

Een update van de multidisciplinaire richtlijn voor de medische begeleiding van kinderen met Downsyndroom

December 2011

Werkgroep Downsyndroom
Sectie EAA van de NVK
aangevuld met leden van de
NVAVG en AJN

Kernredactie

Drs. R. Borstlap¹, kinderarts n.p.

Drs. H.B.M. van Gameren-Oosterom², arts

Dr. C. Lincke³, kinderarts EAA

Drs. M.E. Weijerman⁴, kinderarts

Drs. H. van Wieringen⁵, kinderarts EAA

Dr. J.P. van Wouwe², kinderarts EAA

¹ Stichting Downsyndroom, Meppel, tot 01-10-2009

² TNO, Leiden

³ Maasland ziekenhuis, Rotterdam

⁴ Rijnland ziekenhuis, Leiderdorp

⁵ St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

TNO, Leiden

Met medewerking van:
Stichting Downsyndroom, Meppel
MEE Midden Holland, Gouda

TNO innovation
for life

Inhoudsopgave

Inleiding	4
Verantwoording	5
Overzicht contactmomenten en screeningen	8
Onderdeel A – Begeleiding	9
A.1 Diagnostiek, voorlichting en eerste gesprek	9
A.1.1 Prenatale voorlichting.....	9
A.1.2 De diagnose na de geboorte.....	10
A.1.3 Het meedelen van de diagnose	12
A.1.4 De begeleiding aansluitend aan het eerste gesprek	13
A.2 Ontwikkeling	16
A.2.1 Algemene ontwikkeling	16
A.2.2 Early Intervention	17
A.2.3 Fysiotherapie	18
A.2.4 Logopedie	21
A.2.5 Zindelijkheid.....	24
A.3 Gedragsproblemen en psychiatrie	26
A.4 Kindermishandeling	29
A.5 Coördinatie van zorg	32
Onderdeel B – Medische aandachtspunten, kindergeneeskunde	34
B.1 Gastro-enterologie	34
B.1.1 Algemene gastro-enterologie	34
B.1.2 Coeliakie.....	35
B.2 Cardiologie	37
B.3 Pulmonologie	39
B.4 Immuniteit	40
B.4.1 Immuunsysteem – (patho)fysiologie	40
B.4.2 Vaccinaties	40
B.4.3 Aan het immuunsysteem gerelateerde ziektebeelden	41
B.5 Hematologische afwijkingen	43
B.6 Endocrinologie	44
B.6.1 Schildklierziekten	44
B.6.2 Diabetes Mellitus	46
B.7 Groei	48
B.8 Seksualiteit, voorlichting en anticonceptie	51
B.8.1 Puberteitsontwikkeling en voorlichting.....	51
B.8.2 Anticonceptie.....	52

Onderdeel C – Medische aandachtspunten, andere specialismen	54
C.1 Gezichtsscherpte en oogheekundige afwijkingen.....	54
C.2 Keel-, neus- en oorheekunde	58
C.2.1 Gehoorscreening	58
C.2.2 Middenoordrainage voor OME.....	60
C.2.3 Obstructief slaap apneu syndroom	62
C.3 Tandheekunde	64
C.3.1 Afwijkingen van het aangezicht en de mondmusculatuur	64
C.3.2 Afwijkingen aan de tanden en vertraagde eruptie.....	66
C.3.3 Gebitsverzorging.....	67
C.3.4 Bruxisme	69
C.4 Neurologie	71
C.5 Orthopedie.....	74
C.5.1 Afwijkingen aan de voet, knie en heup	74
C.5.2 Afwijkingen aan de wervelkolom	76
C.5.3 Arthropathie	78
C.6 Dermatologie	79
C.7 Urologie	83
Onderdeel D – Bijlagen.....	84
D.1 Uiterlijke kenmerken, korte informatie over DS en ontwikkelingsmijlpalen	84
D.2 Early Intervention.....	89
D.3 Groeidiagrammen	92
D.4 Samenstelling kernredactie, werkgroep, auteurs en adviseurs.....	100
D.5 Afkortingen	102
D.6 Literatuurlijst.....	104

Inleiding

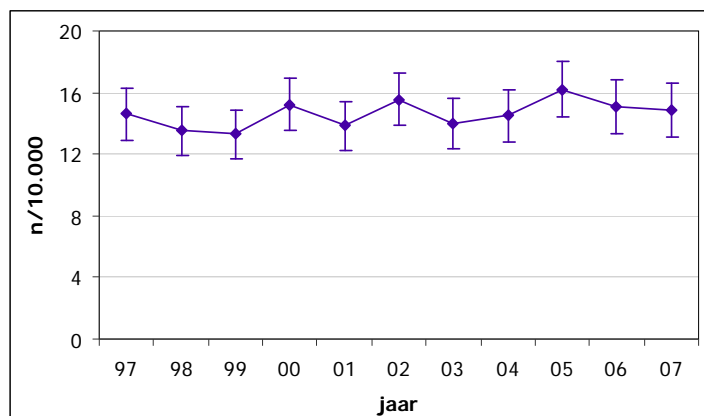
J.P. van Wouwe, H.B.M. van Gameren-Oosterom, M.E. Weijerman

Downsyndroom (DS) is de meest herkende chromosomale aandoening. Alle kenmerken bij DS worden veroorzaakt door trisomie (van een deel) van chromosoom 21. Kinderen met DS hebben een verstandelijke handicap en een vertraagde algemene ontwikkeling, zowel cognitief als motorisch. Daarnaast hebben ze bijkomende aandoeningen, zoals aangeboren hartafwijkingen, keel-, neus- en oorproblemen, en voedingsproblemen. Bij ieder kind kunnen andere aandoeningen op de voorgrond staan, die de gezondheid bepalen. Kinderen met DS hebben specifieke ondersteuning en begeleiding nodig om zo goed mogelijk op te groeien.¹

Het exacte aantal kinderen met DS dat in Nederland geboren wordt is niet bekend. Schattingen lopen uiteen van 220-322 per jaar; 11,0-16,1 per 10.000 geboren.²⁻⁵ Deze getallen zijn gebaseerd op verschillende registraties, periodes en berekeningen. Over de periode 1997-2007 lijkt het aantal geboorten van kinderen met DS stabiel (zie figuur 1).²

Voor de begeleiding van kinderen en hun ouders is in 1998 een leidraad ontwikkeld door de werkgroep DS van de Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen (SEAA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) onder redactie van dhr. R. Borstlap. De hierbij gepresenteerde vernieuwing van deze leidraad heeft tot doel handvatten te bieden voor een optimale (para)medische begeleiding door de kinderarts en andere betrokken hulpverleners. Tijdige opsporing en behandeling van bijkomende medische aandoeningen, het faciliteren van een goede cognitieve en motore ontwikkeling en het begeleiden naar een actieve participatie in de maatschappij zijn de belangrijkste aspecten hierbij. De kinderarts werkt samen met andere medische en paramedische specialisten, zorgverleners in de Jeugdgezondheidszorg (JGZ), artsen voor verstandelijke gehandicapten (AVG), sociaal pedagogische zorgverleners van MEE en de ouderorganisatie Stichting Downsyndroom (SDS).

De werkgroep DS van de SEAA bestaat uit kinderartsen en vertegenwoordigers van de SDS, AJN, NVAVG en MEE. Onder leiding van de kernredactie heeft deze werkgroep de vernieuwde tekst van de leidraad vastgesteld. Zij werd hierbij ondersteund en begeleid door een arts-onderzoeker, mw. H.B.M. van Gameren-Oosterom, en een documentalist van TNO, mw. L.-M. Ouweland. In bijlage D.4 zijn de leden van de kernredactie, de werkgroep, de auteurs en adviseurs vermeld. In het kader van de werkzaamheden heeft TNO te Leiden vijf werkconferenties georganiseerd: een voorbereidende op 27 november 2008, en vier vervolgbijeenkomsten 18 juni en 25 november 2009, 10 februari en 30 juni 2010.



Figuur 1: Trend van de prevalentie van DS in Nederland (kinderen met DS per 10.000 levendgeborenen). (Bron: Mohangoo et al, 2009²)

Verantwoording

J.P. van Wouwe, M.E. Weijerman

Werkwijze

Bestaande (internationale) richtlijnen voor kinderen met DS blijken niet ontwikkeld volgens de methode van evidence-based richtlijnontwikkeling (EBRO) (CBO 2007). De basis voor de hier gepresenteerde vernieuwing van de leidraad is een samenvatting van het beschikbare bewijs in de wetenschappelijke literatuur. Op basis daarvan zijn de nieuwe aanbevelingen geformuleerd voor de praktijk. In deze richtlijn wordt uitgegaan van levend geboren kinderen met DS; de prenatale zorg blijft buiten beschouwing. Bij de ontwikkeling van de richtlijn is rekening gehouden met het patiëntenperspectief. Het eindproduct bestaat uit een hoofdtekst en een samenvatting. Tevens is een boek voor ouders verschenen, met de globale informatie uit de richtlijn.⁶

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Het is primair een richtlijn voor kinderartsen. Daarnaast zijn de aanbevelingen ook gericht op alle andere zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met DS:

- ♦ Artsen voor verstandelijk gehandicapten
- ♦ Audiologen
- ♦ Cardiologen
- ♦ Dermatologen
- ♦ Ergotherapeuten
- ♦ Fysiotherapeuten
- ♦ Gynaecologen
- ♦ Huisartsen
- ♦ JGZ-team
- ♦ Klinisch genetici
- ♦ KNO-artsen
- ♦ Logopedisten
- ♦ Mondhygiënist
- ♦ Neurologen
- ♦ Oogartsen
- ♦ Orthodontisten
- ♦ Orthopeden
- ♦ Orthoptisten
- ♦ Pedagogen
- ♦ Psychiaters
- ♦ Psychologen
- ♦ Revalidatieartsen
- ♦ Tandartsen
- ♦ Urologen
- ♦ Verloskundigen

Werkwijze kernredactie en adviesgroep

In de eerste kernredactievergadering zijn de belangrijkste punten voor vernieuwing besproken. Gedurende de visitaties door de NVK van de afdelingen kindergeneeskunde is het gebruik van de leidraad van 1998 standaard getoetst. Knelpunten zijn daarbij niet gerapporteerd; de afgelopen jaren hebben zich geen praktische problemen voorgedaan bij het toepassen van de aanbevelingen zoals in de leidraad van 1998 genoemd.

Bij de eerste kernredactievergadering zijn de kerndoelen van de nieuwe richtlijn in concept vastgesteld. Deze zijn schriftelijk voorgelegd aan de adviesgroepleden. Naar aanleiding van de commentaren heeft bijstelling plaatsgevonden en zijn de uitgangsvragen definitief vastgesteld. De conceptteksten van de vernieuwde richtlijn zijn opgesteld in nauwe samenwerking met deskundigen uit verschillende specialismen als adviseurs. De commentaren zijn verwerkt en over details heeft nog nader overleg plaatsgevonden met enkele experts. Ten slotte is de definitieve tekst opgesteld en voorgelegd aan de leden van de werkgroep DS in een commentaarroude.

Wetenschappelijke bewijsvoering

De kernredactie heeft, met hulp van de informatiespecialist van TNO literatuur gezocht bij de vastgestelde kerndoelen. De literatuursearch richtte zich op de periode 1999 tot en met 2009 en resulteerde in een lijst met 1555 geselecteerde referenties. Aan deze lijst zijn met behulp van de sneeuwbal methode artikelen toegevoegd. De selectie is per kerndoel uitgesplitst door op de geschikte trefwoorden artikelen te zoeken. Per kerndoel zijn één of meerdere uitgangsvragen opgesteld. Per uitgangsvraag zijn de abstracts door de auteurs beoordeeld op relevantie voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens beoordeeld op hun methodologische kwaliteit volgens EBRO-CBO. Artikelen van matige of slechte kwaliteit werden uitgesloten. De literatuur is samengevat in een conclusie.

Commentaarfase, autorisatie en publicatie

De conceptrichtlijn wordt ter commentariëring voorgelegd aan het bestuur van de SEAA van de NVK. De richtlijn wordt geplaatst op de website van de SEAA van de NVK. Het boek voor ouders met de informatie uit de richtlijn is september 2010 verschenen bij Artsen voor Kinderen.⁶

Implementatie

In verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn. Daarbij werd expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Hierbij valt bijvoorbeeld te denken aan de multidisciplinaire samenstelling van de kernredactie en de werkgroep DS. Op deze manier is een richtlijn ontwikkeld die antwoord geeft op vragen die in het veld leven.

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op het 'gemiddelde kind met DS', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in bepaalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

Financiering

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is financiering verkregen van ZorgOnderzoek Nederland Medische Wetenschappen (ZonMw projectnummer 150020031). De registratie Downsyndroom binnen het Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde (NSCK) is van 2003 tot 2008 gefinancierd door de Stichting Liberty en Stichting Artsen voor Kinderen, en vanaf 2008 door Stichting Kinderen Kankervrij en Stichting Sophia BV.

Herziening

De landelijke regie voor de implementatie en borging van het traject richtlijnen ligt bij de sectie EAA van de NVK. In principe heeft de richtlijn een geldigheidsduur van vijf jaar. Uiterlijk in 2016 wordt bepaald of actualisering noodzakelijk is. De geldigheid van deze richtlijn verloopt eerder indien resultaten uit wetenschappelijk onderzoek of nieuwe ontwikkelingen een eerdere aanpassing vereisen.

Leeswijzer

De richtlijn bestaat uit een hoofdtekst en een samenvatting. De hoofdtekst bevat naast inleiding en verantwoording, uiteenzettingen per onderwerp waarin de huidige kennis en daaruit voortvloeiende aanbevelingen staan vermeld. In de bijlagen vindt u naast achtergrondinformatie, overzichten van de gebruikte afkortingen en literatuur. De samenvatting bevat een korte introductie per onderwerp en alle aanbevelingen voor de dagelijkse praktijk.

De richtlijn valt uiteen in drie onderdelen: A – Begeleiding en sociale aspecten, B – Medische aandachtspunten binnen de kindergeneeskunde, en C – Medische aandachtspunten binnen andere specialismen. Daarnaast is een overzicht gegeven van de contactmomenten en screeningen. Bij de vaststelling van onder deel A heeft de ouderorganisatie Stichting Downsyndroom (SDS) een belangrijke rol gespeeld.

Overzicht contactmomenten en screeningen

H.B.M. van Gameren-Oosterom, J.P. van Wouwe, M.E. Weijerman

Overzicht van de aanbevolen minimale frequentie van contactmomenten. De contactmomenten op indicatie zijn hierin niet weergegeven.

Zorgverlener	Leeftijd	Frequentie	Opmerkingen
Kinderarts	0-18 jaar	1x per jaar	Coördinatie van zorg voor DS
Downteam/poli*	0-10 jaar >10 jaar	1x per jaar 1x per 2 jaar	
KNO-arts	0-5 jaar >5 jaar	1-2x per jaar 1-2x per 2 jaar	Inclusief gehoorscreening
Oogarts	0-2 maanden	Eenmalig	
Orthoptist	0-6 jaar >6 jaar	Bij 1, 3, 4 en 6 jaar ledere 4 à 5 jaar	
Tandarts	0-18 jaar	2x per jaar	Bij 6, 9, 12 en 15 jaar röntgendiagnostiek
Orthodontist	>6 jaar	Bij 6 jaar	
Fysiotherapeut	<1 jaar		Eerste contact
Logopedist	<1 jaar		Eerste contact
JGZ-team	0-18 jaar	Conform JGZ-basistakenpakket	Inclusief vaccinaties
AVG	≥18 jaar		Reguliere zorg voor DS

*Contact met zorgverleners in gecoördineerd verband, bij voorkeur een multidisciplinair Downteam

Overzicht van de minimaal benodigde specifieke screeningstesten, aangevraagd door de kinderarts. Standaard screenend (lichamelijk) onderzoek is hierin niet weergegeven.

Aandoening	Leeftijd	Frequentie	Screening
Hartafwijking	0-4 weken		Hartecho
Schildklierstoornis	>1 jaar	1x per jaar	TSH, vrij T4
Coeliakie	<2 jaar >2 jaar	optioneel 1x per 2 jaar*	HLA-DQ2 en -DQ8 IgA en IgA tTGA

* Indien HLA-DQ2 of -DQ8 positief of niet verricht is

Onderdeel A – Begeleiding

A.1 Diagnostiek, voorlichting en eerste gesprek

A.1.1 Prenatale voorlichting

R. Borstlap

De kinderarts kan gevraagd worden algemene en medische informatie te geven over het Downsyndroom (DS) aan aanstaande ouders:

- met kindwens, die zich willen oriënteren of zij prenatale screening willen
- die een grote kans op een kind met DS hebben of al zeker weten dat zij een kind met DS zullen krijgen, en voor de keus staan dit wel of niet te accepteren
- die een kind met DS verwachten en zich willen voorbereiden

Ouders in een van de bovenstaande situaties zullen in eerste instantie voorgelicht worden door de betrokken verloskundige, gynaecoloog, of soms een klinisch geneticus. Het komt voor dat een kinderarts met actuele kennis en ervaring betreffende DS vanwege deze expertise betrokken wordt bij de prenatale counseling.^{7,8}

Doel van de informatie is zo objectief mogelijk inzicht te geven in wat het betekent voor het kind en zijn omgeving om te leven met DS.

Welke informatie is gewenst?

Hoe voorlichting over DS het beste kan gebeuren is onderzocht door de Down Syndrome Diagnosis Study Group in de Verenigde Staten.⁹ In de literatuur worden de ervaringen met voorlichting over DS beschreven van moeders die na prenataal onderzoek hun zwangerschap hebben uitgedragen, moeders die de zwangerschap hebben afgebroken na de diagnose DS en van hulpverleners betrokken bij perinatale zorg (onder andere verloskundigen, gynaecologen, klinisch genetici, kinderartsen).^{7,8,10,11} Hieruit komt naar voren dat veel van de betrokken hulpverleners geen praktische ervaring met DS hadden en hun kennis vooral afkomstig was uit medische vakliteratuur, waarin vooral de mogelijke problemen aan de orde komen. Moeders wilden naast actuele informatie over de medische problemen ook weten welke potenties en mogelijkheden de kinderen hebben en wat het betekent te leven met DS. Zij wensten de informatie op een begrijpelijke manier aangeboden te krijgen, zowel mondeling als schriftelijk.

Bij de gespreksvoering moet men zich realiseren dat ouders, ook na vele jaren, precies nog weten wie wat en op welke toon gezegd heeft. Zij willen de waarheid, maar storen zich aan emotioneel negatief geladen terminologie en nadruk op negatieve kanten van DS. Goede schriftelijke informatie hielp een aantal moeders bij de beslissing de zwangerschap wel of niet uit te dragen.

Ruim de helft van de moeders vindt contact met ouders van een kind met DS een goede bron van informatie. De rest wenst deze manier van informatie niet te krijgen om een beslissing over het uitdragen van de zwangerschap te nemen, maar wel om zich voor te bereiden bij het uitdragen van de zwangerschap. Moeders waren ook tevreden als zij informatie kregen over verdere informatiebronnen (literatuur, organisaties).

Het dient duidelijk gemaakt worden dat er een grote spreiding onder de mensen met DS is, wat betreft de ernst van de verstandelijke beperking en de medische problemen en dat niet te voorspellen is of een te verwachten kind licht of ernstig verstandelijk belemmerd zal zijn en of er veel of weinig gezondheidsproblemen zullen zijn. Dit gegeven kan de keus moeilijk maken en is een veel voorkomende reden voor een zwangerschapsafbreking

Conclusies

- ♦ Uit de literatuur komt naar voren aan welke voorwaarden goede voorlichting over DS moet voldoen volgens moeders, die in de situatie hebben verkeerd.

Aanbevelingen

Voorlichting wordt op een non-directieve manier, zonder waardeoordeel over DS gegeven.

- ♦ Vertel wat DS is en hoe het veroorzaakt wordt.
- ♦ Geef een algemeen, actueel beeld over de ontwikkelingsmogelijkheden en sociale mogelijkheden (zie bijlage D.1 voor informatie hierover).
- ♦ Bespreek dat er een grote individuele spreiding is in ontwikkelingsniveau en dat niet voorspeld kan worden welke potenties een kind met DS heeft, maar dat wel door goede medische- en opvoedkundige begeleiding, programma's voor de stimulering van de ontwikkeling en adequaat onderwijs de mogelijkheden van ieder kind optimaal benut kunnen worden.
- ♦ Geef een beeld van de mogelijke medische problemen en de behandelmogelijkheden.

