključuje i supspecijalističke preglede – neuropedijatra (EEG), okulista (ispitivanje vida, pregled očne pozadine, po potrebi pregled biomikroskopom i dr.), otorinolaringologa (uključujući i ispitivanje sluha), psihologa, logopeda/defektologa, po potrebi psihijatra i ortopeda.²³ Ako se fizikalnim pregledom posumnja na prisutnost malformacija, indiciran je ultrazvučni pregled unutarnjih organa (srce, trbušni organi, središnji živčani sustav) te po potrebi dalja obrada. Prisutnost specifičnog fenotipa treba dokumentirati antropološkim mjeranjima te fotografijama, dok je specifični fenotip ponašanja najbolje registrirati videokamerom. Nužno je pregledati i druge članove obitelji. Pritom se mogu identificirati osobe s istim poremećajem ili uočiti obiteljske crte koje bi se inače mogle proglašiti specifičnom dismorfijom. Jasno odstupanje od izgleda članova obitelji nerijetko je prvo što upućuje na patologiju.

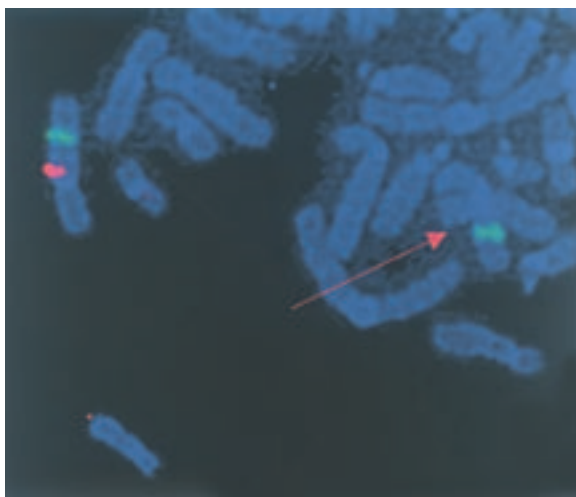
Cjelokupna obrada trebala bi dati odgovor na pitanje da li postoji pozitivna obiteljska anamneza i na koji bi oblik nasljeđivanja mogla upućivati te je li duševno zaostajanje jedini prisutni poremećaj. Često su anamneza i klinički pregled dovoljni da se postavi dijagnoza ili da se diferencijalna dijagnoza značajno suzi. Kada uz MR postoje dismorfčne crte/malformacije (multiple congenital anomalies/mental retardation – MCA/MR

sindrom) ili neka druga karakteristična odstupanja, klinički će genetičar moći na osnovi dobivenih informacija, sumirajući glavne kliničke parametre, sastaviti kraću listu mogućih dijagnoza po potrebi se konzultirajući sa specijaliziranim bazama podataka.

Dijagnostički testovi

Kromosomska analiza

Kromosomske aberacije najčešći su uzrok MR-a. Smatralo se da uzrokuju gotovo 40% teških MR-a te oko 10–15% lakih MR-a, a novije studije uočavaju da se gotovo podjednako nalaze kao uzrok blažeg i težeg MR-a.^{7,25} Stoga je kod svakog djeteta za zaostajanjem u razvoju, odnosno kod svake osobe s MR-om nužno napraviti kariotip čak i u odsutnosti jasne dismorfije.¹⁶ Naime, razvojem suvremenih citogenetičkih metoda kao što su analiza prometafaznih kromosoma gdje se visokom rezolucijom analiziraju kromosomi oprugani s 850, a katkada i s više pruga, sve se više kao uzrok mentalne retardacije nalaze mala strukturna kromosomska oštećenja koja ne moraju biti praćena uočljivom dismorfijom. Kako tehnike stalno napreduju, preporučuje se ponoviti kariotipizaciju svakih 5 godina. Dobro je revidirati rezultate prenatalne dijagnostike – rane amniocenteze ili ispitivanja korion frondoza te bolesnike kod kojih nije rađena kariotipizacija visokom rezolucijom. Ako je pri ponovnom ispitivanju rezultat kariotipizacije negativan, a fenotip i/ili obiteljska anamneza upućuju na mogući kromosomski poremećaj, treba razmotriti potrebu analize drugog tkiva (obično fibroblasti). Kultura fibroblasta posebno je indicirana u svim stanjima koja upućuju na somatski mozaicizam (asimetrije, pigmentacije). Odnedavno se molekularnim citogenetičkim metodama temeljenim na fluorescencijskoj hibridizaciji *in situ* (FISH), komparativnoj genomskoj hibridizaciji (CGH) ili ispitivanjima uniparentne disomije (UPD) značajno unaprijedila dijagnostika MR-a.²⁸ Ona može biti ciljana kada osoba ima specifični obrazac simptoma koji upućuje na određeni poremećaj kao što je to slučaj kod mikrodelecijskih sindroma (Prader Willi, Angelman, Williams, DiGeorge, Smith Magenis, Miller Dieker itd.) ili se rabe razne metode probira suptelomernih regija kojima se otkriva uzrok u još 7,4–10% težih duševnih zaostajanja (slika 2).^{29–31} Uspješnost analize



Slika 2. Metafaza nakon hibridizacije s lokus-specifičnom probom za Williamsov sindrom. Nedostatak crvenog signala na jednom od kromosoma broj 7 upućuje na deleciju gena za elastin

Figure 2. Metaphase after hybridisation with locus-specific probe for Williams syndrome. Lack of red signal on one of the chromosomes 7 indicates deletion of the elastin gene

mikrodelecijskih sindroma ovisi ponajprije o iskustvu onog tko postavlja indicaciju. Tako je u nedavnom ispitivanju nađeno da su molekularne FISH analize bile pozitivne u više od 60% bolesnika kada ih je indicirao klinički genetičar, a u 0% kada je indicaciju postavio liječnik opće prakse.²⁵ Stoga je odluka o ovim pretragama u domeni supspecijalista.¹⁶ Ipak, neke su se indicacije uvriježile u kliničkoj rutini te je u nekim slučajevima uobičajeno odmah napraviti FISH analizu (primjerice već prenatalno ili u novorođenačkom razdoblju kod konotrunkalnih srčanih anomalija radi otkrivanja mikrodelecije 22q11). Ispitivanja pokazuju da bi suptelomerni kromosomski poremećaji mogli biti drugi najčešći kromosomski uzrok MR-a iza Downova sindroma.^{28,32} Zasad se probir suptelomernih regija preporučuje uraditi ako su rutinske citogenetičke analize bile negativne, a uz mentalnu retardaciju postoje dismorfične crte i/ili malformacija i/ili neurološkijska simptomatologija.^{32,33} Ispitivanja UPD-a također bi trebala biti ciljana te orijentirana na kromosome kod kojih se najčešće nađe takav poremećaj.^{16,34} Prihvaćeno je stajalište da se kariotipizacija napravi i u slučaju postavljene dijagnoze specifične monogeneske bolesti i nekromosomskih sindroma zasad nepoznate etiologije, budući da se može otkriti aberacija koja je dovela do disrupcije genskog lokusa.

Sindrom fragilnog X

Sindrom fragilnog X (lokus FRAXA, Xq27,3) najučestaliji je nasljedni oblik mentalne retardacije. S obzirom na to da je trećina svih X-vezanih mentalnih retardacija uzrokovana sindromom fragilnog X te da 2–6% mentalno retardiranih muškaraca ima ovu bolest, njegovo pravodobno otkrivanje bitno je za obitelj s još nerazjašnjenom pojavom mentalne zaostalosti, za rizične osobe koje planiraju obitelj te za prevenciju bolesti.³⁵ Molekularna osnova bolesti u 99% slučajeva uključuje produljenje slijeda istovjetnih tripleta CGG u egzonu 1 gena FMR1 (smještenom na dugom kraku kromosoma X). U ostalih 1% osoba sa sindromom fragilnog X bolest se može javiti zbog delecije ili točkaste mutacije u genu FMR1.³⁶ Povećanje broja trinukleotida od 200 pa do nekoliko tisuća CGG-a uzrokuje nastanak bolesti (tablica 1). Postoje i osobe s manjim produljenjem slijeda (55–200 CGG) koje su klinički sasvim zdrave, ali su prenositelji bolesti. S obzirom na to da se produljenja od premutacije do pune mutacije događaju samo pri prijenosu alela s majke na potomstvo, žene prenositeljice imaju vrlo velik rizik od pojave bolesti u djece. Rizik ovog povećanja ovisi isključivo o premutacijskom broju tripleta CGG (tzv. dinamičke mutacije). Žene prenositeljice s više od 90 CGG ponavljanja imaju 100%-tni rizik od povećanja broja tripleta pri prijenosu na potomstvo. Osim mejotske nestabilnosti, pune mutacije CGG slijeda gena FMR1 pokazuju i postzigotnu mitotsku nestabilnost, odnosno u oboljelih osoba stanice različitog tkiva mogu imati drugačiji broj tripleta CGG punih mutacija (tzv. mozaicizam broja tripleta). Na ekspresiju fenotipa sindroma fragilnog X, osim duljine CGG ponavljanog slijeda, utječe i razina metilacije CpG otoka u promotorskoj regiji gena FMR1. Kao posljedica metilacije u osoba s punom mutacijom ne dolazi do prepisivanja gena pa tako ni do sinteze genskog produkta – proteina FMR1 (FMRP). Najveća razina proteina FMRP opažena je u organima na kojima su promjene uzrokovane bolešću najizrazitije (mozak i testisi), no još nije razjašnjeno na koji način nedostatak ovog proteina dovodi do duševnog zaostajanja i drugih fenotipskih značajki bolesti. Uz žene nositeljice postoje i muškarci koji imaju premutaciju. Nazvani su »normal transmitting males« – NTM, jer su zdravi i samo prenose mutaciju na svoje kćeri, koje mogu naslijediti isti ili nešto različit broj CGG tripleta i koje su također fenotipski zdrave osobe, ali posjeduju 50%-tni rizik da prenesu produljeni alel (premuta-