Wijs de weg naar andere informatiebronnen: Stichting Downsyndroom (heeft een gratis informatie pakket) en literatuur (zie ook bijlage D.1). Zorg ervoor dat desgewenst contact gelegd kan worden met andere ouders van een kind met DS, eventueel via de Stichting Downsyndroom.

Kennishiaat

Het is niet prospectief onderzocht of deze bovengenoemde voorwaarden ook tot meer tevredenheid leiden bij de aanstaande ouders.

A.1.2 De diagnose na de geboorte

R. Borstlap

Pueschel geeft een overzicht van een groot aantal publicaties uit Europa en de VS over de uiterlijke kenmerken. Hieruit blijkt een grote variatie aan gevonden frequentie van een groot aantal beschreven kenmerken (zie ook bijlage D.1). Duidelijk is dat er niet één kenmerk pathognomonisch is voor DS. Geen enkel beschreven kenmerk komt bij alle mensen met DS voor, terwijl zij ook in meer of mindere mate voorkomen bij gezonde mensen of bij mensen met een ander syndroom. Wel zijn er een aantal kenmerken die frequent bij DS voorkomen en dus een sterke aanwijzing vormen.¹²

Ook recente literatuur (uit andere werelddelen dan Europa en de VS) laat grote verschillen in frequentie van diverse kenmerken zien (zie tabel 8 in bijlage D.1). Dit is relevant aangezien in Nederland in toenemende mate kinderen van niet Westerse afkomst geboren worden¹³⁻¹⁶ Er zijn slechts drie studies die de kenmerken van pasgeborenen apart vastleggen.^{13,17,18} Er zijn maar vijf kenmerken die in alle studies waarin die kenmerken genoemd worden bij 50% of meer van de neonaten met DS gevonden zijn. Die zou men als typerende kenmerken kunnen beschouwen. Bij de groep ouder dan 1 maand zijn de typerende kenmerken deels verschillend van die bij neonaten (zie ook bijlage D.1).

Er zijn door diverse onderzoekers scoringssystemen ontwikkeld. Fried baseerde zijn score op acht kenmerken.¹⁹ In een groep van 29 pasgeborenen, verwezen wegens verdenking op DS, had hij geen vals positieve en vals negatieve score. Degenen met zes of meer van die kenmerken hadden DS (20 kinderen) en twee of minder geen (1 kind). Van degenen met drie tot vijf kenmerken (8 kinderen) had een deel DS en een deel niet. Jackson et al vormden met behulp van een computerprogramma een lijst met de tien meest

onderscheidende kenmerken bij kinderen onder de 2 jaar.²⁰ Zij berekenden voor ieder kenmerk een discriminerende coëfficiënt. Op een schaal met een bepaald omslagpunt kan je bij optelling van de coëfficiënten van de gevonden kenmerken bepalen of het kind DS heeft of niet. Maar hierbij bleken er toch foutpositieve en foutnegatieve uitslagen te zijn, waardoor de betrouwbaarheid te wensen over liet.

Overigens zijn er ook andere signalen die kunnen bijdragen aan het vermoeden van DS, zoals aanwijzingen voor een cor vitium, duodenum atresie of een transiënte leukemie.

Chromosomenonderzoek

Via bloedonderzoek wordt op een klinisch genetisch centrum chromosomenonderzoek verricht. Bij een pasgeborene kan binnen enkele dagen de uitslag bekend zijn. Zo wordt de diagnose DS definitief vastgesteld.

Het gaat in de meeste gevallen om de standaard trisomie 21, meestal ontstaan door een nondisjunctie tijdens de meiose (I > II) van de eicel (80-95%) of de zaadcel (5-20%), in een klein aantal gevallen tijdens de mitose. De herhalingskans is ongeveer 1%, waar het risico passend bij de leeftijd van de moeder nog bij opgeteld moet worden. Verhoogde herhaling komt ook voor door gonadaal mozaïcisme bij één van de ouders en mogelijk door parentale predispositie voor nondisjunctie (dit geeft ook kans op andere trisomieën). Naast de reguliere trisomie 21 bestaat de Robertsoniaanse translocatie, waarbij een extra chromosoom 21 vast zit aan een ander chromosoom (13, 14, 15, 21 of 22), in een kwart van de gevallen doordat één van de ouders (meestal de moeder) drager is van een gebalanceerde translocatie. De herhalingskans van een translocatie kan variëren tussen de 1 en 100%. In een aantal gevallen is er sprake van de mozaïek-vorm.²¹ Er zijn ook enkele zeer zeldzame chromosomale vormen van DS zoals translocatie-mozaïeken en een combinatie van trisomie 21 met andere extra chromosomen.²² In al deze gevallen is genetisch onderzoek bij de ouders gewenst.

In Nederland was de oorzakelijke verdeling in 2003: regulier trisomie 94,7%, translocatie 3,7% en 1,6% mozaïekvorm; dit zijn zeer gangbare percentages in vergelijking met de literatuur.²³ Mozaïek-trisomie 21 komt waarschijnlijk meer voor dan men dacht. Bij kinderen, bij wie met een standaard test reguliere trisomie 21 is vastgesteld, blijkt met een meer geavanceerde test (FISH) bij een aantal van hen toch mozaïek-trisomie 21 voor te komen.²⁴

In twee artikelen wordt nagegaan op grond van welke diagnostische gegevens een karyotypering is aangevraagd en bij welk percentage van de aanvragen DS bevestigd is.^{25,26} In groepen van respectievelijk 268, 174 en 962 aanvragen vond men dat de karyotypering in veel gevallen niet op grond van systematisch onderzoek op uiterlijke kenmerken was ingezet, en had respectievelijk 79, 74, 78% werkelijk DS.

Alle kinderen bij wie de diagnose DS wordt gesteld, worden sinds 2003 gemeld bij het Nederlands SignaleringsCentrum Kindergeneeskunde (NSCK); voor verdere informatie zie www.nvk.nl/Onderzoek/NSCK.aspx.

Conclusies

- ♦ Op grond van uiterlijke kenmerken kan de diagnose DS niet gesteld worden. Meerdere kenmerken moeten aanwezig zijn om de diagnose te vermoeden. Hoe meer kenmerken hoe waarschijnlijker de diagnose wordt.
- ♦ Met chromosomenonderzoek wordt de diagnose DS definitief gesteld of verworpen. De herhalingskans wordt bepaald door de chromosomale oorzaak van de trisomie en de leeftijd van de moeder.

Aanbevelingen

Gebruik bij verdenking op DS de kenmerken genoemd in bijlage D.1. Hoe meer kenmerken hoe terechter het vermoeden op DS.

Laat bij een vermoeden op DS chromosoomonderzoek verrichten, zodat gezorgd wordt dat de uitslag zo snel mogelijk bekend is.

Bij vaststellen van DS wordt de diagnose gemeld bij de NSCK.

A.1.3 Het meedelen van de diagnose

R. Borstlap

Het meedelen van (het vermoeden van) de diagnose DS is geen gemakkelijke opgave. Het komt meestal onverwacht voor de kinderarts en de benodigde kennis is niet altijd paraat. Voor de ouders is het in de meeste gevallen een complete verrassing en zet het aanvankelijk hun leven volledig op de kop. Maar na een periode van rouw om “het verlies van een gewoon kind” en het wennen aan hun kind met DS, pakken de meeste ouders hun normale leven weer op en “gaan ervoor”. Dat dit proces goed verloopt, hangt mede af van de manier hoe de diagnose meegedeeld wordt en het is daarom erg belangrijk dat dit zo optimaal mogelijk gebeurt.

Hoe dit het beste kan gebeuren is uitgebreid uitgezocht door de Down Syndrome Diagnosis Study Group in de Verenigde Staten.²⁷ Er werden 19 artikelen gevonden, waarin bij elkaar 3359 ouders waren ondervraagd en waarin de volgende vragen werden beantwoord die hier kort worden weergegeven:

Wie is de beste persoon om het nieuws te brengen?

Dit moet in ieder geval een arts zijn met actuele kennis en ervaring met DS. Dit zal in veel gevallen de kinderarts zijn. Echter veel moeders vinden het ook prettig als het een vertrouwde persoon is en dat kan ook een verloskundige of gynaecoloog zijn. Het kan gewenst zijn dat deze gezamenlijk het gesprek voeren. Het is nodig dat de verloskundige/gynaecoloog en kinderarts de te geven informatie met elkaar afstemmen en dat er een plan in het ziekenhuis ligt hoe te handelen in deze situatie.

Wat is het beste moment om het te vertellen?

Zo spoedig mogelijk, als de moeder er toe in staat is na de bevalling. Zo gauw er een vermoeden bestaat moet dit met beide ouders tegelijk besproken worden. Ook de ouders kunnen iets bemerkt hebben, zonder dit nog uit te durven spreken. Is de vader niet aanwezig, dan moet ingeschat worden of er op hem gewacht kan worden. Als de vader er niet bij kan zijn moet een tweede gesprek, waar hij wel bij kan zijn, afgesproken worden.

Wat is de beste plaats?

Ouders stellen het erg op prijs als dit op een plek gebeurt met privacy. Ook moet de gelegenheid geschapen worden dat de ouders na het gesprek nog ongestoord met elkaar kunnen doorbrengen.

Welke informatie moet gegeven worden?

Ouders hebben hier drie duidelijke wensen over. Ten eerste actuele informatie over wat DS is, waardoor het veroorzaakt wordt en wat het in de praktijk voor het gezin betekent. Hiertoe behoort ook informatie over ouderverenigingen of contactgroepen. Veel ouders ervaren steun aan contact met een ouderpaar met een ouder kind met DS. Ten tweede wil

men een gebalanceerd, realistisch verhaal en men wil graag de actuele mogelijkheden van mensen met DS in de huidige maatschappij weten. Ook wil men een lijst met schriftelijke informatie. Ten derde moet de medische informatie beperkt blijven tot wat relevant is voor de eerste periode.

Op welke wijze moet het nieuws gebracht worden?

Dit kan het beste op een directe, invoelende, betrokken en respectvolle manier zonder waardeoordeel. Moeders onthouden de eerste woorden van de arts hun leven lang. Gefeliciteerd worden met hun pasgeboren kindje wordt op prijs gesteld. Sombere of negatieve woorden als “ik heb slecht nieuws...” of “het spijt mij te moeten vertellen...” zijn ongewenst. Het gesprek kan het best gevoerd worden met beide ouders en liefst met het kind erbij. Er moet voldoende tijd zijn om antwoord te krijgen op vragen. Belangrijk is een vervolgspraak te maken.

Er is slechts één studie waarin het brengen van het nieuws op een “modelmanier”, vergelijkbaar met de bovenstaande antwoorden, vergeleken is met een gangbare manier. Daarin vond men dat 100% van de ouders in de modelgroep tevreden was en geen klachten had. Dit betrof echter een zeer kleine modelgroep (n=7).²⁸

Conclusies

- ◆ Naar aanleiding van ervaringen en aanbevelingen van ouders, komt naar voren hoe het meedelen van de diagnose het best gedaan kan worden. Met eenvoudige regels kan deze taak tot tevredenheid van de meeste ouders uitgevoerd worden.

Aanbevelingen

Omdat de manier waarop (het vermoeden van) de diagnose DS wordt verteld veel invloed heeft op ouders, is het belangrijk dat dit optimaal gebeurt. Hierbij zijn de aandachtspunten van belang, zoals beschreven in tabel 1.

Kennishiaten

De vraag blijft hoeveel en hoe gedetailleerd de informatie in het eerste gesprek moet zijn, en welke informatie beter na het eerste gesprek via schriftelijke bronnen gegeven kan worden. Er is onvoldoende bekend over de beleving van het hebben van een kind met DS en de behoefte aan hulp, bij mensen uit andere culturen.

A.1.4 De begeleiding aansluitend aan het eerste gesprek

R. Borstlap

Na het eerste gesprek komt direct de vraag naar boven: hoe nu verder. Er moet in ieder geval een vervolgspraak komen om vast te stellen wat de ouders van het eerste gesprek hebben opgepikt en welke vragen zij nu hebben.

Het tot nu toe geciteerd onderzoek geeft geen antwoord op de vragen: wie moeten de ouders vervolgens spreken? Waar moet het volgende gesprek plaatsvinden? Welke informatie moet dan gegeven en besproken worden? Wat is het effect van de informatie op de hechting, coping en acceptatie? Er wordt geen verdere literatuur gevonden die overtuigende antwoorden hierop geeft.

Toch is er een aantal bevindingen om rekening mee te houden. Uit een onderzoek naar de ervaringen bij de geboorte van een kind met DS van een groep van 985 moeders bleek dat de meeste moeders bang en bezorgd zijn na de geboorte, waarbij primigravida, hoogopgeleide en welgestelde moeders zich de meeste zorgen maken. Er is een duidelijke correlatie tussen bang en bezorgd zijn en de nadruk op negatieve aspecten door de arts.

Tabel 1: Aandachtspunten bij het meedelen van de diagnose DS

- Onder ideale omstandigheden voeren de verloskundige/gynaecoloog en de kinderarts het gesprek samen. De verloskundige/gynaecoloog en de kinderarts stemmen de te geven informatie onderling af en zorgen dat er een plan in het ziekenhuis ligt hoe te handelen in deze situatie.
- Als men een vermoeden heeft dat een kind DS heeft, zal men – zo gauw de moeder daar toe in staat is – beide ouders tegelijkertijd informeren.
- Het gesprek vindt plaats in een afzonderlijke ruimte met alleen de ouders en het kind.
- Noem het kind bij de naam en bedenk dat het geen DS *is*, maar dat hun kind DS *heeft*.
- Na het gesprek zullen de ouders tijd krijgen om ongestoord samen te zijn. Kan de vader er niet bij zijn, dan wordt, in overleg met de moeder, een tweede gesprek met de vader erbij afgesproken.
- Begin het gesprek op een positieve manier door hen bijvoorbeeld te feliciteren met de geboorte van hun pasgeboren baby. Vermijd sombere of negatieve woorden zoals ‘slecht nieuws’ of ‘het spijt mij’, maar zeg bijvoorbeeld ‘onverwacht nieuws’.
- Geef de ouders ruimte voor verdriet en teleurstelling.
- Vertel wat DS is en waardoor het veroorzaakt wordt.
- Geef een algemeen, actueel beeld over de ontwikkelingsmogelijkheden en sociale mogelijkheden (zie bijlage D.1 ‘Korte informatie over leven met Downsyndroom’).
- Bespreek dat er een grote individuele spreiding is in ontwikkelingsniveau en dat niet voorspeld kan worden welke potenties een kind met DS heeft. Maar dat wel door goede medische- en opvoedkundige begeleiding, programma’s voor de stimulering van de ontwikkeling en adequaat onderwijs de mogelijkheden van ieder kind optimaal benut kunnen worden.
- Geef een beeld van de mogelijke medische problemen die voor de eerste periode relevant zijn en schets de behandelingsmogelijkheden daarvan.
- Zorg ervoor dat er, desgewenst, contact gelegd kan worden met andere ouders van een kind met DS (eventueel via de Stichting Downsyndroom).
- Wijs de weg naar andere informatiebronnen: Stichting Downsyndroom (heeft een gratis informatie pakket) en literatuur (zie ook bijlage D.1).
- Zorg ervoor dat de ouders voorlichting krijgen over de eventuele erfelijke aspecten en over de kans op weer een kind met DS.
- Zorg voor een vervolgspraak.

Nadruk op positieve aspecten en het geven van actuele informatie op schrift is gecorreleerd met een meer positief en optimistisch gevoel bij de moeder.²⁹ Bij ouders (n=31) van kinderen met een verstandelijke beperking (niet nader genoemde diagnoses) lijken adequate informatie, een realistisch begrip van de aandoening en praktisch advies voor het dagelijks leven beschermende factoren te zijn voor een goede relatie of huwelijk.³⁰ Een goede relatie helpt ouders ook de problemen het hoofd te bieden.

Dezelfde onderzoeker vond bij een groep ouders (n=40) van lichamelijk gehandicapte kinderen en een groep ouders (n=45) van verstandelijke gehandicapten, onder wie een aantal met DS, dat betere informatie en praktisch advies over het omgaan met het hebben van een kind met een beperking, duidelijk minder onzekerheid, minder een hulpeloos gevoel bij de ouders met zich meebrengt en minder onenigheid tussen partners geeft. Ook is dan het gevoel, goed voorbereid op de zorg voor het kind thuis te zijn, beter.³¹ Men constateert verder dat ouders behoefte hebben aan continuïteit van de zorg en aandacht voor het gehele gezin. Geopperd wordt een vaste verpleegkundige toe te wijzen voor de eerste begeleiding. Deze zou dan ook bij het eerste gesprek aanwezig moeten zijn, zodat zij volledig op de hoogte is van de gegeven informatie.

Iets dergelijks werd ook in een recent onderzoek voorgesteld.³² Men vond bij een groep ouders (n=18) van kinderen met DS dat ouders geholpen moeten worden een positieve band met hun kind te krijgen. De wens van vele ouders is een vast persoon die hen tijdens de opname in het ziekenhuis begeleidt en hulp biedt bij contacten leggen met verdere zorgverleners en andere ouders of ouderverenigingen. Er is een wens voor continuïteit van de zorg en consistentie van de adviezen, ook buiten het ziekenhuis. Het instellen van een zorgcoördinator wordt geopperd.

Conclusies

- ♦ Wat de beste begeleiding na het eerste gesprek is, ligt niet vast. Wel blijkt dat actuele, realistische informatie waarin positieve aspecten van DS naar voren komen en waarbij ook praktische adviezen gegeven worden, een goede start bevordert en ouders tot steun is. Veel ouders hebben behoefte aan hulp bij het aanpassen aan de nieuwe situatie, aan continuïteit van consistente zorg, aan praktische begeleiding in de dagelijkse zorg en aan hulp bij het zoeken van verdere noodzakelijke hulpverleners en bij het leggen van contact met andere ouders of ouderverenigingen.

Aanbevelingen

Zorg voor continuïteit van consistente zorg in de eerste periode in het ziekenhuis en/of thuis.

Let er op of de ouders zo nodig hulp krijgen bij het verwerken van hun verdriet en teleurstelling, en het accepteren van de verstandelijke beperking van hun kind en bij de aanpassing aan de nieuwe situatie.

Zorg zo nodig voor begeleiding bij het zoeken naar verdere informatie en contact leggen met andere ouders of ouderverenigingen. Er zijn ouders die weten dat er een oudervereniging met verdere informatie is en contact willen, maar er aanvankelijk zelf niet toe komen.

Zorg voor begeleiding bij het vinden van de noodzakelijke andere hulpverleners met ervaring met DS. Adviseer of zorg voor contact met MEE voor praktische informatie en begeleiding bij het leven met en verzorgen van een kind met DS.

A.2 Ontwikkeling

A.2.1 Algemene ontwikkeling

R. Borstlap

Mijlpalen motorisch (grof, fijn), zelfredzaamheid

Op grond van eigen onderzoek bij een groot cohort kinderen, dat hij elders beschrijft, en literatuur, heeft Cunningham een aantal tabellen opgesteld met mijlpalen voor de grove, fijne motoriek en enkele andere vaardigheden betreffende zelfredzaamheid en sociaal functioneren, zie bijlage D.1.^{33,34} Ook Sacks en Buckley hebben op grond van literatuur dergelijke tabellen gemaakt, die niet belangrijk verschillen met die van Cunningham.³⁵

Verstandelijke ontwikkeling.