Tablica – Table 1. *Genotip sindroma fragilnog X / Genotype of the fragile X syndrome*

| Tip mutacije Type of mutation | Broj tripleta CGG Number of CGG triplets | Metilacija Methylation | Klinička slika/Clinical manifestations Muškarci/Males | Žene/Females |
|--|--|-------------------------------|--|--|
| Premutacija Premutation | 55–200 | ne no | zdravi* healthy | zdravi* healthy |
| Puna mutacija Full mutation | >200 | da, potpuno yes, fully | potpuno izražena complete | djelomično izražena incomplete |
| Mozaicizam broja tripleta CGG Size mosaicism | premutacije i pune mutacije, rijetko i normalni aleli premutations, full mutations, rarely normal alleles | da, djelomično yes, partly | potpuno izražena, iako mentalna retardacija može biti nešto blaža complete, although mental retardation can be somewhat milder | varijabilna, od normalne do pojave različitog stupnja mentalne retardacije variable, from normal to different degree of mental retardation |
| Metilacijski mozaicizam Methylation mosaics | >200 | da, djelomično yes, partly | potpuno izražena, iako mentalna retardacija može biti nešto blaža complete, although mental retardation can be somewhat milder | vrlo varijabilna, od normalne do pojave različitog oblika mentalne retardacije very variable, from normal to different degree of mental retardation |
| Nemetilirana puna mutacija Unmethylated full mutation | >200 | ne no | gotovo sve osobe pokazuju fenotip karakterističan za bolest, iako mentalna retardacija može biti vrlo blaga almost all individuals show characteristic disease phenotype, although mental retardation can be quite mild | vrlo varijabilna, od normalne do pojave različitog oblika mentalne retardacije very variable, from normal to different degree of mental retardation |

* U nekih muškaraca i žena s premutacijom mogu se uočiti simptomi sindroma fragilnog X; u žena s premutacijom zamijećena je prijevremena menopauza
In some men and women with premutation, symptoms of fragile X syndrome can be observed; in women with premutation premature menopause was noted