Hiervoor wordt vaak het IQ bepaald. Er kleeft echter een aantal nadelen aan. Er ontstaat gemakkelijk verwarring want sommige onderzoekers benoemen een IQ lager dan 50 als een ernstige verstandelijke handicap, maar over het algemeen hanteert men de indeling van het WHO: IQ 70-50 licht, 50-35 matig, 35-20 ernstig en 20-0 zeer ernstige (diepe) verstandelijke handicap. Volgens deze indeling zitten de meeste mensen met DS in de categorie matig en licht.^{36,37} Bovendien geeft een IQ maar beperkt aan welke dagelijkse en schoolse vaardigheden bereikt kunnen worden. Het hertesten van een IQ bij kinderen met DS laat vaak binnen korte tijd behoorlijk verschillende uitkomsten zien.³⁸ En er is een grote variatie in wat kinderen met hetzelfde IQ kunnen presteren.³⁷ Bekend is dat het IQ bij kinderen met DS daalt naarmate zij ouder worden. Toch nemen de schoolse vaardigheden bij goed onderwijs met de leeftijd toe.^{36,37,39} Bij volwassenen is er een zwakke relatie tussen IQ en het dagelijks functioneren zoals praktische vaardigheden, initiatieven, creativiteit, emotionele en sociale capaciteiten. Een beter beeld krijgt men door gedrags- en functioneringstesten te doen, op vaardigheden zoals schoolse vaardigheden, omgaan met geld, omgaan met regels, instructies opvolgen, interesses ontwikkelen, beslissingen nemen en dergelijke. Als men functioneringstesten doet ziet men dat velen meer kunnen bereiken dan men op grond van het IQ zou verwachten. Hierin is wel een grote spreiding, bijvoorbeeld van lezers met een beperkte woordenschat tot lezers van stukken uit de krant. Hetzelfde geldt voor schrijven en rekenen. Gemiddeld kan ongeveer de helft van jongvolwassenen minstens simpele zinnen lezen, eenvoudige woorden schrijven en getallen onder de tien optellen met een hulpmiddel. Wat vaardigheden op sociaal gebied en zelfredzaamheid betreft geeft Cunningham een aantal voorbeelden, waarvan hier ter illustratie een paar worden weergegeven: 90% van de jong volwassenen heeft redelijke tafelmanieren, 20% kan een simpele warme maaltijd bereiden, 30% kan klokkijken, 65% zonder hulp aankleden, 80% volgt simpele instructies op, 60% kan een noodtelefoontje plegen en 20% kan zelfstandig met openbaar vervoer reizen.³⁴

Conclusies

- ◆ Kinderen met DS hebben een tragere motorische ontwikkeling, waarbij er een grote spreiding in functioneren is tussen de kinderen.
- ◆ Het niveau van de te bereiken schoolse vaardigheden, evenals dagelijkse praktische vaardigheden is lang niet alleen afhankelijk van het IQ, maar is ook in belangrijke mate afhankelijk van goed onderwijs en deelname aan het "gewone" leven en gerichte stimulatie (zie ook bijlage D.2).

Aanbevelingen

Maak ouders attent op de specifieke ontwikkelingsmogelijkheden van hun kind.

A.2.2 Early Intervention

R. Borstlap, G. de Graaf

Een algemene definitie luidt: *Early Intervention voor kinderen bestaat uit multidisciplinaire hulpverleningsvormen die worden aangeboden aan kinderen vanaf de geboorte tot de leeftijd van een jaar of vijf. Doel is de gezondheid en het welzijn te bevorderen, de vaardigheden te verbeteren, ontwikkelingsachterstanden te minimaliseren, bestaande of zich ontwikkelende functiebeperkingen te verhelpen, functieverlies te vermijden, te bevorderen dat ouders bij de opvoeding goed kunnen inspelen op hun kind en het bevorderen van het algemene functioneren van het gezin.*⁴⁰

Dit is een brede definitie. De medische ondersteuning komt uitgebreid aan de orde in deze richtlijn, de logopedie, fysiotherapie en ergotherapie worden verderop in dit hoofdstuk apart besproken.

In de praktijk wordt met Early Intervention meestal bedoeld een gerichte opvoeding en een intensieve ondersteuning van de ontwikkeling door een actieve houding van de ouders, ondersteund door een programma en bij voorkeur met ondersteuning door gespecialiseerde hulpverleners. Early Intervention is in 1988 in Nederland geïntroduceerd door de Stichting Downsyndroom (SDS), aanvankelijk in de vorm van het in Australië ontwikkelde Macquarie programma, later als het hiervan afgeleide programma "Kleine Stapjes".⁴¹ Dit programma wordt door de SDS nog steeds nadrukkelijk aanbevolen. Kleine Stapjes wordt in de praktijk door de meerderheid van de ouders van jonge kinderen met DS in Nederland gebruikt. Daarnaast wordt in ons land soms het Amerikaanse Portage programma gebruikt. De SDS geeft echter de voorkeur aan Kleine Stapjes omdat dit speciaal voor kinderen met DS is ontwikkeld en voor ouders gemakkelijker in het gebruik is, ook zonder hulpverlener.

Voor meer informatie (nut, werkzaamheid en mogelijkheden) over Early Intervention, zie bijlage D.2.

Het programma Kleine Stapjes, evenals enkele voorlichtingfilms hierover (o.a. Starting Up, ondertiteld in tien talen) is bij de SDS te bestellen. Voor praktische hulp bij het zoeken naar begeleiding kan men zich wenden tot MEE.

Conclusies

- ♦ Het is nuttig Early Intervention vanaf de eerste levensmaanden te beoefenen. Bij kinderen met DS verloopt de ontwikkeling vertraagd. Een programma voor Early Intervention kan daarom langer dan de in de definitie genoemde vijf jaar worden gebruikt.
- ♦ Early Intervention kan nodig zijn, omdat de ontwikkeling van een kind met DS trager en onevenwichtiger verloopt, de kinderen minder actief zijn, minder initiatief tonen, het geleerde niet vanzelfsprekend beklijft en er vaak in mindere mate taakgericht gedrag is.
- ♦ Ouders kunnen zeker in de eerste jaren ondersteuning gebruiken, omdat zij moeten wennen aan een kind met een belemmering en adequate opvoedingsvaardigheden moeten ontwikkelen.
- ♦ Early Intervention programma's kunnen op korte termijn een positief effect hebben op een aantal ontwikkelingsgebieden van het kind. Er is onvoldoende methodologisch goed onderzoek gedaan om conclusies te kunnen trekken over de lange termijn effecten na enige jaren.
- ♦ De rol van ouders en het hele gezin is belangrijk bij het uitvoeren van de ontwikkelingsondersteuning van het kind met DS.
- ♦ Early Intervention gericht op ouders en gezin heeft een positief effect op de vaardigheden van het kind en het zelfvertrouwen en welbevinden van de ouders.
- ♦ Ouders kunnen het aanbevelen van een Early Intervention programma ervaren als druk om te moeten presteren en als tekort schieten als zij geen programma gebruiken.

Aanbevelingen

Overleg in de eerste maanden na de geboorte met de ouders wat hun behoefte aan ondersteuning is en maak hen attent op de mogelijkheid Early Intervention te starten.

Bied hulp bij het zoeken naar adequate ondersteuning indien daar behoefte aan is.

A.2.3 Fysiotherapie

R. Borstlap

Hoe verloopt de motorische ontwikkeling en waarom is fysiotherapie nodig?

Het motorische gedrag van kinderen met DS wordt gekenmerkt door symmetrische bewegingspatronen, weinig variatie en het bewegen kan trager zijn. Er is een beperkte ontwikkeling van evenwichtsreacties en een verminderde doelmatigheid van de motoriek. Tevens is er vaak sprake van hypotonie en hypermobiliteit. Ook bij jongvolwassenen wordt nog steeds een afwijkende motoriek gevonden met o.a. een tekortkoming van houdingscontrole met als gevolg problemen met het evenwicht.⁴²

Uit overzichten door een aantal schrijvers van betreffende literatuur blijkt dat er een specifiek ontwikkelingsprofiel bestaat.^{35,43,44} De ontwikkeling verloopt vertraagd, de motorische mijlpalen worden later en met een grotere spreiding bereikt. Ook de volgorde waarin motorische vaardigheden worden bereikt is anders. Er zijn problemen met de houdingscontrole en houdingsreacties komen later en in andere volgorde. Opvangreacties ontwikkelen zich bijvoorbeeld eerder als vervanging van vertraagde evenwichtsreacties. De ontwikkeling van het bewegen wordt sterk beïnvloed door insufficiëntie van stabiliserende cocontracties van spieren rond gewrichten, mogelijk als gevolg van hypotonie. Ook gezondheidsproblemen, cognitieve en sociale beperkingen spelen een rol in de motorische ontwikkeling.

Het bereiken van een mijlpaal in de motorische vaardigheden is van belang voor de voortgang van de hele ontwikkeling. In een onderzoek bij vijf tot zevenjarige kinderen met DS is gekeken naar de bijdrage van hun motorische vaardigheid en per formaal mentaal niveau op hun functionele status. Het bleek dat beperkingen in functionele activiteiten veel meer samenhangen met hun motorische vaardigheden dan met hun per formaal mentaal niveau. Geconcludeerd werd dat motorische vaardigheid een betere voorspeller is voor zelfredzaamheid (zelfstandig kunnen eten, aankleden, verplaatsen, spelen, communiceren en sociale vaardigheden) dan het per formaal mentaal niveau.⁴⁵

Is interventie c.q. fysiotherapie effectief?

In Nederland heeft Lauteslager een voor kinderen met DS specifiek motorisch interventiesysteem ontwikkeld.^{44,46} Eerst is er een theoretisch kader geformuleerd: "Stoornissen in het systeem van houdingsregulatie".

Primair: verlaagde houdingstonus. Secundair: insufficiëntie van cocontracties, insufficiëntie van evenwichtsreacties, verminderde proprioceptie, vergrote gewrichtsmobiliteit. Gevolgen: problemen met het innemen en handhaven van posities tijdens houding en beweging, onvoldoende ontwikkeling van kwalitatieve aspecten van motoriek, onvoldoende doelmatige motoriek.

Gesteld wordt dat uit dit kader af te leiden valt dat de beïnvloeding van de motorische ontwikkeling bij voorkeur moet plaatsvinden tijdens de periode van ontwikkeling van basismotorische vaardigheden. Om de vaardigheden en het resultaat van de interventie objectief te kunnen meten is een specifieke test ontwikkeld, de "Basismotorische Vaardigheden van Kinderen met DS" (BVK). De test geldt voor de leeftijdsperiode van drie

maanden tot drie jaar en meet 15 basismotorische vaardigheden, die in een oplopende schaal volgens de ontwikkelingsvolgorde geplaatst zijn. De test is betrouwbaar gebleken om het niveau van houdingsregulatie van motorisch gedrag in die leeftijdsperiode te meten.⁴⁷

Gebaseerd op het voorgaande is de oefentherapeutische methode “Fysiotherapie voor jonge kinderen met DS” als interventie ontwikkeld. Deze methode benadrukt sterk het ontwikkelingspotentieel van het kind met DS, is gezinsgericht en beoogt actieve deelname van het kind en de ouders in duidelijk herkenbare bewegingssituaties, ontleend aan het dagelijks functioneren. Doel is “om de specifieke ontwikkeling van basismotorische vaardigheden te corrigeren om daardoor het motorische gedrag te functionaliseren”. Het effect van deze methode is ook onderzocht.⁴⁸ De motorische ontwikkeling is in een baseline periode bepaald, in twee behandelperiodes en in twee tussenliggende rustperiodes. De motorische ontwikkeling bleek significant groter in de behandelingsperiodes ten opzichte van de rustperiodes en de baseline periode. In de rustperiodes ging de ontwikkeling door, maar in een veel lager tempo. Wat het effect van langduriger fysiotherapie op de lange termijn is, moet nog onderzocht worden.

Naast de BVK bestaat de Gross Motor Function Measure (GMFM) als meetinstrument ter evaluatie van de grof motorische ontwikkeling, ook gevalideerd voor kinderen met DS.⁴⁹ Tevens zijn er specifieke ontwikkelingscurven voor kinderen met DS ontwikkeld, waar het individuele kind mee vergeleken kan worden.⁵⁰

In de Verenigde Staten worden goede resultaten gezien bij het leren lopen door te oefenen op een loopband.⁵¹ Door, naast de gewone fysiotherapie, dagelijks op een kleine loopband met de ouders in de thuissituatie te oefenen, leerden de kinderen gemiddeld ruim drie maanden eerder lopen dan kinderen met DS zonder loopband. In vervolgstudies werd aangetoond dat de loopbandtraining, die stopt als de kinderen drie passen los kunnen lopen, na een jaar nog een beter looppatroon laat zien en de kinderen kunnen beter over obstakels stappen dan kinderen die geen loopbandtraining hebben gehad.^{52,53} Dit is dus een werkzame interventie, waarbij ouders intensief betrokken worden; in Nederland wordt deze training niet toegepast. Lauteslager en Sacks en Buckley wijzen er in hun overzicht van de internationale literatuur op dat er positieve korte termijn effecten worden gemeld.^{35,44} Er zijn echter weinig goede en vergelijkbare studies. Er is weinig bekend over lange termijn effecten op de motorische ontwikkeling.

Mahoney et al bestudeerde twee gangbare interventies. De “neuro development treatment”, gericht op het “tegengaan van abnormale spiertonus en het vergemakkelijken van automatische reacties en de “developmental skills”, met als doel, met behulp van oefeningen de volgende stap in de motorische ontwikkeling te bereiken. Zij vonden dat er na een jaar geen betere ontwikkeling was dan via de natuurlijke ontwikkeling was te verwachten.⁵⁴ In een volgende literatuurstudie vonden Mahoney et al dat ouders erg weinig betrokken werden bij deze interventies, terwijl bekend is dat ervaringen die het kind de hele dag door thuis spelenderwijs opdoet, meer impact hebben op de stimulering van de motoriek dan alleen interventies van een hulpverlener.⁵⁵ Mogelijk was dat een reden van het slechte resultaat. Bekend is dat stimulering van de cognitieve ontwikkeling en van de ontwikkeling van spraak-taal wordt bevorderd door ouders te leren goed te kijken en te luisteren naar hun kind en dan via adequaat reageren positief te stimuleren (responsive teaching). Mogelijk werkt dit ook bij de stimulering van de motoriek.

Sacks&Buckley stellen het volgende ten aanzien van interventies:³⁵

- oefenen is de meest effectieve manier om de hele motoriek te verbeteren;
- kinderen met DS hebben meer oefening en herhaling nodig dan anderen;
- help bij het oefenen van activiteiten die kracht en balans vergen zoals zitten en lopen;
- stimuleer zo veel mogelijk bewegen op een natuurlijke manier door spel en sport (zwemmen, gymnastiek);

- instrueer via voordoen, kinderen met DS leren beter via visuele instructie dan verbaal;
- blijf gedurende het hele leven beweging stimuleren.

Waar zijn kinderfysiotherapeuten met voor DS specifieke kennis te vinden.

Om een kinderfysiotherapeut met ervaring met DS te vinden, kan men eventueel informeren bij de Downpoli in de buurt of bij de plaatselijke kern van de SDS (zie voor adressen van poli's of kernen: www.downsyndroom.nl). Voor kinderfysiotherapeuten die de BVK methode toepassen kan men terecht op de website <http://www.downdevelopment.nl> onder het kopje "kwaliteit". Indien deelnemers de BVK cursus met goed gevolg doorlopen ontvangen zij een certificaat. De cursussen zijn gecertificeerd door het Centraal Kwaliteitsregister van het KNGF (Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie).

Ergotherapie

Een ergotherapeut richt zich vooral op de ondersteuning van de fijne motoriek en zelfredzaamheid. Ouders kunnen adviezen krijgen voor de ontwikkeling van handelingen zoals openen en sluiten van dingen, drukken op knopjes, zelf eten, aan- en uitkleden, veters strikken, schrijven, toetsen bedienen, enzovoort.⁵⁶ Meestal zal een ergotherapeut in overleg met de behandelend fysiotherapeut ingeschakeld worden.

Er zijn geen studies gevonden over de effectiviteit van ergotherapie bij kinderen met DS.

Conclusies

- ♦ Er is een voor DS specifiek ontwikkelingsprofiel. De motorische ontwikkeling bij kinderen met DS verloopt trager en anders dan bij kinderen zonder DS. Op de voorgrond staan problemen met de houdingscontrole en balans, ook op latere leeftijd.
- ♦ Stimuleren van activiteiten in het dagelijkse leven, spel en sport, met behulp van de ouders, naast de op ontwikkeling gerichte fysiotherapie, is belangrijk. Activatie van de motoriek via sport en spel is gedurende het hele leven nodig.
- ♦ Dagelijks oefenen op een loopband onder leiding van de ouders naast gewone fysiotherapie versnelt het leren lopen en het looppatroon.
- ♦ Specifieke fysiotherapeutische behandeling voor kinderen met DS, gebaseerd op de uitkomst van de BVK test, heeft bewezen effect op de korte termijn. Deze is op de dagelijkse praktijk gericht, waarbij ouderparticipatie belangrijk is. Het geeft ouders een handvat om hun kind spelenderwijs, maar gericht te oefenen.
- ♦ Voor de ontwikkeling van de fijne motoriek en zelfredzaamheid kan het nodig zijn een ergotherapeut in te schakelen.

Aanbevelingen

Wijs ouders op het belang dagelijks de basismotorische vaardigheden te oefenen zoals men dat bij alle kinderen doet, maar dat hun kind met DS meer oefening en herhaling nodig zal hebben.

Verwijs zo vroeg mogelijk (<1 jaar) naar een kinderfysiotherapeut met ervaring met DS (liefst BVK gecertificeerd), om de motorische ontwikkeling te volgen en de ouders te begeleiden in het stimuleren en bijsturen hiervan. Verwijs zo nodig naar een ergotherapeut.

Wijs ouders op het nut de motoriek gedurende het hele leven te blijven activeren door dagelijkse handelingen te oefenen, en wijs hen op het belang hierbij van spel en sport.

Kennishiaten: welke factoren van belang zijn bij het oefenen van motorische vaardigheden voor effecten op de lange termijn t.a.v. functionele ontwikkeling.

A.2.4 Logopedie

F.P.J. Dikken, E. Brunsveld

Vroege logopedische begeleiding voor kinderen met DS en hun ouders (beginnend in het eerste levensjaar) bij de verschillende vaardigheden rond eten en drinken is tegenwoordig gangbaar.⁵⁷ Voldoende kennis over specifieke problemen in de verschillende fasen van het eet- en drinkproces (namelijk de orale, faryngeale en oesofageale fase) is daarbij essentieel.⁵⁸

Vroeger werd de tong van kinderen met DS als te groot beschouwd. Tegenwoordig denken we dat de problemen in de orale fase met de tong aan meerdere factoren zijn toe te schrijven. Naast hypotonie en een vertraagde ontwikkeling wat betreft de bewegingen van de tong, is er ook sprake van tongprotrusie (het ver naar buiten komen van de tong bij activiteit) door een teveel aan spanning van de tong, terwijl de lippen een te lage tonus hebben. Deze combinatie maakt dat de lippen als het ware de tong niet tegen kunnen houden. Verder spelen een kleinere mondholte en onderontwikkeling van de bovenkaak een rol.

Zeker twee aspecten veroorzaken problemen met het kauwen bij kinderen met DS: zowel de bewegingen van de tong (meer voor-achterwaarts dan de laterale bewegingen die nodig zijn om het voedsel naar de kauwvlakken te brengen en het daar te houden) als de hypotonie van de lip- en wangspieren (die het voedsel tussen de kauwvlakken moeten houden). Daarnaast maakt de kleine bovenkaak het in vergelijking met de onderkaak onmogelijk om de tanden en kiezen goed op elkaar aan te laten sluiten en worden de receptoren van het tandvlees onvoldoende gestimuleerd om de bewegingen van de tong voor het kauwen in gang te zetten.⁵⁹

Verder kan hypotonie ook de stabiliteit van de kaak negatief beïnvloeden; de stabiliteit van de kaak is een belangrijke voorwaarde voor afbijten en kauwen. Verondersteld wordt dat kinderen met DS proberen stabiliteit te zoeken door te tandenknarsen, de onderkaak in een abnormale achterwaartse positie te plaatsen of door de tong tussen de voortanden te plaatsen. Deze gegevens benadrukken het belang van een goede observatie van het kauwen en een oraal onderzoek en samenwerking met een tandarts en/of mondhygiëniste (zie ook C.3 Tandheelkunde).

Niet goed of onvoldoende gekauwd voedsel kan problemen opleveren in farynx, oesofagus en darmen. De begeleiding zal dan ook gericht moeten zijn op een vroege start van het kauwen, laterale bewegingen van de tong en kauwbewegingen van de kaken, opbouw van de substanties voor het kauwen en het afleren van compensatoire bewegingen die de ontwikkeling van de mondmotoriek belemmeren.