ciju ili punu mutaciju) na potomstvo. Ipak, i kod nositelja zapažena su odstupanja i u neurološkom i u psihološko/emocijskom statusu, a kod žena nositeljica i prerana insuficijencija ovarija.^{37,38} S obzirom na to da sindrom fragilnog X pokazuje vrlo varijabilan i nespecifičan fenotip, točno dijagnosticiranje bolesti moguće je jedino primjenom molekularnogenetičkih metoda. Učestalost lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata, kao i nemogućnost detekcije nositelja, razlozi su da se danas citogenetička metoda sve više napušta. Određivanje duljine slijeda tripleta CGG gena *FMR1* omogućava točno dijagnosticiranje oboljelih osoba (>200 CGG) i prenositelja bolesti (55–200 CGG). Uobičajene metode koje se pri tome rabe jesu metoda hibridizacije po Southernu ili metoda lančane reakcije polimeraze (PCR). Za razliku od metode hibridizacije po Southernu, metodom PCR se može odrediti točan broj trinukleotida CGG. Metoda je ekonomičnija, brža i jednostavnija te je posebno prikladna u rutinskim analizama bolesti, kao i u prenatalnom testiranju.^{39,40} Prenatalno genetičko testiranje sindroma fragilnog X provodi se na uzorku DNA izoliranom iz stanica korionskih resica (ne prije 12,5 tjedana trudnoće) ili stanica amnijske tekućine (16.–18. tjedna trudnoće). Saznanje da nedostatak proteina FMRP u oboljelih osoba izaziva mentalnu retardaciju, a da njegova neometana sinteza kod zdravih osoba i prenositelja bolesti osigurava zdravi fenotip, omogućilo je razvoj metode koja bi na razini proteina FMRP otkrivala osobe sa sindromom fragilnog X.⁴¹ Nedavno je pokazano da se imunohistokemijska metoda može primijeniti u dijagnosticiranju sindroma fragilnog X, ali ne može otkriti prenositelje bolesti, kao ni oboljele osobe s blažom mentalnom retardacijom, odnosno žene sa sindromom fragilnog X koje posjeduju određenu razinu FMRP. Analiza FMRP može se iskoristiti kao metoda probira rizičnih skupina te u prenatalnoj dijagnozi sindroma fragilnog X, ali ne prije 12,5 tjedana trudnoće, s obzirom na to da proces metilacije nCpG otoka promotora gena *FMR1* koji je ključan u regulaciji sinteze proteina FMRP, u ranijim tjednima trudnoće nije potpun.

DNA analiza gena *FMR1* smatra se indiciranom u svim slučajevima MR-a, budući da je kliničko očitovanje u ranoj životnoj dobi kod oba spola, a kod ženske djece i u kasnijem razvoju varijabilno i nespecifično.^{9,13} S obzirom na to da se u djece sa sindromom fragilnog X može zamijetiti općeniti ali i selektivni zastoj u razvoju, analiza DNA se preporučuje i u

djece sa zastojem govora ili usporenim razvojem motorike nepoznata uzroka. Testiranje djece sa zastojem u razvoju posebno se preporučuje ako je u obitelji već prisutna pojava mentalne retardacije. U starijoj dobi klinička preselekcija MR dječaka na temelju karakterističnih fenotipskih značajki može znatno pridonijeti povećanju stope detekcije koja može biti čak pet puta veća u usporedbi s neselekcioniranom skupinom bolesnika s MR-om.⁴²

Ako je test analize DNA negativan, može se posumnjati na rjeđi i manje specifičan FRAXE (*FMR2*) oblik mentalne retardacije.⁴³

U posljednje vrijeme sve se češće identificiraju genske mutacije odgovorne za nasljedne oblike duševnog zaostajanja, pa se može predviđjeti da će u budućnosti i njihova analiza ući u kliničku praksu.^{44,45}

Slikovni prikaz središnjega živčanog sustava

Slikovnim prikazima SŽS-a putem kompjutorizirane tomografije (CT) ili magnetne rezonancije (MRI) nerijetko se u MR osoba otkrije abnormalan nalaz. Drugo je, međutim, pitanje u kojoj se mjeri opažene promjene mogu etiološki povezati s dijagnozom MR-a. Battaglia i sur.²³ u svom su radu našli da je slikovni prikaz bio od dijagnostičke važnosti u 7,5% slučajeva MR-a. Zasad još nema većih ispitivanja o incidenciji manjih promjena na slikovnim prikazima središnjega živčanog sustava u općoj populaciji, te njihovo patogenetsko značenje nije uvijek jasno. Slikovni prikaz mozga može biti tako karakterističan da sugerira dijagnozu (npr. M. Leigh) ili može usmjeriti dalje razmišljanje o bolesniku u dijagnostičke postupke upućujući na moguću etiologiju, vrijeme nastanka oštećenja (npr. kalcifikacije) i dalji tijek bolesti (npr. statičnost procesa kod intrakranijskog krvarenja). Kod nas je praksa da se prvo napravi CT, a onda se nerijetko zbog bolje vizualizacije traži MRI. Uzrok tomu su ekonomski čimbenici. To je za djecu dvostruki rizik anestezije, a u konačnici je pristup skuplji. Za slikovni prikaz mozga MRI je u djece metoda izbora te bi u pravilu trebao biti prva pretraga. Osobito je indiciran u slučajevima kada se želi vizualizirati baza i stražnja lubanjska jama, odnos bijele i sive tvari ili mijelinizacija.^{46,47} CT je metoda izbora u slučajevima kraniosinostoze i kada se sumnja na kalcifikacije, a za ostale indikacije prednost ima MRI. Slikovni prikaz mozga indiciran