In de faryngeale fase is een goede slikreflex essentieel ter preventie van (stille) aspiratie. Er zijn kinderen die een verhoogde drempel hebben bij deze reflex en daarbij meer kans hebben op aspiratie tijdens voeding.⁶⁰ Bij recidiverende pneumonieën moet hier dan ook aan gedacht worden. Slikvideo's kunnen bij de diagnostiek behulpzaam zijn.

De twee meest bekende aandoeningen van de oesofagus bij kinderen met DS zijn oesofagusatresie (slokdarmafsluiting) en achalasie (onvermogen om de onderste slokdarmsfincter te ontspannen ter opening) (zie ook B.1 Gastro-enterologie).

Kinderen met DS die een operatie hebben ondergaan in verband met een oesofagusatresie hebben vaak problemen met leren eten en drinken door een tekort aan ervaring (latere start van orale voeding), negatieve ervaringen (meer spugen), maar ook ten gevolge van de slechte motiliteit van de slokdarm en mogelijke vernauwingen. Een achalasie van de onderste slokdarmsfincter of een beperkte motiliteit van de slokdarm kan voorkomen bij zowel kinderen als volwassenen met DS.⁶¹ Deze problemen kunnen in de loop van de jaren gepaard gaan met duidelijke gedragsproblemen rond het eten. Bij eetproblemen kan onder andere gebruik worden gemaakt van Sensorische Integratie therapie.⁶² Daarnaast is het

belangrijk om somatische problemen uit te sluiten. Uit een retrospectieve studie onder 29 kinderen met DS, die gezien werden in een KNO-kliniek bleek 59% van deze kinderen gastro-oesofageale reflux naast hun KNO-problemen te hebben.⁶³

Bij DS is sprake van een vertraagde spraak- en taalontwikkeling, dat bijdraagt aan de vertraagde cognitieve, mentale en sociale ontwikkeling. Hierbij spelen gegeneraliseerde hypotonie en maxillahypoplasie met relatieve macroglossie een belangrijke rol. De mogelijke oorzaken van een vertraagde spraak- en taalontwikkeling staan in tabel 2.⁶⁴ Uit onderzoek van Moura et al is gebleken dat de stem van kinderen met DS een lagere basisfrequentie heeft waardoor deze schor, hees, monotoon en nasaal klinkt en daardoor de verstaanbaarheid negatief wordt beïnvloed. De "DS vocale anatomische functionele ratio" (DS-VR) lijkt een veelbelovende nieuwe parameter te zijn die gebruikt kan worden om de stemontwikkeling van kinderen met DS te monitoren. Computergestuurde stemanalyse levert objectieve en reproduceerbare akoestische metingen op die al bij 4-jarige kinderen met mentale retardatie kunnen worden uitgevoerd.⁶⁵

Visueel maken van de taal

Mensen met DS blijken zich visueel aangeboden informatie even goed of beter te herinneren dan auditief gepresenteerde informatie. Een voorbeeld hiervan is het gebruik maken van ondersteunende gebaren. Thompson beschrijft hoe Nederlands met gebaren al vanaf de 6^e levensmaand kan worden ingezet om de communicatie te bevorderen en op die manier gedragsproblemen kan voorkomen.⁶⁰ Er is recent een overstap gemaakt van het gebruik van Weerklankgebaren naar NmG (Nederlands met gebaren), omdat de laatste genoemde gestandaardiseerd zijn.⁶⁶

Naast het gebruik van gebaren wordt ook het lezen als stimulans genoemd voor het verbeteren van de verbale communicatie en de verstaanbaarheid.⁶⁷

Kinderen met DS beschikken over opvallend goede visuele vaardigheden, terwijl de auditieve vaardigheden zwak tot zeer zwak zijn.⁶⁸

Uit grootschalig onderzoek naar het effect van het lezen (de globaalmethode) bij jonge kinderen met DS bleek het volgende:

- De articulatie en daarmee de verstaanbaarheid verbeteren
De kinderen krijgen door het zien van het woord een extra 'reproductiecode' mee, waardoor het de controle over de spraakmotorische processen gesteund wordt.
- De actieve woordenschat neemt toe
Het zien van een woord lijkt de woordvinding te vergemakkelijken.
- Het kind oefent meer met de eigen spraak, als deze schriftelijk vastgelegd wordt
- De auditieve vaardigheden verbeteren onder invloed van het lezen
De gedachte dat een kind eerst aan de (auditieve) leesvoorwaarden moet voldoen om te kunnen lezen of dat deze eerst getraind moeten worden is dus onjuist. Het is zelfs zo dat deze voorwaarden verbeteren door het lezen.
- Het korte termijngeheugen neemt toe, zonder dat er aparte deelvaardigheden getraind worden
De meeste kinderen leren uiteindelijk lezen op een niveau dat vergelijkbaar is met dat van normaal begaafde kinderen van ongeveer acht jaar. De literatuur geeft voor het bereiken van dit niveau wisselende, maar hoge percentages aan: tussen 60 en 80 % van de kinderen zou deze leesprestatie halen.

Tabel 2: Mogelijke oorzaken van een vertraagde spraak- en taalontwikkeling

Problemen met het gehoor*

- Bovenste luchtweginfecties
 - Otitis Media Acuta (OMA)
 - Otitis Media met Effusie (OME)
 - Ophoping van cerumen in de gehoorgang (die een kleinere diameter heeft)
 - Ouderdoms-slechthorendheid (treedt vaak eerder op dan bij volwassenen zonder DS)
-

Motorische problemen

- Slappe mondmotoriek; tong, lippen en wangen
 - Aanleg van de spieren in het mondgebied⁶⁹
 - Relatief kleine mondholte
-

Neurologische problemen

Vertraagde neurologische prikkelverwerking

Stoornis in de planning van (complexe) bewegingen in het hele lichaam, een “development coördination disorder”, oftewel dyspraxie. Hierbij kan er ook sprake zijn van een orale dyspraxie, met als bijkomende problemen: problemen met leren drinken, afhappen van een lepel en kauwen. Ook een juiste planning van een reeks klanken, zoals bij praten het geval is, levert dan problemen op.

Kleiner korte termijn geheugen

Met behulp van ‘digit span’ testen is aangetoond dat het korte termijn geheugen (‘werkgeheugen’) van kinderen met DS kleiner is dan normaal.⁷⁰ Ze kunnen bijvoorbeeld maar drie eenheden (digits) onthouden in plaats van zes of zeven.⁷¹ Hierdoor hebben zij ook meer moeite met het begrijpen van langere zinnen of meer complexe opdrachten.

Innerlijke spraak

Rondal noemt het ontbreken van een efficiënt mechanisme voor de innerlijke spraak.⁷² Deze innerlijke spraak helpt om gedrag te reguleren, handelingen te plannen en de gevoelsontwikkeling te bepalen. Het is een belangrijke vorm van zelfsturing.

Niet-vloeiendheden

Een groot deel van de kinderen met DS spreekt niet vloeiend. Baksi heeft hierover een uitgebreid overzicht gegeven.⁷³

* zie C2 Keel-, neus- en oorheelkunde

Conclusies

- ◆ Vroege logopedische begeleiding voor kinderen met DS (beginnend in het eerste levensjaar), is van groot belang om de mondmotoriek optimaal te ontwikkelen, eetproblemen te voorkomen en de spraak-taalontwikkeling te stimuleren.
- ◆ Bij DS is sprake van een vertraagde spraak- en taalontwikkeling, wat bijdraagt aan de vertraagde cognitieve, mentale en sociale ontwikkeling.
- ◆ Voor de spraak- en taalontwikkeling is een goed gehoor essentieel (zie C.2.1 Gehoorscreening).
- ◆ Totale communicatie in de vorm van Nederlands met gebaren en gebruik van visuele ondersteuning (in de vorm van foto’s, picto’s en geschreven taal) dragen sterk bij aan de spraak- en taalontwikkeling bij kinderen met DS.⁷⁴

Overige overwegingen

De Nederlandse Vereniging voor Logopedie en Foniatrie heeft in maart 2009 een eerste versie van "Richtlijnen voor de logopedische behandeling van jonge kinderen met het Syndroom van Down" gepubliceerd, opgesteld door de werkgroep VBVC (Vroegbegeleiding, voeding en communicatie), welke zeer waardevol is bij de logopedische begeleiding van kinderen met DS.⁵⁷

Aanbevelingen

Logopedische begeleiding voor kinderen met DS dient vroeg gestart te worden (<1 jaar), om de mondmotoriek optimaal te ontwikkelen en eetproblemen te voorkomen.

De communicatie dient gestimuleerd te worden door gebruik te maken van totale communicatie in de vorm van Nederlands met gebaren en visuele ondersteuning met foto's, picto's en/of geschreven taal (op jonge leeftijd leren lezen).

Kennishiaten

De toepasbaarheid van "DS vocale anatomische functionele ratio" (DS-VR) en Computergestuurde stemanalyse dient verder onderzocht te worden. Informatie over de effecten van logopedische behandeling bij kinderen met DS is vaak niet bekend; nader onderzoek hiernaar is gewenst.

A.2.5 Zindelijkheid

R. Borstlap

In hun overzicht van de literatuur van Buckley et al en Cunningham wordt vermeld dat kinderen met DS over het algemeen later zindelijk zijn dan het doorsnee kind.^{34,75} Dit hangt nauw samen met hun verstandelijke ontwikkeling: is deze laag dan is het kind later zindelijk. De meeste kinderen met DS kunnen vanaf drie-vier jaar getraind worden. Beide auteurs hanteren tabel 3, gebaseerd op de literatuur, eigen onderzoek en ervaring.

Een onderzoek bij vijfjarige kinderen met DS meldt dat 86% nog niet geheel zindelijk is.⁷⁶ Onderzoeken bij een groep van respectievelijk 5-15 jaar en 7-18 jaar melden een percentage van 68% en 56,1% die in de onderzochte leeftijdsperiode nog niet geheel zindelijk zijn.^{77,78}

Tabel 3: Zindelijkheid

Droog overdag	36 maanden (spreiding: 18-50 mnd)
Ontlasting	36 maanden (spreiding: 20-60 mnd)
's Nachts droog	60% bij 7-14 jaar
Gebruik w.c./potje zonder hulp	4 -5 jaar

Niet zindelijk worden moet onderscheiden worden van urineverlies door andere oorzaken, zoals: afwijkingen of verkeerd gebruik blaas en kringspier, ectope ureter, urineweginfecties, epispadie, urethraleppen, vesico-ureterale reflux.

Urethraleppen en verkeerd gebruik van de blaas en kringspier komen vaker voor bij DS.^{77,79-83} Het is aannemelijk dat urineweginfecties ook vaker bij kinderen met DS voorkomen, gezien de verminderde weerstand en grotere kans op obstructieve afwijkingen in de urinewegen, maar hier is geen literatuur over bekend. Zie ook C.7 Urologie.

Zindelijkheidstraining

Er zijn geen voor DS specifieke zindelijkheidstrainingen bekend. Wel is het goed om er rekening mee te houden dat kinderen met DS beter iets leren via visuele instructie dan

verbaal. Begin niet eerder dan als ze er rijp voor zijn, begrippen als 'potje', 'plas' en 'poep' kunnen plaatsen en stabiel kunnen zitten op een(eventueel aangepast) potje.

Conclusies

- ◆ Kinderen met DS worden later zindelijk, met een grote spreiding. Het is nauw gerelateerd aan hun ontwikkelingsniveau.
- ◆ Incontinentie voor urine op grond van een anatomische of functionele afwijking komt vaker voor bij kinderen met DS (zie C.7 Urologie).

Aanbevelingen

Wijs ouders op het feit dat de zindelijkheid later kan optreden. Met creativiteit en geduld kunnen de gangbare methoden om zindelijk te worden, toegepast worden, vooral via instructie met visuele ondersteuning (zoals picto's).

Wees zeker bij uitblijven van de zindelijkheid na een ontwikkelingsleeftijd van 3-4 jaar bedacht op het meer voorkomen van anatomische en functionele afwijkingen (zie B.1 Gastro-enterologie en C.7 Urologie).

Bij aanhoudende zindelijkheidsklachten kan verwezen worden naar een instelling die hulp biedt aan mensen met een handicap (zoals Pluryn; www.pluryn.nl).

A.3 Gedragsproblemen en psychiatrie

M. E. Doornbos

In vergelijking met normaal ontwikkelende leeftijdsgenoten hebben kinderen van 4-18 jaar met DS vaker externaliserende gedragsproblemen zoals impulsiviteit, koppigheid, overmatig aandacht vragen, concentratieproblemen, snel afgeleid zijn (aandacht tekort), spraak- en taalproblemen en oppositioneel gedrag.^{84,85} In de adolescentie en op volwassenleeftijd nemen de externaliserende gedragsproblemen vaak af. Wel worden dan vaker internaliserende gedragsproblemen beschreven (zoals niet willen spreken, veel alleen willen zijn, depressieve klachten). Daarnaast blijkt uit de huidige literatuur dat 18-23% van de kinderen met DS significante psychiatrische problematiek heeft. Kinderen met DS hebben dus in vergelijking met normaal ontwikkelende kinderen in de algemene populatie dus vaker een bijkomende psychiatrische diagnose, in tegenstelling tot de vroegere gedachte dat deze psychiatrische problemen een onderdeel van het syndroom vormden en er ook nauwelijks onderzoek of literatuur voor handen was.

In vergelijking met kinderen met een vergelijkbaar intellectueel niveau, op basis van een andere etiologie dan DS, hebben zij minder vaak psychiatrische problemen (in deze groep kinderen heeft ongeveer 30-40% psychiatrische problemen). Per ziektebeeld zal hieronder de huidige literatuur worden uitgewerkt.⁸⁴⁻⁸⁶

Autisme spectrum stoornissen (ASS)

De prevalentie van autisme in kinderen met DS wordt in de meeste artikelen over DS en psychiatrische aandoeningen geschat op 5-10%.^{85,87-91} Dit is met name gebaseerd op een epidemiologische studie van Kent et al. in 1999. Er werden 58 kinderen met DS onderzocht op het voorkomen van autisme, 33 kinderen voltooiden alle onderzoeken, hiervan bleken er 4 autisme te hebben volgens de toen geldende criteria (ICD-10), dit was 7%.⁹¹

Capone et al onderzocht retrospectief 471 patiënten met DS die een DS-kliniek bezochten van 1991-2001, leeftijd 2-21 jaar.^{84,87,88} Hiervan bleken 61 patiënten een autisme spectrum stoornis (ASS) te hebben, 12.9%. ASS patiënten voldeden aan de DSM-IV criteria voor autisme, pervasieve ontwikkelingsstoornis (PDD-NOS) of conductive disintegrative disorder (CDD). De ABC-gedragstest werd gebruikt. 80% van de kinderen met DS én ASS was mannelijk, 87% van de hen was ernstig verstandelijk beperkt en had een IQ van 0-39 in tegenstelling tot de andere kinderen met DS die geen ASS hadden; deze kinderen hadden een hoger IQ.

Daarnaast waren er 26 kinderen met DS (5.5%) die voldeden aan de DSM-criteria voor stereotiepe bewegingsstoornis (SMD), maar niet aan de criteria voor autisme, PDD-NOS of CDD. Het intellectuele niveau van de SMD-groep varieerde over alle IQ-groepen, 58% was matig tot ernstig verstandelijk beperkt (IQ 25-54), ook hier was 80% van het mannelijke geslacht.^{84,87,88}

Evans et al onderzochten 50 kinderen met DS en 50 kinderen zonder DS met dezelfde mentale leeftijd op het voorkomen van repetitief, ritueel en compulsief gedrag. Repetitief gedrag werd vaker gezien in de DS-groep, met betrekking tot compulsief gedrag werden geen significante verschillen gevonden.⁹² Lowenthal et al. onderzochten in Brazilië 180 patiënten met DS middels de "autism screening questionnaire" (ASQ een vragenlijst aan ouders) en vonden een prevalentie van PDD-NOS van 10.1 % (evenveel jongens als meisjes) en van autisme 5.6%, hiervan was 80% jongen.⁹³

Over de medicamenteuze behandeling van autisme in kinderen met DS is weinig bekend, Capone beschreef goede resultaten met Risperdone.⁸⁸

Aandacht tekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD)

Naar schatting heeft 3-5% van alle kinderen in Nederland ADHD. Er zijn verschillende studies over het voorkomen van ADHD bij kinderen met verstandelijke beperkingen, maar de onderliggende etiologie van de beperkingen is divers. Kinderen met verschillende syndromen worden in deze studies door elkaar gebruikt, waardoor specifieke conclusies over kinderen met DS én ADHD niet kan worden gegeven.^{84,85,94,95}

Geschat wordt dat 6-8% van de kinderen met DS ADHD heeft. Beschreven wordt dat kinderen met DS daarnaast vaker gedragsproblemen als met name aandachtstekort en soms ook hyperactiviteit hebben, zonder dat zij volledig voldoen aan de diagnose ADHD. Deze getallen variëren in de verschillende studies, percentages tot 33% zijn beschreven. In de adolescentie en op volwassen leeftijd komen deze gedragsproblemen veel minder voor.^{84,85,94,95}

Bij ADHD komen slaapstoornissen als co-morbiditeit voor. Hierbij moet ook gedacht worden aan Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) als oorzaak (zie C.2.3 Obstructief slaap apneu syndroom).

Gilles de la Tourette syndroom

In 1995 onderzochten Myers en Pueschel 425 mensen met DS, waarvan 261 kinderen. Hiervan hadden 5 Gilles de la Tourette syndroom (TS), of wel 1,2%. De prevalentie van TS in de algemene bevolking wordt door de auteurs geschat op 0,03-1,6%. Er werd dus geen overtuigend significant verschil aangetoond. De kinderen met DS én TS hadden in tegenstelling tot de andere TS-patiënten een latere aanvang van de TS symptomen, geen positieve familieanamnese, en allen hadden eerdere psychofarmaca gebruikt.⁸⁶ In 2000 werden door Kerbeshian en Burd 258 TS patiënten onderzocht, 5 bleken DS te hebben. Echter 3 van deze 5 patiënten hadden ook nog andere psychiatrische stoornissen en over het eventueel gebruik van psychofarmaca werd niets vermeld.⁹⁶ Concluderend blijkt er tot op heden weinig bekend over DS en TS. Er is geen literatuur die een meer frequent voorkomen van TS bij kinderen met DS aantoont.

Tandenknarsen

In de praktijk wordt het tandenknarsen bij kinderen met DS vaak gezien (zie C.3.4 Bruxisme).

Overige psychiatrische aandoeningen

Over psychotische aandoeningen bij kinderen met DS is te weinig literatuur bekend. Volwassenen met DS hebben vaker depressieve episodes en ook dementie wordt bij hen vaker beschreven. Aangezien deze richtlijn als doelgroep kinderen heeft, wordt hier niet verder op ingegaan.⁹⁷

Conclusies

- ♦ Kinderen met DS tussen 4 en 18 jaar hebben vaker externaliserende gedragsproblemen zoals impulsiviteit, koppigheid, overmatig aandacht vragen, concentratieproblemen, snel afgeleid zijn (aandacht tekort), spraak-/taalproblemen en oppositioneel gedrag.
- ♦ Kinderen met DS hebben in vergelijking met kinderen in de algemene populatie vaker een bijkomende psychiatrische diagnose: de prevalentie van autisme in kinderen met DS wordt geschat op 5-10%, de prevalentie van ADHD op 6-8%, en de prevalentie van Gilles de la Tourette syndroom bij kinderen met DS wordt geschat op 1,2%.
- ♦ Voor de medicamenteuze behandeling van autisme in kinderen met DS beschreef Capone goede resultaten met Risperdone.

Aanbevelingen

Wanneer een kind met DS overmatige gedragsproblemen heeft en/of wanneer gedacht wordt aan een mogelijke psychiatrische nevendiagnose als ADHD of autisme, dient nader psychologisch en psychiatrisch onderzoek te worden verricht, inclusief een bepaling van het ontwikkelingsniveau.

Kennishiaten

Helaas is er nog relatief weinig onderzoek verricht naar het voorkomen van gedragsproblemen en psychiatrische problemen bij kinderen met DS en de eventueel specifieke behandeling hiervan. De literatuur omtrent deze problematiek is dan ook beperkt.

A.4 Kindermishandeling

E. van Hoorn

De definitie van kindermishandeling in deze richtlijn is gelijk aan de definitie die in 2002 is vastgelegd in de Wet op de Jeugdzorg, aangenomen op 22 april 2004 en van kracht geworden vanaf 1 januari 2005. “Kindermishandeling is elke vorm van voor een minderjarige bedreigende of gewelddadige interactie van fysieke, psychische of seksuele aard die de ouders of andere personen ten opzichte van wie de minderjarige in een relatie van afhankelijkheid of van onvrijheid staat, actief of passief opdringen, waardoor ernstige schade wordt berokkend of dreigt te worden berokkend aan de minderjarige in de vorm van fysiek of psychisch letsel”.⁹⁸

De definitie is geen meetlat waarmee is te bepalen of in een bepaalde situatie sprake is van kindermishandeling of niet. Er is veel informatie nodig om daarover een uitspraak te doen. Uiteindelijk zijn het de zorgen over het kind die tot actie leiden. Ook als er geen sprake is van kindermishandeling, maar bijvoorbeeld wel van ernstige opvoedingsproblemen verdienen kind en ouders steun en hulp.

Een veel gebruikte indeling kent 5 vormen van kindermishandeling; lichamelijke mishandeling, lichamelijke verwaarlozing, psychische mishandeling, psychische verwaarlozing en seksueel misbruik.

Het is niet precies bekend hoeveel kinderen per jaar mishandeld worden in Nederland. De laatste schattingen komen uit op 100.000-160.000 kinderen per jaar, dat is ongeveer 3% van alle kinderen.⁹⁹ Volgens een schatting die gebaseerd is op een enquête onder huisartsen en kinderartsen sterven jaarlijks 40 kinderen aan de gevolgen van kindermishandeling.

Er zijn geen gegevens over prevalentie of incidentie van kindermishandeling bij kinderen met DS gevonden in de literatuur.

Primaire preventie

Er is geen literatuur beschikbaar betreffende primaire preventie van kindermishandeling specifiek bij DS. Voor de JGZ is de primaire preventie van kindermishandeling ondergebracht in de richtlijn Vroegsignalering van psychosociale problemen.¹⁰⁰ In deze richtlijn spreekt men over risicofactoren en beschermende factoren. Iedere risicofactor afzonderlijk heeft slechts een zwakke relatie met ongunstige ontwikkelingsuitkomsten. Vooral de cumulatie van risicofactoren vergroot de kans op ongunstige uitkomsten.

Naast primaire preventie op individueel niveau zijn er mogelijkheden om op collectief niveau de weerbaarheid van kinderen te vergroten. In groep 1 t/m 8 van de basisschool is er “Lentekriebels”, dit gaat over relaties en seksualiteit. En voor kinderen met een verstandelijke beperking is er de toolkit van de Rutgers Nisso groep ‘Totale Communicatie. Lichaam en seksualiteit’. Ook regelen speciaal onderwijs scholen (ZMLK) een seksuologisch advies bureau gericht op verstandelijke beperking. MEE heeft diverse mogelijkheden op groepsniveau. Het aanbod verschilt per MEE-organisatie.

In de internationale literatuur zijn de beschermende factoren bij kinderen met een verstandelijk beperking genoemd, ondanks aanbevelingen voor verder onderzoek is hierover weinig te vinden. Bij kinderen met DS is er sprake van andere sociaal-cognitieve vaardigheden. Over een relatie met kindermishandeling wordt geen uitspraak gedaan (beschermend of risicofactor).¹⁰¹

Kinderartsen houden zich over het algemeen minder systematisch bezig met primaire preventie (individueel en collectief niveau), dit is een specifieke taak voor de jeugdgezondheidszorg.

Vroegsignalering (secundaire preventie)

Er is geen literatuur beschikbaar betreffende vroegsignalering (secundaire preventie) van kindermishandeling specifiek bij DS. Er is nog geen gevalideerd instrument voor de secundaire preventie van kindermishandeling. Vroegsignalering is derhalve een taak voor alle betrokken (para)medische professionals. Hierbij is het van belang dat taken en acties afgestemd worden en zal er een zogenaamde zorgcoördinator zijn.

In de jeugdgezondheidszorg zou de SDQ (Strengths and difficulties questionnaire) gebruikt kunnen worden om psychosociale problemen te signaleren. Dit instrument is nog niet valide voor kinderen met een verstandelijke beperking.¹⁰²

De meldcode is een instrument bij vermoeden van kindermishandeling. Het sputovamo formulier wordt genoemd als een van de signaleringsmethoden voor het vastleggen van lichamelijk letsel en een aantal ander gerelateerde data (zoals de oorzaak van het ongeval, de veroorzaker en de reactie van ouders), op de Spoedeisende Eerste Hulp.¹⁰³ De CARE-NL is een instrument voor de beoordeling van het risico op kindermishandeling. De CARE-NL is dus geen formele schaal of een psychologische test. Het is ontworpen als leidraad voor professionele besluitvorming en niet als kwantitatief instrument.

Interventie

Er is geen literatuur beschikbaar betreffende interventie bij kindermishandeling specifiek bij DS. Het Nederlands Jeugd Instituut (NJI) heeft een overzicht van effectieve interventies.¹⁰⁴ Er wordt het volgende gezegd: "In Nederlandse interventies wordt kindermishandeling lang niet altijd expliciet als doel genoemd. Uit omschrijvingen zoals 'ernstige opvoedingsproblemen' in combinatie met 'problemen van kinderen die wijzen op een verstoorde ontwikkeling' valt dan op te maken dat deze interventies ook bij kindermishandeling zijn te gebruiken".

Naast het signaleren van zorgelijke gezinssituaties heeft de JGZ ook als taak de opvoedingscompetenties van ouders te versterken en de draagkracht te ondersteunen. Het deelnemen aan ondersteunende activiteiten van de hulpverlening zou de kans op herhaling van kindermishandeling verminderen. Het basistakenpakket geeft ruimte voor het verlenen van kortdurende lichte opvoedingsondersteuning. Als de problematiek ernstiger is dan de gewone problemen met de opvoeding zal de JGZ dit signaleren en zorgen voor begeleiding en verwijzing naar een andere hulpverlening.

Als er een vermoeden van kindermishandeling is, wordt dat overlegd in het eigen team en vervolgens getoetst bij de aandachtsfunctionaris kindermishandeling binnen de organisatie. Er wordt een zorgplan opgesteld voor verder onderzoek, eventuele hulpverlening en verwijzing, en voor minimaal een advies vragen bij het AMK. Ook na de verwijzing blijft de JGZ het gezin begeleiden. Tenslotte wordt het hele proces van signalering naar begeleiding geëvalueerd.

Conclusies

- ◆ Er is geen literatuur beschikbaar over kindermishandeling bij DS, betreffende zowel primaire preventie, vroegsignalering (secundaire preventie) en interventie.
- ◆ Primaire preventie met betrekking tot kindermishandeling (op individueel en collectief niveau) is een specifieke taak van de jeugdgezondheidszorg.

Aanbevelingen

Primaire preventie met betrekking tot kindermishandeling (op individueel en collectief niveau) wordt als een specifieke taak door de jeugdgezondheidszorg uitgevoerd.

Vroegsignalering (secundaire preventie) is een taak van alle betrokken (para)medische professionals bij kinderen met DS.

Per casus moet worden afgesproken wie de zorgcoördinator is.

Zolang er geen specifieke kennis voorhanden is over effectieve interventie bij kindermishandeling bij DS, wordt geadviseerd de richtlijnen voor de algemene populatie te gebruiken.

Kennishiaten

Wat is de prevalentie van kindermishandeling bij kinderen met DS. Is er een andere vorm van primaire preventie van kindermishandeling bij kinderen met DS nodig vergeleken met kinderen zonder DS.

Hebben kinderen met DS andere signalen, bijvoorbeeld gedragskenmerken, vergeleken met kinderen zonder DS. Is het nodig kinderen met DS op een andere wijze te benaderen in verband met vroegsignalering (secundaire preventie) van kindermishandeling vergeleken met kinderen zonder DS gezien mogelijke andere gedragsuitingen bij kinderen met DS die mishandeld zijn.

Is het nodig kinderen met DS op een andere wijze te benaderen in verband met interventie bij kindermishandeling.

A.5 Coördinatie van zorg

Auteurs: H.B.M. van Gameren-Oosterom, L. Siderius, M.E. Weijerman

Kinderen met een genetisch bepaalde aandoening hebben levenslange zorgbehoefte. Zij hebben een verhoogd risico op aandoeningen die ook in de gemiddelde populatie voorkomen. Een deel van de zorg heeft een preventief karakter.

In Nederland zijn speciaal voor kinderen met DS de zogenaamde Downteams of Downpoli's opgericht. Dit zijn multidisciplinaire teams, die de zorg voor de kinderen coördineren. Een lijst van alle Downpoli's in Nederland is te vinden op de website van de Stichting Downsyndroom.¹⁰⁵

In elk Downteam is de kinderarts de case-manager. Het hoofddoel van de teams is, door het in multidisciplinair verband aanbieden van medische en para-medische deskundigheid, de lichamelijke conditie van kinderen met DS te verbeteren en daarmee de voorwaarden te scheppen voor een optimale ontwikkeling. Belangrijk aspect van deze teams is een geïntegreerde en gestructureerde communicatie naar zowel ouders als alle andere zorgverleners die bij het kind met DS betrokken zijn (op medisch, educatief en sociaal gebied). Deze wordt opgesteld naar aanleiding van een teambespreking aansluitend aan het bezoek van het kind aan het team. In de teambespreking vindt integratie van de onderzoeksresultaten plaats, en wordt de advisering afgestemd op de mogelijkheden van het kind en de ouders.

Aangetoond is dat zorgcoördinatie en een familie gecentreerde zorg ziekenhuisopnamen en spoedeisende hulp bezoeken kunnen verminderen.^{106,107} De meest efficiënte structuur voor gecoördineerde zorg is die met een sterke primaire basis waarin zorgverleners in samenwerking met de patiënt (en organisatie) de verantwoordelijkheid nemen voor het traject door het gehele gezondheidszorgsysteem.¹⁰⁸

Systematische primaire preventie (individueel en collectief niveau) is een specifieke taak voor de jeugdgezondheidszorg. Ook voor kinderen met DS is het van belang door de JGZ gevolgd te worden, naast het traject binnen de kindergeneeskunde. Via de JGZ worden zij ook gevaccineerd.

De transitie van jongeren met DS en hun ouders/verzorgers van pediatrie naar hulpverlening voor volwassenen, kent specifieke aspecten. Door een gestructureerde begeleiding en overdracht kan de continuïteit van zorg worden gewaarborgd. Hiervoor dient gewerkt te worden volgens transitieprotocol.

Als rode draad tijdens de transitiefasen lopen de volgende zeven kernprincipes, genoemd in de concept CBO richtlijn over transitie van jongeren met een chronische aandoening.¹⁰⁹ Ze zijn in volgorde van belangrijkheid genoemd:

1. De jongere en zijn ouders staan centraal
1. Ouders betrokken
2. Coördinatie van zorg
3. Continuïteit
4. Integrale zorg
5. Toekomstgericht
6. Zelfstandigheid

Conclusies

- ◆ Gecoördineerde zorg leidt tot gezondheidswinst. Daarbij is uniforme data registratie kwaliteitsbevorderend.
- ◆ De transitie van jongeren met DS en hun ouders/verzorgers van pediatrie hulpverlening naar hulpverlening voor volwassenen, kent zeven kernprincipes en is een taak van kinderarts en AVG.

Aanbevelingen

Geadviseerd wordt dat zorg voor kinderen met DS in gecoördineerd verband wordt aangeboden, bij voorkeur in een multidisciplinair team (Downpoli of Downteam), met een minimale frequentie van 1x per jaar tot de leeftijd van 10 jaar, en daarna 1x per 2 jaar.

Alle kinderen met DS zullen daarnaast worden gevolgd door de jeugdgezondheidszorg.

De transitie van pediatrie naar volwassen hulpverlening (Arts voor Verstandelijk Gehandicapten) dient met een gestructureerde begeleiding en overdracht te gebeuren.

Kennishiaten

Onderzoek naar een integrale financiering en organisatie structuur voor kinderen met DS is gewenst.

Het is niet bekend wat de beste indeling en organisatie is van de Downteams of Downpoli's.

Onderdeel B – Medische aandachtspunten, kindergeneeskunde

B.1 Gastro-enterologie

B.1.1 Algemene gastro-enterologie

M.E. Weijerman

Aangeboren maag- en darmafwijkingen zijn bij kinderen met DS in 4-10% aanwezig en spelen een belangrijke rol in de eerstejaars morbiditeit. Het meest voorkomend zijn: oesofagus atresie/tracheo-oesophageale fistels (0.3-0.8%), pylorus stenose (0.3%), duodenum stenose/web/atresie (1-5%), de ziekte van Hirschsprung (1-3%) en anus stenose/atresie (< 1-4%)¹¹⁰. Deze afwijkingen zijn in the DS populatie vaker aanwezig, daarom zijn 25-30% van al de duodenumafwijkingen, kinderen met DS.¹¹⁰

De vaak al prenataal vastgestelde aberrante rechter subclavia arterie (ARSA, arteria Lusoria) is vaker aanwezig bij DS, de prenatale incidentie bedraagt 19–36%. Deze ARSA kan problemen geven met de passage van vast voedsel of dysfagie geven (cave) (zie ook B.2 Cardiologie: aangeboren hartafwijkingen).¹¹¹

Voedingsproblemen zijn vaker het gevolg van de suboptimale mondmotoriek, de relatief grote tong, gastro-oesofageale reflux of de aanwezigheid van een van de aangeboren afwijkingen van de maag darm, daarnaast kan een malrotatie zich ook nog vrij laat na de geboorte presenteren.¹¹²

Obstipatie is een serieus probleem bij kinderen met DS en is vooral het gevolg van de hypotonie. Bij hardnekkige problemen dient de ziekte van Hirschsprung uitgesloten te worden als ook hypothyreoïdie, maar ook coeliakie kan zich presenteren met obstipatie. Overgewicht en overvoeding zijn belangrijke problemen bij kinderen met DS.¹¹² Borstvoeding (BV) verdient de voorkeur bij kinderen met DS, niet alleen om psycho-emotionele redenen of de voordelen van de immuniteitsopbouw, maar juist vanwege de stimulatie van de mondmotoriek. In Nederland werd in 2003 bij slechts 48% van de kinderen met DS gestart met BV, in tegenstelling tot 78% in de controle populatie, actief beleid in het voordeel van BV lijkt gerechtvaardigd.^{5,113-117} Bij de voedingsproblemen en voor ondersteuning van de BV kan hulp van een lactatiedeskundige of pre-logopedist aangewezen zijn, deze laatste kan ook hulp bieden bij introductie van vast voedsel, er bestaat geen reden later te beginnen met vast voedsel bij kinderen met DS.

Conclusies

- ◆ Alle aangeboren maag- en darmafwijkingen komen vaker voor bij kinderen met DS.
- ◆ Obstipatie is een veel voorkomend probleem bij DS.
- ◆ Borstvoeding heeft voordelen voor kinderen met DS (mondmotoriek en afweer).

Aanbevelingen

Wees in de eerste maanden bedacht op aangeboren afwijkingen van de maag en darm, ook die met late symptomen zoals duodenumweb of malrotatie.

Vraag naar obstipatie en begeleid bij klachten, en wees bedacht op de ziekte van Hirschsprung.

Raad borstvoeding aan als de situatie dat toestaat. Bij voedingsproblemen kan verwezen worden naar een lactatiedeskundige of pre-logopedist.

B.1.2 Coeliakie

W.E.A. Bolz

De prevalentie van coeliakie (bevestigd middels serologie en een dunne darmbiopt) is 2,6-6,2 % bij mensen met DS.¹¹⁸⁻¹²⁰ Studies bij kinderen met DS komen op een prevalentie van 5-8%.¹²¹⁻¹²³ De prevalentie van coeliakie bij kinderen met DS is ruim tien keer zo hoog dan in de totale bevolking.¹²⁴ 20% van de kinderen met DS en coeliakie hebben geen symptomen (silent coeliac disease).¹²⁰

HLA-DQ2 en -DQ8 zijn de meest belangrijke genetische factoren die tot nu toe geïdentificeerd zijn. Praktisch alle patiënten met coeliakie zijn drager van HLA-DQ2 of -DQ8, waardoor de afwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 een negatieve voorspellende waarde van bijna 100% heeft.¹²⁵ De aanwezigheid van HLA-DQ2 en -DQ8 is echter klinisch minder relevant, omdat 30-40% van de totale bevolking positief is en 0,5-1% daarvan coeliakie heeft.

Screening

Voor het screenen is serologie in de vorm van IgA en IgA tTGA het meest geschikt, gezien de hoge sensitiviteit en specificiteit.¹²⁶ Eenmalig negatief serologisch screenen sluit het ontstaan van coeliakie op latere leeftijd niet uit. Minimaal eenmalige herhaling lijkt daarom geïndiceerd. De screening met IgA tTGA wordt gestart nadat een kind minimaal 6 maanden gluten intake heeft.¹²⁷ De bepaling van HLA-DQ 2 en -DQ8 heeft een nagenoeg 100% negatief voorspellende waarde en kan hiermee de te screenen groep beperken tot alleen de HLA-DQ2- en/of -DQ8-positieve kinderen.¹²²

In geval van IgA-deficiëntie (<0,07 g/L) is het zinvol IgG tTGA en IgG EMA aanvullend te bepalen om coeliakie op te sporen.

Conclusies

- ◆ 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).
- ◆ De bepaling van HLA-DQ2 en -DQ8 heeft een nagenoeg 100% negatief voorspellende waarde voor coeliakie. Echter de positief voorspellende waarde is te laag.
- ◆ Voor het screenen is serologie in de vorm van IgA tTGA (bij normaal totaal IgA) het meest geschikt, gezien de hoge sensitiviteit en specificiteit van beide bepalingen.

Aanbevelingen

Alle kinderen met DS worden gescreend op coeliakie. De behandelende kinderarts is verantwoordelijk voor de uitvoering.

- ◆ Screening kan door bepaling van HLA-DQ2 en -DQ8.
- ◆ Indien HLA-DQ2 of -DQ8 negatief is, stopt de screening.
- ◆ Indien HLA-DQ2 en/of -DQ8 positief is of niet verricht is, wordt vanaf het tweede levensjaar - na minimaal 6 maanden gluten intake - totaal IgA en IgA tTGA bepaald. Daarna zal elke twee jaar IgA tTGA herhaald worden.

In geval van IgA-deficiëntie (<0,07 g/L) wordt aangeraden IgG tTGA en IgG EMA aanvullend te bepalen om coeliakie op te sporen.

Bij klinische verdenking of optreden van andere auto-immuunziekten is opnieuw diagnostiek geïndiceerd.

Overige overwegingen:

De mogelijkheid om te screenen op coeliakie middels HLA-DQ2 en –DQ8 biedt voor ongeveer 60% kinderen met DS (die negatief zijn) het voordeel dat zij niet meer regelmatig gescreend hoeven te worden middels serologie. Echter de overige kinderen (die positief zijn, ongeveer 40%) moeten alsnog gescreend worden met deze bloedtesten. De keuze voor screening zal afhangen van de mogelijkheden in het ziekenhuis, de mening van de ouders, en zal ook gericht zijn op de patiëntvriendelijkheid en de kosteneffectiviteit.

Kennishiaten:

De kosteneffectiviteit van de verschillende screeningsmethoden is niet bekend.

Het is niet bekend of screening op coeliakie zinvol is voor de kwaliteit van leven van de kinderen met DS.

Het is niet bekend of er een verbetering van de klinische conditie of kwaliteit van leven optreedt bij kinderen met silent coeliac disease als ze een gluten-vrij-dieet gaan volgen. Het is een vraag hoe zinvol het is om de kinderen met silent coeliac disease op te sporen en te behandelen.

B.2 Cardiologie

M.E. Weijerman

De prevalentie van aangeboren hartafwijkingen bij kinderen met DS is 43-58%, (zie tabel 4).¹²⁸ Een atrio-ventriculair septum defect (AVSD) is de meest voorkomende afwijking (in de helft van alle gevallen), naast het ventrikel septum defect (VSD) (bij een derde van de gevallen).¹²⁸⁻¹³³

Als geen afwijkingen gevonden zijn bij neonataal fysisch diagnostisch onderzoek, sluit dit een hartafwijking niet uit.^{134,135} De eerste 6 weken is vaak (nog) geen geruis te horen. Symptomen van een ernstige hartafwijking kunnen ook afwezig zijn, terwijl er al ernstige pulmonale hypertensie is ontstaan.¹¹² Vroege detectie door middel van een echocardiogram is daarom altijd aangewezen. De chirurgische correctie van ernstige hartafwijkingen vindt plaats in het eerste levensjaar, onafhankelijk van de aanwezigheid van het Downsyndroom.