je ako postoji mikrocefalija, makrocefalija i/ili neurološki simptomatologija (npr. konvulzije, hipotonija, spasticitet) te ako je ultrazvučni pregled mozga upozorio na poremećaj u razvoju središnjega živčanog sustava. Ako nema gore navedenih simptoma, ne postoji jasna indikacija za ove pretrage kod lakog MR-a, a kod teškog MR-a potrebno je postupiti individualno. Nedavno ispitivanje u Norveškoj pokazalo je da su slikovna ispitivanja mozga bila napravljena u čak 80% slučajeva MR-a.⁹ Stvarno značenje otkrivenih promjena na SZS-u utvrdit će se na temelju longitudinalnih studija praćenja bolesnika s anomalijama/displazijom SZS-a i njihovih obitelji. Velik broj informacija očekuje se i od tehnika funkcijskog slikovnog prikaza mozga poput pozitronske emisijske tomografije (PET) i jednofotonskog emisijskog CT-a.⁴⁸

Metabolička ispitivanja

Metaboličkim se ispitivanjima koja nam danas stoje na raspolaganju zasad otkriva malen broj uzroka MR-a. Može se pretpostaviti da će usavršavanjem biokemijskih i genetičkih metoda biti u sve većem broju moguće identificirati biokemijsku podlogu MR-a. Kod MR-a neobjašnjenog uzroka indicirano je napraviti osnovne biokemijske nalaze kada uz MR nalazimo zastoj u rastu, neurološki simptome (konvulzije, ataksija, gubitak stečenih psihomotoričkih vještina, hipotonija itd.), promjene na koži (ihtioza, angiokeratom), kostima (dysostosis multiplex, točkaste kalcifikacije), oštećenje sluha i vida (katarakta), hepatosplenomegaliju, slabo oblikovano spolovilo ili fenotip koji sugerira metaboličku bolest (npr. Hurlerin fenotip). Prethodno je vrijedno imati rezultate i drugih pratruga kao što su rendgenske snimke kostiju, EMNG, VEP, ERG, EOAE, BEAP, pregled procjepnom lampom, koje mogu dodatno potvrditi kliničku sumnju da je riječ o metaboličkom poremećaju. Dio metaboličkih poremećaja uzrokuje i poznate malformacijske sindrome (npr. Smith Lemli Opitz), karakteristične nalaze (točkaste kalcifikacije u Zellwegerovu sindromu), pa je u tim slučajevima indicirana odmah ciljana obrada.

Osnovni biokemijski nalazi obuhvaćaju analize krvi (acidobazna ravnoteža, glukoza, hormoni štitnjače, mokraćna kiselina, jetreni i mišićni enzimi, amonijak, laktat, piruvat, karnitin, acil-karnitin, kolesterol, ceruloplazmin, aminokiseline) te u urinu (aminokiseline, karnitin, ketonska tijela, bakar i kod muškog dojenčeta i dr.). U slučaju odstupanja obrada se može dalje ciljano proširiti. Proširena metabolička obrada (određivanje enzima, ispitivanje likvora, biopsija mišića, kože ili živca, genske analize itd.) mora biti indicirana pozitivnim nalazom osnovnog metaboličkog probira i/ili uvjerljivom kliničkom prezentacijom. Čest nalaz nespecifičnih abnormalnosti (npr. kod organske acidurije) nerijetko vodi u skupa ispitivanja, a ne donosi dijagnozu.¹⁶ Stoga neselekcioniranu metaboličku obradu ne treba smatrati dijelom rutinske evaluacije MR-a.²³

Što nakon dijagnoze?