Door de vroege diagnostisering, de verbeterde resultaten van de hartoperaties bij kinderen met DS en de klinische zorg eromheen, is de eerstejaars mortaliteit (die vooral door de aangeboren hartafwijkingen werd beïnvloed) van kinderen met DS aanmerkelijk gedaald, in Nederland tot 4% in 2003.^{5,136-140}

Een verhoogde incidentie van persisterende pulmonale hypertensie van de neonaat (PPHN) is ook vastgesteld bij kinderen met het DS: 5-14%.^{128,141-143} Deze afwijking (PPHN) komt onafhankelijk van de aangeboren hartafwijking voor en moet niet verward worden met de pulmonale hypertensie, die bij een hartafwijking kan ontstaan. De laatste ontwikkelt zich op een later moment en niet vlak na de geboorte, zoals PPHN.

In de loop van het leven (vooral pas na de tweede decade) kan zich een mitraalklep prolaps of aorta insufficiëntie ontwikkelen. Dit gebeurt ongeacht of er een aangeboren hartafwijking bestond.^{112,138}

Conclusies

- ♦ Aangeboren hartafwijkingen komen bij ongeveer de helft van de pasgeborenen met DS voor (43-58%). Meestal betreft het een AVSD of VSD.
- ♦ Een echocardiografisch onderzoek is aangewezen binnen de eerste maand na de geboorte; ook zonder klinische symptomen.
- ♦ Operatieve correctie van de meest ernstige aangeboren hartafwijkingen, gebeurt bij voorkeur in het eerste levensjaar. De eerstejaarsmortaliteit is hierdoor gedaald tot 4%.
- ♦ Kinderen met DS hebben ook een risico op Persisterende Pulmonale Hypertensie van de Neonaat (PPHN) (5-14%).
- ♦ Na de tweede decade kan zich een mitraalklep prolaps of aorta insufficiëntie ontwikkelen, dit gebeurt ongeacht of er een aangeboren hartafwijking bestond.

Aanbevelingen

Tijdige opsporing van een aangeboren hartafwijking in de eerste 4 weken na de geboorte is aangewezen, met name ter voorkoming van pulmonale hypertensie en ter vaststelling van het optimale tijdstip voor interventie. De opsporing van een hartafwijking, ook zonder klachten of afwijkingen, wordt met een echocardiogram – uitgevoerd door een kindercardioloog – verricht.

Kennishiaten:

De cardiale morbiditeit op latere leeftijd van de huidige groep kinderen die vroeg geopereerd zijn is niet bekend; de verwachting is dat dit zeer goed is.

Tabel 4: De aangeboren hartafwijkingen gevonden in de periode 2003-2006 bij kinderen met DS geboren in Nederland (NSCK)¹²⁸

Aangeboren hartafwijkingen*	N	%
<i>Enkel defect</i>	<i>147</i>	<i>71,0</i>
AVSD	92	44,4
VSD	38	18,4
PDS	12	5,8
Anders		
Hypoplastische pulmonaire arterie	1	0,5
COA	1	0,5
PS	2	1,0
AR	1	0,5
<i>Combinatie van defecten</i>	<i>60</i>	<i>29,0</i>
AVSD + TOF	3	1,5
AVSD + ASD	6	2,9
AVSD + anders		
Hypoplastische aortaboog	1	0,5
IAA-b	1	0,5
PS	1	0,5
TOF	8	3,9
VSD + ASD	29	14,0
VSD + overrijdende aorta	2	1,0
ASD + PS	7	3,4
Anders		
CAT-II + IAA-a	1	0,5
DAA	1	0,5
Total	207	100,0

*ASD, secundum atrial septal defect; AVSD, atrioventricular septal defect; VSD, ventricular septal defect; PDA, patent ductus arteriosus; TOF, Tetralogy of Fallot; IAA-a, interruption of the aortic arch type a; IAA-b, interruption of the aortic arch type b; COA, coarctation of the aorta; PS, pulmonary valve stenosis; AR, aortic regurgitation; CAT-II, common arterial trunk type II.; DAA, double aortic arch

B.3 Pulmonologie

M.E. Weijerman

Respiratoire problemen zijn verantwoordelijk voor het grootste deel van de morbiditeit en ziekenhuisopnames bij kinderen met DS. De aanwezigheid van een aangeboren hartafwijking speelt een ondergeschikte rol bij het aantal opnames, echter wel bij de duur van de opname.¹⁴⁴⁻¹⁴⁷ Recidiverend piepen (recurrent wheeze) komt vaak voor bij kinderen met het DS – tot 36% is beschreven – en is gerelateerd zowel aan een doorgemaakte RSV infectie als ook aan andere factoren zoals de afwijkende anatomie en afweer.^{145,146}

Belangrijke DS specifieke afwijkingen aan de luchtwegen zijn vooral de anatomische onderste luchtwegafwijkingen en deze staan niet altijd klinisch op de voorgrond. De belangrijkste zijn tracheolaryngomalacie, long hypoplasie en subpleurale cysten.¹⁴⁸ Subpleurale cysten komen vaak voor bij DS (tot 36%) en zijn moeilijk op te sporen: bij een normale X-thorax worden ze gemist, een CT of MRI scan kan ze aantonen. Verder wordt er bij DS een abnormale long groei beschreven, als ook longhypoplasie.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

RSV infecties en profylaxe

Een RSV infectie speelt vaker een rol en kan een ernstiger beeld (een verhoogde kans op ziekenhuisopname) geven bij kinderen met DS, zowel bij kinderen met als zonder aangeboren hartafwijking.^{145,146} Het klinische beeld kan lijken op astma, maar is daar niet gelijk aan; van allergie lijkt minder sprake te zijn bij DS.^{145,146,152-155}

Het bestaan van een hemodynamisch instabiele hartafwijking en de bij het DS bestaande hypotonie, kunnen de luchtwegproblemen verergeren. Ook aandoeningen aan de bovenste luchtwegen spelen een rol (zie C.2 Keel-, neus- en oorheelkunde).¹⁴⁸ Het afwijkende immuunsysteem kan bij het ontstaan van respiratoire problemen ook een rol spelen (zie verder B.4 Immuniteit).

RSV profylaxe met humane monoclonale antilichamen bij kinderen met DS en een congenitale hartafwijking is gebruikelijk. Daarentegen zal bij kinderen met DS zonder hartafwijking het risico op meer frequente en ernstiger RSV infecties en profylaxe individueel moeten worden afgewogen. Er is geen onderzoek verricht naar de effecten van profylaxe bij deze groep kinderen met DS.¹⁴⁵

Conclusies

- ♦ Respiratoire problemen spelen een belangrijke rol in de morbiditeit van DS kinderen.
- ♦ DS specifieke factoren spelen bij de respiratoire problemen een rol, zoals de anatomie en afweer.
- ♦ RSV infecties treden vaker op en verlopen ernstiger, ongeacht bijkomende hartafwijkingen. Op basis van de verhoogde gevoeligheid voor infecties is RSV profylaxe te overwegen.

Aanbevelingen

Extra aandacht dient besteed te worden aan respiratoire problemen.

Gedurende het eerste jaar kan RSV profylaxe overwogen worden, ook bij kinderen met DS zonder hartafwijkingen. Hierbij moet de vergoeding afgestemd worden met de zorgverzekeraar.

Kennishiaten: Allergie speelt bij DS minder vaak een rol, absolute getallen ontbreken. De effectiviteit van RSV profylaxe is niet aangetoond.

B.4 Immunititeit

B.4.1 Immuunsysteem – (patho)fysiologie

E. de Vries

Auto-immuunziekten, hematologische maligniteiten en – met name respiratoire – infecties komen vaker voor bij DS. Een verhoogde frequentie van HBsAg-dragers is aanleiding geweest HBV vaccinatie op te nemen in het Rijksvaccinatieprogramma voor alle kinderen met DS. Al deze zaken wijzen op een afwijkend functioneren van het afweersysteem bij DS.¹⁵⁶ Inderdaad zijn diverse immunologische verschillen beschreven tussen groepen kinderen en volwassenen met en zonder DS: T- en B-lymfocyten en hun subpopulaties zijn verlaagd in aantal,¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ immuunglobulinen tonen een afwijkende verdeling met verlaagd IgG₂ en IgM, en met toenemende leeftijd juist verhoogd IgG en IgG₁,¹⁵⁹ de structuur van de thymus is afwijkend,¹⁵⁶ en de reactie op sommige vaccinaties is verminderd.¹⁶⁰⁻¹⁶² Binnen de groep met DS zijn er duidelijke verschillen in klinisch beloop: niet alle individuen met DS hebben een verhoogde infectiefrequentie, en lang niet alle individuen met DS ontwikkelen een auto-immuunziekte of hematologische maligniteit. Er is tot nu toe geen significant verband aangetoond tussen gevonden waarden van lymfocytensubpopulaties of immuunglobulinen, en het klinische beloop bij één individu.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Conclusies

- ♦ Het immuunsysteem bij DS is afwijkend: T-lymfocyten, B-lymfocyten en hun subpopulaties zijn verlaagd; IgG₂ en IgM zijn verlaagd, met toenemende leeftijd zijn IgG en IgG₁ verhoogd. Er is tot nu toe geen relatie aangetoond tussen de immunologische bevindingen per individu met DS en zijn/haar klinische problemen.
- ♦ Alleen bij een voor DS ongewone klinische presentatie die past bij vermoeden van een afweerstoornis is het zinvol daar verdere diagnostiek naar te verrichten, bij voorkeur volgens het Europees diagnostisch protocol.¹⁶³

Aanbevelingen

Het is niet zinvol routinematig te screenen op immunologische laboratoriumafwijkingen (lymfocytensubpopulaties, immuunglobulinen, antistof respons).

Alleen bij een voor DS ongewone klinische presentatie die past bij vermoeden van een afweerstoornis is het zinvol daar verdere diagnostiek naar te verrichten, bij voorkeur volgens het Europees diagnostisch protocol.

Kennishiaten

Fundamenteel immunologisch onderzoek bij DS is nog verre van compleet (beenmerg, lymfoïde organen, thymus, genoverexpressie effecten).

B.4.2 Vaccinaties

E. de Vries

In het verleden is een verhoogde prevalentie van chronisch HBV dragerschap aangetoond voor DS,¹⁶⁴ dit betrof echter vooral individuen die dicht op elkaar in instituten verbleven. Voor kinderen met DS bevat het standaard Rijksvaccinatieprogramma ook de HBV. Recentere prevalentie data zijn niet beschikbaar. Na vaccinatie voor HBV is de respons bij DS lager, en de titer zakt eerder weg, vooral bij vaccinatie op oudere leeftijd.¹⁶⁵

Er zijn verder nauwelijks data beschikbaar betreffende de respons op vaccinaties uit het Rijksvaccinatieprogramma bij DS. Een verminderde respons werd beschreven voor het acellulair pertussis vaccin,¹⁶⁰ en het tetanus toxoid vaccin.¹⁶² Gezien de reeds bekende afwijkingen in het immuunsysteem bij DS is het zeer wel mogelijk dat de effectiviteit van een of meer van de overige vaccinaties uit het Rijksvaccinatieprogramma bij DS verminderd is. Het is niet bekend of een (eventuele) verlaagde respons ook klinische relevantie heeft.

Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van reizigersvaccinaties bij DS. Gezien de al bekende afwijkingen in het immuunsysteem bij DS is het zeer wel mogelijk dat de effectiviteit van een of meer van de beschikbare reizigersvaccinaties bij DS verminderd is. Het is niet bekend of een eventuele verlaagde respons ook klinische relevantie heeft.

Er zijn nauwelijks data beschikbaar betreffende de respons op overige vaccinaties bij DS. Een verminderde respons werd beschreven voor het influenzavaccin.¹⁶⁶ Gezien de reeds bekende afwijkingen in het immuunsysteem bij DS is het zeer wel mogelijk dat de effectiviteit van een of meer van de overige beschikbare vaccinaties bij DS verminderd is. Het is niet bekend of een eventuele verlaagde respons ook klinische relevantie heeft.

Conclusies

- ♦ Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om te beoordelen of het klinisch relevant is de bereikte titer na HBV vaccinatie bij DS routinematig te bepalen.
- ♦ Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om te beoordelen of het standaard Rijksvaccinatieprogramma dan wel het standaard advies voor reizigersvaccinaties of overige vaccinaties moet worden aangepast bij DS.

Aanbevelingen

Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn verdient het aanbeveling hetzelfde vaccinatiebeleid te hanteren als in de algemene bevolking, met uitzondering van vaccinatie voor HBV, die al sinds 1999 aan alle kinderen met DS wordt aangeboden in het Rijksvaccinatieprogramma.

Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn verdient het geen aanbeveling routinematig de bereikte titer na vaccinatie voor HBV te bepalen.

Kennishiaten

Bepalen van de respons op vaccinaties uit het Rijksvaccinatieprogramma, reizigersvaccinaties en overige vaccinaties.

Bepalen van de klinische relevantie van een eventuele verminderde respons, en de noodzaak tot het aanpassen van het Rijksvaccinatieprogramma, de adviezen betreffende reizigersvaccinaties en de adviezen betreffende overige vaccinaties bij DS.

B.4.3 Aan het immuunsysteem gerelateerde ziektebeelden

E. de Vries

Recidiverende infecties

Infecties, met name respiratoire, komen vaker voor bij DS,¹⁶⁶ en infecties vertonen vaker een ernstig beloop.¹⁶⁷ Er zijn geen gegevens bekend over effectiviteit en veiligheid van langdurige antibiotische profylaxe bij frequent recidiverende infecties bij DS, en evenmin over de noodzaak optredende infecties anders te behandelen dan wanneer geen sprake is van DS.

Auto-immuunziekten

Diverse auto-immuunziekten worden bij DS vaker gezien; er zijn gegevens bekend over hypothyreoïdie, Diabetes Mellitus type I (zie B.6 Endocrinologie), Juvenile Idiopatische Artritis (JIA)¹⁶⁸ en alopecia areata (zie C.6 Dermatologie). Coeliakie (glutenovergevoeligheid) komt frequenter voor bij DS (zie B.1.2 Coeliakie). Diverse autoantistoffen worden bij DS vaker gezien; er zijn tot op heden geen aanwijzingen dat het aantonen van een of meer autoantistoffen in het serum bij kinderen met DS is geassocieerd met (de kans op het ontstaan van) klinische ziekte,¹⁶⁹⁻¹⁷³ behoudens voor hypothyreoïdie (zie B.6.1 Schildklierziekten).

Allergie

Allergie komt minder vaak voor bij DS (zie B.3 Pulmonologie).

Hematologische maligniteiten

Hematologische maligniteiten komen vaker voor bij DS (zie B.5 Hematologische afwijkingen).

Conclusies

- ♦ Infecties komen bij DS vaker voor, en tonen vaker een ernstig beloop.
- ♦ Het is niet bekend of langdurig voorschrijven van antibiotica of immuunglobulinen zinvol is om infecties bij DS te voorkomen dan wel minder ernstig te laten verlopen.

Aanbevelingen

Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn verdient het aanbeveling bij DS hetzelfde beleid bij het voorkomen respectievelijk behandelen van infecties te hanteren als in de algemene bevolking.

Het is zinvol extra alert te zijn op (de ernst van) infecties, auto-immuunziekten en hemato-oncologische maligniteiten.

Kennishiaten

Welke infecties meer voorkomen, en welke infecties ernstiger verlopen bij DS.

De noodzaak voor het voeren van een ander therapeutisch beleid bij infecties bij DS. De effectiviteit en de veiligheid van langdurige antibiotische profylaxe of immuunglobuline-substitutie bij frequent recidiverende infecties bij DS.

B.5 Hematologische afwijkingen

Auteurs: C.M. Zwaan, M. Blink

DS is geassocieerd met verschillende hematologische afwijkingen. Op de neonatale leeftijd komt vooral linksverschuiving voor (80% heeft neutrofielen boven de normaalwaarde), trombopenie (66% heeft $<150 \times 10^9/l$ trombocyten, en 6% $<50 \times 10^9/l$), en polycytemie (tot 33%).¹⁷⁴ De trombopenie verdwijnt meestal spontaan in enkele weken, en dan ontstaat meestal een matige trombocytose.¹⁷⁵

Naast deze benigne afwijkingen, hebben kinderen met DS een verhoogde kans op leukemie, zowel ALL als AML. Daarnaast komt in 5-10% een pre-leukemie voor, ook wel aangeduid als leukemoïde reactie, of transiente leukemie (TL) of myeloproliferatief syndroom. Dit kan ongemerkt weer verdwijnen als geen bloedonderzoek wordt gedaan. Er kunnen ook ernstige symptomen ontstaan zoals hydrops foetalis of pleura- of pericardeffusies, organomegalie of cholestase (TL ontstaat in de foetale hematopoïese, en er worden cytokinen gemaakt in de lever die leverfibrose kunnen geven). De myeloïde blasten zijn meestal op dag 7 na de geboorte aantoonbaar in het bloed; na 4 weken is bij 80% van de kinderen het bloed genormaliseerd. Bij symptomatische TL moet overwogen worden te behandelen met cytarabine. Bij 20% van de kinderen met een TL ontstaat immers later alsnog een echte myeloïde leukemie.³

Leukemie bij DS verschilt van de sporadische ALL en AML die voorkomen bij kinderen zonder DS. Bij ALL gaat dat vooral om een andere verdeling van cytogenetische risicogroepen, wat ook invloed heeft op de prognose. Voor AML geldt dat de prognose veel beter is dan bij sporadische AML (>85% overleving), AML vooral voorkomt bij kinderen <5 jaar, gepaard gaat met een lage tumorload, en met een pathognomonische mutatie in GATA1 (een transcriptiefactor), zodanig dat dit als aparte ziektecategorie onderscheiden wordt (myeloïde leukemie van DS). Inmiddels zijn er ook specifieke behandelprotocollen voor deze myeloïde leukemie van DS, waarin chemotherapie in gereduceerde doses gegeven wordt. Van belang is dat deze vorm van leukemie vaak sluipend ontstaat met een langdurige trombopenie als 'voorfase'. Bij een langer bestaande trombopenie zonder duidelijke oorzaak bij een kind met DS dient dan ook beenmergonderzoek (morfologie, cytogenetica en GATA1 mutatie diagnostiek) plaats te vinden.

Bij SKION (Stichting Kinderoncologie Nederland) is een protocol geopend voor kinderen met DS om te screenen op TL. Voor meer informatie, zie www.skion.nl/voorartsen.

Conclusies

- ◆ Kinderen met DS hebben een verhoogde kans op leukemie, zowel ALL als AML. Daarnaast komt in 5-10% een pre-leukemie (transiente leukemie) voor. Leukemie bij DS verschilt van de sporadische ALL en AML die voorkomen bij kinderen zonder DS.

Aanbevelingen

Bij TL of verdenking op leukemie dient verwezen te worden naar een kinderoncologisch centrum om te beoordelen of er een behandelingsindicatie bestaat.

Geadviseerd wordt ouders te informeren over het feit dat niet bekend is of progressie naar myeloïde leukemie voorkómen kan worden door behandeling van TL, en de mogelijkheid deel te nemen aan een landelijke studie hiernaar bij de NSCK door SKION.

Kennishiaat

Het is niet bekend of progressie naar myeloïde leukemie kan worden voorkómen door behandeling van TL.

B.6 Endocrinologie

B.6.1 Schildklierziekten

A.S.P van Trotsenburg

Congenitale hypothyreoïdie

De incidentie van congenitale hypothyreoïdie (CH) is bij pasgeborenen met DS hoger dan bij pasgeborenen zonder DS (9,2-35,2 per 1.000 vs. 0,56 per 1.000).¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Deze hogere incidentie berust niet op het vaker voorkomen van “klassieke” oorzaken van CH als schildklieraanlegstoornissen of afwijkingen in de schildklierhormoonsynthese, maar waarschijnlijk op een congenitale, DS gerelateerde schildklierandoening of -regulatiestoornis waarbij vrijwel alle pasgeborenen met DS in mindere of meerdere mate zijn “aangedaan”.^{176,179} De precieze oorzaak van deze DS gerelateerde schildklierandoening of -regulatiestoornis is nog onbekend, maar moet een verband hebben met het extra aanwezige chromosoom 21, en daarmee met “gen-dosis onbalans” van op dat chromosoom gelegen genen.