Interdisciplinarni pristup koji u središtu ima obitelj s MR članom počinje od postavljanja dijagnoze kod djeteta, da bi se potom okrenuo obitelji, a zatim i strukturama zajednice. Odgovarajuća intervencija mora biti temeljena na predviđanju tijeka bolesti koji počiva na točnoj dijagnozi te potrebama i mogućnostima djeteta koje su određene timskom suradnjom grupe stručnjaka raznih profila (kod nas u sklopu Povjerenstva za razvrstavanje). Ujedno se mora dati odgovor na potrebe i pitanja roditelja te omogućiti najmanje restriktivan i što više inkluzivan tip odgoja i školovanja djeteta.⁴⁹ Terapijske intervencije mogu uključivati obiteljsku terapiju, individualnu behaviorističku terapiju, grupnu terapiju, aktiviranje u drugama roditelja oboljele djece gdje se također očekuje potpora i pomoć itd. U rjeđim slučajevima moguća je terapija specifičnim dije-

tama ili lijekovima (kod metaboličkih/endokrinoloških bolesti). Nerijetko su uz MR prisutni i psihički poremećaji u obliku hiperaktivnosti i poremećaja pažnje (ADHD), opsesivno-kompulzivnih ili depresivnih stanja, što također zahtijeva simptomatsku terapiju.⁵⁰ Što se može napraviti na području prevencije? Do danas je metaboličkim probirom u velikom broju slučajeva preveniran nastanak MR-a zbog bolesti poput fenilketonurije, hipotireoze ili galaktozemije. Još veći broj slučajeva MR spriječen je izbjegavanjem Rh-imunizacije te redovitim cijepljenjem (ospice, Hib, rubeola). Opće javnozdravstvene mjere obuhvaćaju i prekonceptijsko uzimanje folne kiseline, ultrazvučni probir trudnica niskog rizika oko 20. tj. gestacije radi otkrivanja kongenitalnih malformacija, trostruki/četverostruki test za probir trudnica s rizikom od pojave defekta nerve cijevi (NTDD) i kromosopatije, a u kasnijoj dobi preventivne mjere za sprečavanje nesreća kod djece, uklanjanje olova iz okoline, i dr.⁵¹⁻⁵³ Osim ovih općih mjera provode se i preventivne akcije u rizičnim obiteljima. Genetičko savjetovanje te prenatalna dijagnoza kod starijih trudnica, u obiteljima u kojima se nasljeđuju strukturne promjene kromosoma ili genski poremećaji, te u slučajevima nepovoljnog tijeka trudnoće (otkrivanje malformacija, oligohidramniji, polihidramniji, zastoj u rastu itd.) zacijelo pridonose prevenciji MR-a. Nova istraživanja koja uključuju proučavanja razvoja i funkcije živčanog sustava, fetalnu terapiju te mogućnosti genske terapije, otvaraju nove putove buduće prevencije MR-a ispravljanjem poremećaja nastalih genetičkim utjecajima.⁵⁴

Rad je izrađen u sklopu tehnološkoga razvojno-istraživačkog projekta (program TEST) Ministarstva znanosti i tehnologije (TP-01/072-01): »Molekularna citogenetika u dijagnostici mentalne retardacije«.

LITERATURA

1. American Association on Mental Retardation. Mental retardation: Definition, classification, and systems of supports. Washington, D. C.: American Association on Mental Retardation, 1992
2. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. Clinical descriptions and guidelines. Geneva: WHO, 1993
3. Fernell E. Aetiological factors and prevalence of severe mental retardation in children in a Swedish municipality: the possible role of consanguinity. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:608-11.
4. Szymanski L, King B. Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with mental retardation and comorbid mental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:5S-31S.
5. Kraijer D. Review of adaptive behavior studies in mentally retarded persons with autism/pervasive developmental disorder. *J Autism Dev Disord* 2000;30:39-47.
6. Department of Education. The sixteenth annual report to Congress on the implementation of the individuals with disabilities education act. Washington, D. C.: U. S. Government Printing Office, 1994.
7. Gillberg C. Practitioner review: Physical investigations in mental retardation. *J Child Psychol Psychiatr* 1997;38:889-897.
8. Roeyvel N, Zielhuis GA, Gabreëls F. The prevalence of mental retardation: a critical review of recent literature. *Developmental Medicine & Child Neurology* 1997;39:125-32.
9. Strømme P, Hagberg G. Aetiology in severe and mild mental retardation: a population-based study of Norwegian children. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000;42:76-86.
10. Batshaw ML. Mental retardation. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:507-21.
11. Crow YJ, Tolmie JL. Recurrence risks in mental retardation. *J Med Genet* 1998;35:177-82.
12. Rutter M, Simonoff E, Plomin R. Genetic influences on mild mental retardation: concepts, findings and research implications. *J Biosoc Sci* 1996;28:509-26.
13. Simonoff E, Bolton P, Rutter M. Mental retardation: Genetic findings, clinical implications and research agenda. *J Child Psychol Psychiatr* 1996;37:259-280.
14. State MW, King BH, Dykens E. Mental retardation: a review of the past 10 years. Part II. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1664-71
15. Mattilainen R, Airaksinen E, Mononen T, Launiala K, Kääriäinen R. A population-based study on the causes of mild and severe mental retardation. *Acta Paediatr* 1995;84:261-6

16. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D i sur. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. Am J Med Genet 1997;72:468–77.
17. Cans C, Wihelm L, Baille MF, du Mazaubrun C, Grandjean H, Rumeau-Rouquette C. Aetiological findings and associated factors in children with severe mental retardation. Developmental Medicine and Child Neurology 1999;41:233–239.
18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
19. Partington M, Mowat D, Einfeld S, Tong B, Turner G. Genes on the X chromosome are important in undiagnosed mental retardation. Am J Med Genet 2000;92:57–61.
20. Chiurazzi P, Hamel BCJ, Neri G. XLMR genes: update 2000. Eur J Hum Genet 2001;9:71–8.
21. <http://homepages.go.com/~xlmr/home.html>
22. Sattler JM. Assessment of Children 3rd Edition. San Diego: Jerome M Sattler, Publisher, Inc, 1992.
23. Battaglia A, Bianchini E, Carey JC. Diagnostic yield of the comprehensive assessment of developmental delay/mental retardation in an institute of child neuropsychiatry. Am J Med Genet 1999;82:60–6
24. Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, Abrahamowicz M. Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. J Pediatr 2000;136:593–8.
25. Hunter AG. Outcome of the routine assessment of patients with mental retardation in a genetics clinic. Am J Med Genet 2000;90:60–8.
26. Livet MO, Monela A, Philip N, Chabrol B, Mancini J. Clinical approach to mental retardation of genetic origin. Rev Neurol 1999;155:593–5.
27. Dykens E. Introduction to the special issue on behavioral phenotypes. Am J Ment Retardation 2001;106:1–3.
28. Kirchoff M, Rose H, Duno M, Gerdes T, Lundsteen C. Screening of dysmorphic and mentally retarded subjects with high resolution comparative genomic hybridization. Eur J Hum Genet 2002;10:65
29. Knight SJ, Flint JA. Perfect endings: a review of subtelomeric probes and their use in clinical diagnosis. J Med Genet 2000;37:401–9.
30. Rosenberg MJ, Vaske D, Killoran CE i sur. Detection of chromosomal aberrations by a whole-genome microsatellite screen. Am J Hum Genet 2000;66:419–427.
31. Colleaux L, Rio M, Heuertz S i sur. A novel automated strategy for screening cryptic telomeric rearrangements in children with idiopathic mental retardation. Eur J Hum Genet 2001;9:319–327.
32. Agostini C. Chromosomal rearrangements and mental retardation. Ped Research 2000;47:429.
33. Petković I, Barišić I. Application of fluorescence in situ hybridization (FISH) in clinical genetics. Paediatr Croat 2001;45:175–178.
34. Mannens M, Alders M. Genomic imprinting: concept and clinical consequences. Am Med 1999;1:4–11.
35. Ligutić I, Brečević L, Marković N, Grgić T. Mentalna retardacija i X fragilno mjesto. Arhiv ZMD 1987;31:361–369.
36. Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A i sur. Variation of CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: resolution of the Sherman paradox. Cell 1991;67:1047–58.
37. Sherman SL. Premature ovarian failure in the fragile X syndrome. Am J Med Genet. 2000;97:189–94.
38. Hagerman PJ, Greco CM, Tassone F, Chudley A, Del Bigio MR, Jacquemont S, Leehey M, Hagerman RJ. Neuronal intranuclear inclusions in a new cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X carriers. Eur J Hum Genet 2002;10:(Suppl 1):63
39. Hečimović S, Barišić I, Muller A i sur. Expand Long PCR for fragile X mutation detection. Clin Genet 1997; 52:147–54
40. Hečimović S, Vlašić S, Barišić I, Marković D, Čulić V, Pavelić K. A simple and rapid analysis of triplet repeat diseases by Expand Long PCR. Clin Chem and Lab Med 2001;39:1259–1262
41. Geç J. The FMR2 gene, FRAXE and non-specific X-linked mental retardation: clinical and molecular aspects. Ann Hum Genet 2000;64:95–106.
42. Hečimović S, Barišić I, Pavelić K. DNA analysis of the fragile X syndrome in an at risk pediatric population in Croatia: simple clinical preselection criteria can considerably improve the cost-effectiveness of fragile X screening studies. Hum Hered 1998;48:256–265.
43. Willemssen R, Oostra BA. FMRP detection assay for the diagnosis of the fragile X syndrome. Am J Med Genet. 2000;97:183–8.
44. Molinari F, Rio M, Munnich A, Colleaux L. Mutation in neurotrophin is responsible for autosomal recessive non-specific mental retardation. Eur J Hum Genet 2002;10: Suppl(1):64
45. Schwartz CE, Hahn KA, Salomons GS i sur. Mutations in the creatine transporter gene (SLC6A8) in Xq28 cause X-linked mental retardation: the important role of creatine metabolism in brain function. Eur J Hum Genet 2002;10: Suppl(1):64
46. Hagemann G, Redecker C, Witte OW. Kortikale Dysgenesien. Aktuelle Klassifikation, kernspintomographische Diagnostik und klinische Übersicht. Nervenarzt 2000;616–628.
47. Whiting S, Duchowny M. Clinical spectrum of cortical dysplasia in childhood; diagnosis and treatment issues. J Child Neurol 1999;12:759–71
48. Deb S. Structural neuroimaging in learning disability. Br J Psychiatr 1997; 171:417–419.
49. Walsh KK, Kastner TA. Quality of health care for people with developmental disabilities: the challenge of managed care. Ment Retard 1999;37:1–15.
50. Santosh PJ, Baird G. Psychopharmacotherapy in children and adults with intellectual disability. Lancet 1999;354(9174):233–42.
51. Barišić I, Clementi M, Häusler M, Gjergja R, Kern J, Stoll C. Evaluation of prenatal ultrasound diagnosis of fetal abdominal wall defects by 19 European registries. Ultrasound in Obstet and Gynecol 2001;18:309–317.
52. Garne E, Häusler M, Barišić I, Gjergja R, Stoll C, Clementi M. Congenital diaphragmatic hernia: evaluation of prenatal diagnosis in 20 European regions. Ultrasound Obstet Gynecol 2002;19:329–33
53. Häusler MC, Berghold A, Barišić I, Clementi M, Stoll C and EURO-SCAN Study Group. Prenatal ultrasonographic diagnosis of gastrointestinal obstruction: Results from 18 European congenital anomaly registries. Prenatal Diagn 2002;22:616–623
54. Ye X, Mitchell M, Newman K, Batshaw ML. Prospects for prenatal gene therapy in disorders causing mental retardation. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2001;7:65–72.