Voor pasgeborenen met DS die na vervolgonderzoek (laboratorium) vanwege een afwijkende neonatale CH screeningsuitslag CH blijken te hebben, gelden dezelfde thyroxine (T4) behandelingscriteria als bij niet-DS pasgeborenen. Het is niet duidelijk of het zinvol is om bij alle pasgeborenen met DS en CH altijd beeldvormende diagnostiek te verrichten (ultrasonografie hals en ¹²³I scan).

Verworven auto-immuun hypo- en hyperthyreoïdie

Bij DS zijn de prevalenties van verworven, manifeste hypo- en hyperthyreoïdie aanzienlijk hoger dan in de niet-DS populatie. De prevalentie van hypothyreoïdie bij lagere school kinderen met DS is ongeveer 20 per 1.000, bij tieners 20 tot 50 per 1.000 en bij volwassenen 100 per 1.000 (niet-DS tieners: 0,4-1,1 per 1.000, volwassenen 9,5 per 1.000).¹⁸⁰⁻¹⁸² Bij tieners en jong-volwassenen met DS is de prevalentie van hyperthyreoïdie ongeveer 6,5-8 per 1.000 (niet-DS kinderen en tieners: 0,008-0,065 per 1.000).^{181,183-186}

De oorzaak van verworven hypo- en hyperthyreoïdie bij DS is vrijwel altijd auto-immuniteit. Bij jonge kinderen met DS zijn op de leeftijden 1 en 2 jaar reeds bij 1,1%, respectievelijk 5,4% antistoffen gericht tegen schildklier peroxidase (anti-TPO) aantoonbaar.¹⁷⁹ Op jong volwassen leeftijd is dit percentage toegenomen tot 15 à 20%.¹⁸⁷⁻¹⁹⁰ Als schildklierautoantistoffen aantoonbaar zijn, is de kans op het binnen 2 jaar ontstaan van manifeste hypo- of hyperthyreoïdie bijna 30%. Als schildklierautoantistoffen niet aantoonbaar zijn, is de kans daarop waarschijnlijk nihil.¹⁸⁸

Vanwege de ongeveer 50x hogere prevalentie van verworven hypothyreoïdie op de kinderleeftijd, en de overlap van verschijnselen/symptomen met het DS fenotype wordt geadviseerd vanaf de leeftijd van 1 jaar jaarlijks de schildklierfunctie te controleren.¹⁹¹ Op basis van de bovengenoemde relatie tussen de aan- en afwezigheid van schildklierautoantistoffen en de kans op het ontstaan van hypo- of hyperthyreoïdie bij DS, valt te overwegen het meten van de anti-TPO concentratie aan de jaarlijkse schildklierfunctie toe te voegen.

De diagnoses (manifeste) hypo- en hyperthyreoïdie zijn onbetwiste indicaties voor behandeling met T4, respectievelijk een thyreostaticum en T4.

Geïsoleerde TSH-verhoging

Sinds de introductie van periodiek schildklierfunctieonderzoek bij DS wordt bij een aanzienlijk percentage kinderen en volwassenen een plasma-TSH-concentratie boven het leeftijdspecifieke referentieinterval, in combinatie met een vrij T4-concentratie (net) binnen

het referentieinterval, gevonden: in de eerste 2 levensjaren >50%, bij 3 jaar ongeveer 50%, bij 10-18 jaar 30%, en bij volwassenen 10-20%.^{181,192} Voor deze combinatie van TSH en vrij T4 bij DS zijn en worden de termen “gecompenseerde hypothyreoïdie”, “subklinische hypothyreoïdie”, en “isolated raised TSH (IR-TSH)” gebruikt.

De oorzaak van de tijdens de eerste levensjaren hoge, maar daarna langzaam afnemende prevalentie van geïsoleerde TSH-verhoging is in de meeste gevallen waarschijnlijk de relatief milde congenitale, DS-gerelateerde schildklierandoening of -regulatiestoornis, waarvan de oorzaak nog onbekend is (zie paragraaf “congenitale hypothyreoïdie”).¹⁷⁹ De TSH-concentratie is hierbij zelden hoger dan 10 mE/l, en fluctueert vaak tussen “licht verhoogd” en “normaal”.^{188,189} Met het ouder worden berust de TSH-verhoging echter vaker op de eerste stadia van schildklierdestructie door autoimmunitet, met een aanzienlijke kans op het snel ontstaan van manifeste hypo- of hyperthyreoïdie (zie paragraaf “verworven autoimmun hypo- en hyperthyreoïdie”).

Als er bij een kind of volwassene met DS sprake is van geïsoleerde TSH-verhoging wordt conform de richtlijnen voor de behandeling van volwassenen met subklinische hypothyreoïdie T4-behandeling geadviseerd als de TSH-concentratie bij herhaling ≥ 10 mE/l is.¹⁹³ Als anti-TPO antistoffen aantoonbaar zijn, wordt T4-behandeling vaak al geadviseerd bij TSH-concentraties boven de bovengrens van het leeftijdspecifieke referentieinterval (grens: 4-5 mE/l).

De vraag of niet alle kinderen met DS en geïsoleerde TSH-verhoging tijdens hun eerste 2 levensjaren met T4 behandeld moeten worden, is controversieel.

Hoewel in een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde trial kinderen met DS die vanaf de neonatale periode met T4 behandeld waren op de leeftijd van 24 maanden een statistisch significant kleinere motorische ontwikkelingsachterstand en een iets grotere lengte hadden, is er onvoldoende zekerheid dat deze behandeling een substantiële bijdrage levert aan de (lange termijn) motorische en cognitieve ontwikkeling. Daar er echter ook geen harde aanwijzingen dat T4-behandeling schadelijk is, zal de beslissing om wel of niet te behandelen door ouders en kinderarts samen moeten worden genomen na het wegen van de argumenten voor en tegen.¹⁹⁴ Het is niet duidelijk of het zinvol is om kinderen met DS ouder dan 2 jaar die milde, geïsoleerde TSH verhoging hebben (TSH concentraties < 10 mE/L) met T4 te behandelen.

Conclusies

- ◆ De incidentie van congenitale hypothyreoïdie (CH) bij pasgeborenen met DS is aanzienlijk hoger dan bij niet-DS pasgeborenen, en berust waarschijnlijk op een DS gerelateerde schildklierandoening of -regulatiestoornis van nog onbekende aard.
- ◆ De prevalenties van verworven hypo- en hyperthyreoïdie bij kinderen en volwassenen met DS zijn eveneens aanzienlijk hoger dan in de niet-DS populatie. De oorzaak is vrijwel altijd schildklierautoimmunitet.
- ◆ Bij aanwezigheid van schildklierautoantistoffen treedt in bijna 30% binnen 2 jaar manifeste hypo- of hyperthyreoïdie op.
- ◆ Tijdens de eerste levensjaren heeft een hoog percentage kinderen met DS “geïsoleerde TSH-verhoging”. Dit percentage neemt af met het ouder worden. De oorzaak is meestal de relatief milde congenitale, DS-gerelateerde schildklierandoening of -regulatiestoornis, waarvan de oorzaak nog onbekend is. Echter, met het ouder worden berust de TSH-verhoging in een toenemend percentage op de eerste stadia van schildklierdestructie door autoimmunitet, met een aanzienlijke kans op het snel ontstaan van manifeste hypo- of hyperthyreoïdie.
- ◆ Het is niet zinvol om kinderen met DS ouder dan 2 jaar die milde, geïsoleerde TSH-verhoging hebben (TSH concentraties < 10 mE/L) met T4 te behandelen.

- ♦ Op dit moment is er onvoldoende zekerheid dat T4 behandeling van (alle) jonge kinderen met DS (met geïsoleerde TSH verhoging) een substantiële bijdrage levert aan de (lange termijn) motorische en cognitieve ontwikkeling. Daar er echter geen harde aanwijzingen dat T4 behandeling schadelijk is, valt behandeling met T4 te overwegen.

Aanbevelingen

Bij pasgeborenen met DS en CH dienen dezelfde T4 behandelingscriteria te worden gehanteerd als bij alle pasgeborenen.

Vanaf de leeftijd van 1 jaar wordt jaarlijks de schildklierfunctie onderzocht (vrij T4 en TSH). Het valt te overwegen hier metingen van de anti-TPO concentratie aan toe te voegen.

Behandeling met T4 wordt geadviseerd als de TSH-concentratie bij herhaling ≥ 10 mE/l is. Als anti-TPO antistoffen aantoonbaar zijn, wordt T4-behandeling geadviseerd bij TSH-concentraties boven de bovengrens van het leeftijdspecifieke referentieinterval (grens: 4-5 mE/l).

Behandeling met T4 bij kinderen met DS ouder dan 2 jaar die milde, geïsoleerde TSH-verhoging hebben (TSH concentraties < 10 mE/L) wordt niet aangeraden.

De beslissing om kinderen met DS van 0-2 jaar wel of niet te behandelen met T4 moet door ouders en kinderarts samen worden genomen na het wegen van de argumenten voor en tegen deze behandeling.

Kennishiaten

De zinvolheid van beeldvormende diagnostiek (ultrasoonografie hals en 123I scan) bij pasgeborenen met DS en CH.

De prevalentie van schildklierautoïmunititeit bij oudere kinderen en tieners met DS.

De zinvolheid van T4-behandeling van kinderen met DS die milde, geïsoleerde TSH verhoging hebben (TSH concentraties < 10 mE/L).

B.6.2 Diabetes Mellitus

M E. Doornbos

Diabetes Mellitus Type I

Er zijn verschillende studies verricht naar het voorkomen van Diabetes Mellitus type I (DM I) bij DS. De enige kwalitatief goede studie betreft een Deense studie van Bergholdt et al. uit 2006.¹⁹⁵ In deze studie werden de gegevens van alle kinderen (1,2 miljoen) geboren tussen 1981-2000 in 2003 retrospectief geanalyseerd op het voorkomen van respectievelijk DS, bevestigd middels karyotypering, en het voorkomen van diabetes type 1. De databases die zijn gebruikt hebben een dekingsgraad van respectievelijk 100% (DS) en 99% (DM I) volgens de auteurs. Hieruit blijkt 0.7% van de DS patiënten heeft DM I. Dit betekent een 4,2-maal verhoogde kans voor DS patiënten om DM I te krijgen (0.7% DS ten opzichte van 0.17% gehele populatie).

Mogelijk is dit nog een onderschatting, omdat personen geboren in de betreffende periode nog later in hun leven als nog DM I kunnen krijgen. De mediane leeftijd bij het ontstaan van DM I in DS patiënten was 6 jaar (0-13 jaar), de mediane leeftijd van DM I in patiënten zonder DS was 8 jaar (0-17 jaar). Dit verschil was niet significant $p=0.33$ (in tegenstelling tot eerdere minder betrouwbare studies).

Diabetes Mellitus type II

Er zijn geen studies verricht naar het voorkomen van Diabetes Mellitus type II (DM II) op de kinderleeftijd. Ook bij volwassenen is de literatuur zeer beperkt.¹⁹⁶ Mensen met DS hebben een hogere kans op obesitas (zie B.7 Groei).

Met het verhoogde risico op obesitas bij mensen met DS bestaat er wellicht tevens (door de obesitas) een verhoogd risico op DM II, maar hier zijn gegevens over bekend.

Conclusies

- ♦ Er is een 4,2-maal verhoogde kans voor kinderen met DS om DM I te krijgen.
- ♦ Er is geen significant verschil in mediane leeftijd bij het ontstaan van DM I tussen DS patiënten en de algemene populatie.
- ♦ Het verhoogde risico op obesitas bij DS betekent mogelijk een verhoogd risico op DM II.

Aanbevelingen

Gezien de 4,2-maal verhoogde kans op DM I, is het zinvol extra alert te zijn op symptomen die op DM wijzen. Echter zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn, verdient het aanbeveling bij DS hetzelfde beleid te hanteren als in de algemene bevolking.

Aanbevolen wordt voor (de preventie van) DM II bij DS hetzelfde beleid te voeren als in de algemene bevolking.

Kennishiaten

Een locus op chromosoom 21 is gevonden als risico-gen voor DM I, regio chromosoom 21q21.11-q22.3, echter de klinische relevantie hiervan is onbekend.¹⁹⁷

Effectieve screeningsmethoden voor het opsporen van DM I zijn niet klinisch beschikbaar.

B.7 Groei

H.B.M. van Gameren-Oosterom, P. van Dommelen

Kinderen met DS hebben een afwijkend groeipatroon.^{198,199} Voor hen zijn specifieke referentie groeidiagrammen voor lengte, gewicht en hoofdomtrek nodig in de zorg, om de groei van de individuele kinderen juist te beoordelen.²⁰⁰

In 2009-2010 is een groeistudie in Nederland uitgevoerd, waarbij van 1596 Nederlandse kinderen met Trisomie 21 (geboren na 1982) groeigegevens zijn verzameld.²⁰¹ In totaal zijn 24.589 metingen verzameld. Hiermee zijn nieuwe specifieke referentie groeidiagrammen gemaakt, die de huidige diagrammen van Cremers et al vervangen (zie bijlage D.3 Groeidiagrammen).¹⁹⁹

Op basis van gezondheid zijn 4 groepen kinderen gemaakt: 1) 'gezonde', 2) met een milde hartafwijking, 3) met een ernstige hartafwijking, 4) met een andere chronische ziekte die de groei kan beïnvloeden. Aan de hand van deze indeling is bij het construeren van de referentiediagrammen rekening gehouden met de (bijkomende) chronische ziekten die de groei kunnen beïnvloeden.

Lengte

In de groeistudie bleek dat de gemiddelde groei van 'gezonde' kinderen met DS en de kinderen met een milde hartafwijking gelijk is. Daarom zijn de nieuwe referentie groeidiagrammen gemaakt op basis van de 3.728 lengtemetingen van de 664 kinderen uit deze 2 groepen. De eindlengte van de kinderen met DS is 163,4 cm voor jongens en 151,8 cm voor meisjes. Kinderen met DS met een ernstige hartafwijking zijn kleiner (gemiddeld - 0,4 SD).

In vergelijking met de algemene Nederlandse populatie groeien de kinderen met DS langs de -2,2 SD-lijn met een afbuiging vanaf de leeftijd van 12 jaar naar -3,0 SD op 18-jarige leeftijd.²⁰²

Voor kinderen met DS is een passende berekening van de Target Height (TH) beschikbaar, zie tabel 5. De TH wordt berekend volgens de methode van Hermanussen en Cole, waarbij een correctie is toegepast voor de eindlengte van kinderen met DS.²⁰³

Tabel 5: Formules van de Target Height (TH) voor jongens en meisjes met DS

TH voor jongen met DS (cm):	$41,8 + 0,328 \times \text{vaderlengte} + 0,359 \times \text{moederlengte}$
95% TH range voor jongen met DS	[TH jongen DS - 10; TH jongen DS + 10]
TH-SD voor jongen met DS:	$(\text{TH jongen DS} - 163,4) / 6,2$
TH voor meisje met DS (cm):	$8,64 + 0,387 \times \text{vaderlengte} + 0,422 \times \text{moederlengte}$
95% TH range voor meisje met DS	[TH meisje DS - 12; TH meisje DS + 12]
TH-SD voor meisje met DS:	$(\text{TH meisje DS} - 151,8) / 7,3$

Hoefdomtrek

Specifieke Nederlandse groeidiagrammen voor hoofdomtrek zijn beschikbaar voor de leeftijd van 0-15 maanden. Ook deze zijn gebaseerd op metingen van 'gezonde' kinderen met DS en de kinderen met een milde hartafwijking. Bij geboorte is de hoofdomtrek van kinderen met DS gemiddeld 33 cm. In vergelijking met de algemene Nederlandse populatie is de hoofdomtrek van kinderen met DS 1,8 SD kleiner.²⁰⁴

Gewicht

De groeistudie toont dat gemiddeld 25,5% van de jongens en 32,0% van de meisjes met DS overgewicht heeft, en 4,2% van de jongens en 5,1% van de meisjes met DS heeft obesitas (gebaseerd op de internationale leeftijdsafhankelijke afkapwaarden voor overgewicht en obesitas).^{201,205} Al vanaf de leeftijd van 4 jaar heeft ruim een kwart van de kinderen overgewicht of obesitas. Het percentage overgewicht (inclusief obesitas) is bij kinderen met DS hoger dan in de algemene Nederlandse populatie, waar 13,3% van de jongens overgewicht of obesitas heeft en 14,9% van de meisjes.²⁰²

Over de oorzaken van de hogere prevalentie van overgewicht en obesitas bij kinderen met DS is in de literatuur weinig bekend.

Een theorie betreft de aanwezigheid van leptine resistentie. Leptine is een hormoon, dat door adipocyten wordt uitgescheiden en in de hypothalamus de eetlust onderdrukt en lichaamsgewicht reguleert. Leptine is positief gecorreleerd aan het percentage lichaamsvet, wat dus betekent dat mensen met obesitas een vorm van leptine resistentie hebben.^{206,207}

Magge et al hebben gewicht, vetmassa en leptine-levels van 35 prepuberale kinderen met DS vergeleken met 33 broers en zussen als controlegroep. Zij vonden dat naast een hogere BMI en percentage lichaamsvet, de kinderen met DS ook hogere leptine waarden hebben dan hun broers en zussen, ook na correctie voor leeftijd, geslacht, etniciteit en voor percentage lichaamsvet. De leptine waarden en het percentage lichaamsvet hadden in beide groepen een positieve correlatie, welke significant groter was bij de kinderen met DS. Dit betekent dat kinderen met DS een hogere leptine secretie hebben bij een bepaald percentage lichaamsvet, dan hun broers en zussen. De oorzaak hiervan is onbekend.²⁰⁸

Conclusies

- ◆ Nederlandse kinderen met DS hebben een specifiek groeipatroon voor lengte. Ze zijn kleiner ten opzichte van de algemene Nederlandse populatie. De gemiddelde eindlengte ligt 3,0 SD onder het gemiddelde van kinderen in de algemene populatie.
- ◆ De hoofdomtrek van Nederlandse kinderen met DS is in de leeftijd van 0-15 maanden kleiner (gemiddeld -1,8 SD) dan die van kinderen in de algemene populatie.
- ◆ Gemiddeld heeft 25,5% van de Nederlandse jongens met DS en 32,0% van de meisjes overgewicht of obesitas, wat significant meer is dan in de algemene populatie.

Overige overwegingen

Kinderen met DS hebben een ander groeipatroon dan kinderen uit de algemene populatie. Lengte en hoofdomtrek van kinderen met DS dienen daarom uitgezet te worden op de specifieke groeidiagrammen voor DS. Hiermee kunnen kinderen met een voor DS afwijkende groei worden opgespoord. Dit is belangrijk om bijvoorbeeld een onderliggende (bijkomende) aandoeningen – die de groei belemmeren – tijdig op te sporen. Voor het gewicht van kinderen met DS ouder dan 15 maanden worden normatieve diagrammen gebruikt, die ook voor de kinderen uit de algemene populatie gelden.

De rol van leptine secretie in het ontstaan van overgewicht bij kinderen met DS is onduidelijk. Een enkele studie toont dit aan.²⁰⁸ Er zijn ook studies die dezelfde leptine secretie als in de algemene populatie vinden. Ook is onduidelijk of er een oorzakelijk verband is tussen de leptine secretie en de hoge prevalentie van overgewicht onder kinderen met DS.

Over het eetpatroon van kinderen met DS is weinig bekend. Gedacht wordt dat kinderen met DS meer te eten krijgen, omdat ze dit zelf graag willen. Hier is echter geen bewijs voor.

Doordat bekend is dat kinderen met DS meer overgewicht hebben, zouden ouders juist meer op het eetpatroon letten en hierdoor voorkomen dat kinderen met DS meer calorieën nuttigen dan anderen.

In enkele studies is onderzocht of het basaalmetabolisme van kinderen met DS anders is dan bij kinderen uit de algemene populatie. Sommige studies vinden een lager basaalmetabolisme, echter andere studies ontkrachten dit weer. Het is niet duidelijk of dit een rol speelt in het gewichtspatroon van kinderen met DS.