RENALNA DISLIPIDEMIJA U BOLESNIKA NA KRONIČNOJ HEMODIJALIZI

RENAL DYSLIPIDEMIA IN PATIENTS ON CHRONIC HAEMODIALYSIS

VEDRAN KOVAČIĆ, MILENKA ŠAIN, VALENTINA VUKMAN*

Deskriptori: Hiperlipidemija – etiologija; Bubrežno zatajenje, kronično – komplikacije; Trigliceridi – u krvi; Bubrežna dijaliza

Sažetak. Važnu ulogu u razvoju ateroskleroze u bolesnika na kroničnoj hemodijalizi (BKHD) imaju lipidni poremećaji u krvi. Ti bolesnici imaju obrazac lipida u krvi čije su osobine povišenje triglicerida i sniženje HDL-kolesterola. Fenotip poremećaja lipida u uremičnih bolesnika uglavnom je tip IV po Fredricksonu (oko 30%), a manji dio otpada na IIA i na IIB. Oko 9% lipidnih poremećaja uremičara otpada na izolirano povišenje Lp(a). Glavni uzrok hipertrigliceridemije u BKHD je smanjen metabolizam VLDL-kolesterola zbog inhibicije lipoproteinske lipaze. Također postoje aterogene promjene u sastavu lipoproteina, osobito su aterogene promjene LDL-čestice. Liječenje renalne dislipidemije treba biti odlučno, i to na početku bubrež-

* Dom zdravlja Trogir, Centar za turističku i domicilnu hemodijalizu (Vedran Kovačić, dr. med.; Milenka Šain, dr. med.; Valentina Vukman, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. V. Kovačić, Dom zdravlja Trogir, Centar za turističku i domicilnu hemodijalizu, 21220 Trogir
Primljeno 17. svibnja 2001., prihvaćeno 26. rujna 2002.