Aanbevelingen

Regelmatig wordt door de arts (kinderarts én jeugdarts) lengte en gewicht gemeten, en tot de leeftijd van 15 maanden ook de hoofdomtrek. De metingen worden uitgezet en beoordeeld op de specifieke groeidiagrammen voor kinderen met DS, zie bijlage D.3 Groeidiagrammen (TNO, 2010; verkrijgbaar via www.tno.nl/groei).

Voor elk kind met DS zal de specifieke Target Height berekend worden, zie tabel 5.

In de praktijk is men alert op het ontstaan van overgewicht en obesitas. Bij elk kind met DS zal aan de hand van het BMI-diagram worden bepaald of een kind ondergewicht, normaal gewicht, overgewicht of obesitas heeft. Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn over overgewicht en obesitas bij kinderen met DS, verdient het aanbeveling bij kinderen met DS hetzelfde beleid bij overgewicht/obesitas te hanteren als in de algemene bevolking.

Kennishiaten

De precieze oorzaak van de hogere prevalentie van overgewicht en obesitas van kinderen met DS is onbekend.

Het is niet bekend welke behandeling voor overgewicht en obesitas voor kinderen met DS optimaal is.

B.8 Seksualiteit, voorlichting en anticonceptie

B.8.1 Puberteitsontwikkeling en voorlichting

A.M.W. Coppus

Puberteitsontwikkeling

De puberteitsgroeisput bij kinderen met DS lijkt eerder op te treden, maar velen kennen geen complete puberteitsontwikkeling tot stadium V volgens Tanner.²⁰⁹⁻²¹¹

Meisjes ontwikkelen over het algemeen normale genitalia. Er is weinig informatie over de epidemiologie van de menstruele cyclus bij meisjes met DS. De menarche leeftijd lijkt overeenkomstig te zijn met die in de populatie.²¹²⁻²¹⁴ Er zijn geen aanwijzingen dat de cycli significant afwijkend zijn, in lengte en bloedverlies, tenzij onder invloed van externe factoren.

Factoren die een regulaire menstruatie cyclus beïnvloeden zijn anticonvulsiva, zoals Carbamazepine, Fenytoine, en Phenobarbital. Deze beïnvloeden de cytochroom P450 leverenzymen. Het gevolg hiervan kan onregelmatige menstruele cycli, anovulatoire cycli en amenorroe zijn.²¹⁵ Antipsychotica kunnen leiden tot hyperprolactinaemie en lage oestrogeen spiegels, wat weer kan leiden tot abnormaal bloedverlies en amenorroe.²¹⁶ Schildklieraandoeningen kunnen eveneens de oorzaak zijn van irregulier bloedverlies.²¹⁷

Vrouwen met DS zijn vruchtbaar. Er lijkt sprake te zijn van een normaal ovulatoir patroon.²¹⁴ Bij jongens met DS komen vaker hypospadie en niet-scrotale testes (NST) voor.⁸²

Zij zouden verminderd vruchtbaar zijn, vanwege gonadale insufficiëntie bij een verhoogd follikelstimulerend hormoon concentratie.^{209,218,219}

Voorlichting

De puberteit is een periode van verandering, een overgangperiode naar volwassenheid, waarbij seksualiteit een steeds grotere rol gaat spelen. Een, op niveau, aangeboden voorlichting over lichaamsbeleving, seksualiteit, intimiteit en relaties is erg belangrijk. Gezien de kwetsbaarheid ten aanzien van seksueel misbruik is het trainen van de weerbaarheid in deze aan te raden.^{220,221}

Verschillende regionale en landelijke organisaties bieden voorlichting en voorlichtingsmateriaal aan. Ook worden vanuit verschillende regionale organisaties voor mensen met een verstandelijke beperking trainingen georganiseerd op het gebied van weerbaarheid, relaties en intimiteit. Zie tabel 6 voor een overzicht.

MEE houdt zich bezig met voorlichting over weerbaarheid en seksualiteit, en heeft verschillende programma's hiervoor ontwikkeld. Zo heeft bijvoorbeeld MEE Midden-Holland specifiek voor jongeren met DS de cursus "Jij bent mijn vriend!".²²²

Conclusies

- ♦ Meisjes met DS beginnen gemiddeld iets eerder aan de puberteitsgroeisput, maar maken geen volledige ontwikkeling tot Tanner stadium V door. De vruchtbaarheid en menstruele cyclus zijn normaal.
- ♦ Bij jongens met DS komen vaker hypospadie en niet-scrotale testis (NST) voor. Ze zijn verminderd vruchtbaar.
- ♦ Seksuele voorlichting en het trainen van weerbaarheid is belangrijk gezien de kwetsbaarheid van de jongere met DS.

Aanbevelingen

Geadviseerd wordt seksuele voorlichting en het trainen van weerbaarheid aan de jongeren met DS aan te bieden (bijvoorbeeld via MEE).

Tabel 6: Nuttige adressen voor voorlichting over seksualiteit aan verstandelijk gehandicapten; voor ouders, kinderen en zorgverleners

Begrensde liefde	www.begrensdeliefde.nl
Zoenenenzo	www.zoenenenzo.nl
MEE Nederland	www.mee.nl
Sense	www.sense.info
Rutgernissogroep – Kenniscentrum seksualiteit	www.rutgersnissogroep.nl
Sexwoordenboek	www.sexwoordenboek.nl
Hoe het moet (vanaf 16 jaar)	www.hoehetmoet.nl
Stay in love	www.stayinlove.nl
Hulpmix	www.hulpmix.nl
Movisie (seksueel geweld)	www.movisie.nl
Stichting ISISZ (Intimiteit, Seksualiteit, Informatie en Scholing in de Zorg)	www.isisz.nl
Bosch Suykerbuyk	www.bosch-suykerbuyk.nl
SEN (Steunpunt Expertise Netwerken)	www.senvzw.be

B.8.2 Anticonceptie

A.M.W. Coppus

Anticonceptie

Het niet kunnen omgaan met de noodzakelijke menstruatie hygiëne en voorkómen van zwangerschap, kunnen reden zijn te kiezen voor anticonceptie. Wanneer ouders of verzorgers vragen om anticonceptie zal altijd de mogelijkheid van seksueel misbruik overwogen moeten worden gezien de kwetsbaarheid van deze meisjes.²²⁰ Is het meisje seksueel actief en/of vraagt zij zelf om anticonceptie dan is seksuele voorlichting op zijn plaats. Er dient altijd nagegaan te worden of dit voldoende heeft plaatsgevonden. Het voorkomen van het premenstrueel syndroom, of het cyclisch voorkomen van epilepsie en/of gedragsproblemen kunnen aanleiding zijn tot het voorschrijven van hormonale anticonceptiva bij vrouwen met DS. Dysmenorroe kan gewoonlijk worden behandeld met NSAID's.²¹²

Wanneer een jongen seksueel actief is en/of vraagt om anticonceptiva, dan is ook hier seksuele voorlichting en het nagaan of dit voldoende heeft plaatsgevonden op zijn plaats.

Sterilisatie

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en het Ministerie van Justitie hebben gezamenlijk een advies uitgebracht ten aanzien van de sterilisatie van mensen met een verstandelijke handicap.²²³ Hierin wordt achtereenvolgens de indicatiestelling en verwijzing en het handelen ten aanzien van wilsbekwame en wilsonbekwame jongeren besproken.

De mate van wilsbekwaamheid op het punt van een sterilisatiewens wordt beoordeeld door de (kinder)arts. De arts doet dit in overleg met de jongere, zijn of haar ouders, dan wel wettelijke vertegenwoordiger. Bij verwijzing naar gynaecoloog of uroloog worden medische en psychosociale gegevens bijgevoegd. Er kan hierbij, ter ondersteuning in de besluitvorming, een beroep worden gedaan op een arts voor verstandelijk gehandicapten en een gedragsdeskundige. Bij verwijzing door een arts voor verstandelijk gehandicapten wordt

de rapportage gevoegd van een multidisciplinair zorgverleningsteam. In deze rapportage moet de mening van de psycholoog, de pedagoog en de leiding afzonderlijk tot uiting worden gebracht.

Conclusies

- ♦ Het niet kunnen omgaan met de noodzakelijke menstruatie hygiëne kan een reden zijn te kiezen voor anticonceptiva.
- ♦ Het cyclisch voorkomen van epilepsie of gedragsproblemen kan een aanleiding zijn tot het voorschrijven van anticonceptiva.
- ♦ Bij een verzoek tot sterilisatie is het beoordelen van de wilsbekwaamheid van de jongere een belangrijke stap in het verwijzingsproces.

Aanbevelingen

Wanneer gevraagd wordt om anticonceptie zal altijd de mogelijkheid van seksueel misbruik overwogen moeten worden.

Is het meisje of jongen met DS seksueel actief en/of vragen zij zelf om anticonceptie, dan is seksuele voorlichting op zijn plaats. Er dient altijd nagegaan te worden of dit voldoende heeft plaatsgevonden.

Bij een sterilisatiewens dient naast de indicatie, ook beoordeeld te worden of de jongere wilsbekwaam is.

Kennishiaten:

Er is vrijwel geen recente literatuur en onderzoek op het gebied van seksualiteit en seksuele ontwikkeling van jongeren met DS.

Onderdeel C – Medische aandachtspunten, andere specialismen

C.1 Gezichtsscherpte en oogheelkundige afwijkingen

R. Borstlap, J. Slooff-Kool, F.N. Boonstra, C. de Weger-Zijlstra

Een goed gezichtsvermogen is onontbeerlijk voor de ontwikkeling van een kind. Dit geldt in nog sterkere mate voor kinderen met beperkingen op andere terreinen. Bijvoorbeeld hebben kinderen met DS vaak een verminderd gehoor (40-90% van de kinderen vanaf 6 jaar) en een minder goede perceptie en verwerking van de gesproken taal (zie ook C.2.1. Gehoorscreening en C.2.2. Middenoordinatie voor OME).²²⁴⁻²²⁸ Visuele ondersteuning met gebaren, pictogrammen en dergelijke is belangrijk bij de taalontwikkeling (zie ook A.2.4 Logopedie).⁶⁰

Ogafwijkingen komen vaak voor bij kinderen met DS.²²⁹ Tijdige screening is noodzakelijk om onnodige slechtheid te voorkomen. Het tijdig corrigeren van refractieafwijkingen kan bij DS preventief werken om visuele stoornissen te voorkomen.

Cataract

In diverse studies worden verschillende aantallen cataract bij DS gevonden. Voor congenitaal cataract varieert het tussen 1,4% en 13% en voor congenitaal en verworven cataract samen tussen 4% en 37%.²³⁰⁻²⁴⁰ Op de leeftijd van 12 à 13 jaar ontwikkelt zich vaak al cataracta coerulea.

In ongeveer 50% van de gevallen bij pasgeborenen met DS is de cataract zo ernstig dat het de visuele ontwikkeling direct bedreigt.²³⁰ Het is belangrijk die ernstige gevallen binnen 3 maanden te opereren, omdat op deze jonge leeftijd snel een diepe deprivatie-amblyopie kan ontstaan, die moeilijk te behandelen is als zij langer bestaat. Uit een onderzoek in Engeland bleek dat bij screening door medische professionals ruim 50% van de gevallen niet voor de 3^{de} maand ontdekt wordt. Het is daarom aan te bevelen het onderzoek door een oogarts te laten doen.²⁴¹

Verlaagde gezichtsscherpte en verlaagde contrastgevoeligheid

Dit komt bij 86-100% van de kinderen met DS voor.^{233,242-244} Bij veel kinderen met DS ontwikkelt het vermogen tot details zien zich langzamer en minder goed, ook al worden refractieafwijkingen (waaronder ook cylinderafwijkingen) adequaat gecorrigeerd.²⁴²⁻²⁴⁴ Ditzelfde geldt voor een verlaagde contrastgevoeligheid. Neuronale deficiënties liggen hieraan waarschijnlijk ten grondslag, zoals een verschil in opbouw van de visuele cortex^{243,245}, hoewel ook de kwaliteit van het optische systeem een rol speelt.²⁴⁶ Dit betekent dat de meeste kinderen met DS, ondanks correctie van eventuele refractieafwijkingen, een verminderde gezichtsscherpte en contrastzien hebben.

Minder goed accommoderen

50 tot 90% van de kinderen met DS kan niet optimaal accommoderen.²⁴⁷⁻²⁴⁹ De fysieke mogelijkheid is er wel maar de neuronale controle is niet goed afgesteld. De geleverde accommodatie is altijd te laag.²⁴⁷ Dit komt bij alle soorten en maten van refractieafwijkingen voor.²⁴⁷ De gezichtsscherpte nabij verbetert nauwelijks als de refractieafwijking voor veraf door een bril wordt gecorrigeerd, ook niet bij bijziendheid.^{247,250} Omdat jonge kinderen het meest leren van de naaste omgeving en het dichtbij bekijken van speeltjes, afbeeldingen, letters en dergelijke, heeft dit invloed op hun ontwikkeling. Bij kinderen met DS zal het voorschrijven van een bifocale bril dus eerder nodig zijn. Het dragen van een bifocale bril verbetert niet alleen de gezichtsscherpte nabij maar ook de mogelijkheid om beter te

kunnen accommoderen. Bij een onderzoek van 40 kinderen bleek dat deze verbetering van het accommoderen bij 14 (35%) van de kinderen blijvend was.^{251,252}

Refractieafwijkingen

Voor refractieafwijkingen bij DS worden zeer wisselende percentages opgegeven, variërend van 40-90%.^{232-237,239,240,253} In een transversale studie nam het aantal kinderen met een refractieafwijking met de leeftijd snel toe: 0-2 jaar 43%, 2-4 jaar 50% en 4-6 jaar 79%. Boven de zes jaar bleef het 78%.²³⁵

In longitudinale studies blijkt dat bij de geboorte de refractie van kinderen met DS vaak gering tot matig hypermetropisch is, maar anders dan bij andere kinderen vindt er nagenoeg geen emmetropisatie plaats.²⁵³ Daarnaast kunnen bestaande afwijkingen snel verergeren en bij aanvankelijk emmetrope kinderen kunnen refractieafwijkingen alsnog ontstaan.^{249,253} Myopie neemt vaker toe tot extreme waarden.²⁵⁴ Voor een myopie hoger dan -5 dioptrieën worden percentages als 4% en 7% genoemd.^{223,231}

Dit betekent dat kinderen met DS in hun eerste zes levensjaren frequent op refractieafwijkingen nagekeken moeten worden. Refractieafwijkingen moeten tijdig gecorrigeerd worden om refractie-amblyopie te voorkomen. Een additie voor de gezichtsscherpte nabij zal in vele gevallen noodzakelijk zijn, zeker als de kinderen met DS de schoolleeftijd (4 á 5 jaar) bereikt hebben. Uit een onderzoek bij 34 kinderen in de leeftijd van 5 tot 11 jaar blijkt dat de therapietrouw voor het dragen van zo'n bril heel hoog is (>82%).²⁵²

Overige aandoeningen

Afwijkingen zoals strabismus, nystagmus, blepharitis, verstopte ductus lacrimalis, keratoconus en glaucoom komen vaker bij DS voor.

Strabismus komt bij DS (15-47%) vaker voor dan bij andere kinderen.^{233,235,243,253-255} Esotropie treedt daarbij beduidend vaker op dan exotropie (verhouding 9:1) en vaak pas na het tweede jaar. Het ontstaat meestal op de leeftijd van 4 jaar (67% tussen de 3 en 6 jarige leeftijd).²⁴⁹ Het kan veroorzaakt worden door een refractieafwijking, maar treedt ook vaak los daarvan op.^{253,255} Zowel door het strabismus als door een eventueel oorzakelijke refractieafwijking kan amblyopie ontstaan, die zoveel mogelijk behandeld moet worden. Een kleine scheelzienshoek is in veel gevallen moeilijk diagnostiseerbaar door iemand zonder specifieke competentie. Dit komt door het pseudostrabismus t.g.v. de epicanthus, gevormd door de kenmerkende morfologie van de oogleden bij DS. Een amblyopie ontwikkelt zich (juist) ook bij een kleine, onopvallende scheelzienshoek.

Als de esotropie na het tweede jaar optreedt, is er in die eerste jaren bij die kinderen wel binoculair- en stereozien ontwikkeld, zodat het voor deze groep belangrijk is snel te verwijzen en (in overleg met ouders en orthoptist of oogarts) te behandelen (bril en/of scheelzienoperatie) om het binoculairzien terug te krijgen/te behouden.^{256,257} Voor kinderen met DS bij wie een operatieve correctie niet nodig is voor het herstel van binoculaire functies kan, net als voor anderen kinderen, een cosmetische correctie wenselijk zijn.²⁵⁸

Nystagmus wordt bij 6-33% van de mensen met DS gezien.^{233-237,239,259,260} Meestal is de nystagmus aangeboren, fijnslagig horizontaal en komt vaak voor samen met esodeviatie.^{259,260} Nystagmus kan de oorzaak zijn van een torticollis, doordat de hoofdstand wordt opgezocht waarbij de nystagmus het minst storend aanwezig is. De oorzaak is waarschijnlijk van motorische aard of heeft te maken met de gezichtsscherpte, maar kan, zeker als deze op oudere leeftijd ontstaat, een neurologische oorsprong hebben. Nystagmus is niet te genezen, maar kan met de leeftijd of door corrigeren van een eventuele refractieafwijking verminderen. Soms kan met behulp van een prisma of (bij zeer storende torticollis) een operatie het nulpunt van de nystagmus verlegd worden, waardoor de

torticollis vermindert.²⁶¹ Daarom is het belangrijk de kinderen naar de orthoptist of oogarts te verwijzen.

Blepharitis komt bij 4-10% voor.^{234-236,262} Het bestaan van blepharitis vergroot de kans op het ontstaan van hordeola (ontsteking van talgklieren: strontjes). Ook wordt door sommigen een relatie gelegd met het ontstaan van keratoconus door veelvuldig oogwrijven.²⁶³ Het goed schoonhouden van de ooglidranden is belangrijk.²⁶³ Bij recidiverende klachten is verwijzing naar de oogarts geïndiceerd.

Een verstopte ductus lacrimalis ontstaat doordat bij kinderen met DS het traanbuisje vaak vernauwd is, waardoor het traanvocht minder goed vanuit de neus wordt aangezogen. Hierdoor komt verstopping van de ductus lacrimalis vaker voor (3-36%).^{233,234,236} Behalve door obstructie van de traanbuis zouden klachten van tranen ook verklaard kunnen worden door de slappere ooglidspieren, waardoor de pompfunctie minder goed werkt.²⁶⁴

Keratoconus wordt door verschillende onderzoekers in zeer wisselende percentages beschreven, variërend van 0-13%^{231,234,236,237,265} Mensen met DS hebben op jonge leeftijd al een dunnere cornea, die (waarschijnlijk daardoor) een steilere vorm heeft, ook al zijn er geen klachten van keratoconus.^{266,267} Deze is al wel op te sporen met de schijf van placido.^{268,269} De klachten beginnen vaak vanaf de puberteit en nemen met de tijd in ernst toe. Het opvallendste symptoom is in korte tijd verlies van gezichtsscherpte, veroorzaakt door astigmatisme en bijziendheid. Verwijzing naar de oogarts is dan geïndiceerd. In geselecteerde patienten²⁷⁰ is behandeling mogelijk met contactlenzen en corneatransplantatie.²⁶³ Pas op bij collageen crosslinking, een veelbelovende nieuwe behandelingsmethode voor progressieve keratoconus.^{271,272} Hierbij worden slechte resultaten bij mensen met DS beschreven.²⁷³ In sommige gevallen van keratoconus komt een complicatie voor, Kammerwassereinbruch, zichtbaar door plotselinge troebele cornea en ernstig verlies van de gezichtsscherpte.

Glaucoom: Er bestaat een aangeboren vorm en een verworven vorm (op latere leeftijd of bijvoorbeeld na operaties). Twee studies geven een percentage voor de aangeboren vorm van 0,7 % en 1%,^{235,262} een andere studie geeft bij een groep van 0-17 jarigen glaucoom bij 7%, zonder vermelding van aangeboren of verworven.²³⁴

Bij de aangeboren vorm wordt het oog groter (buphtalmus). Klachten zijn tranende ogen, lichtschuwheid, pijn in de ogen en een bolle troebele cornea. De cornea neemt toe in diameter. Deze aangeboren vorm is zeldzaam, maar vormt een bedreiging voor de gezichtsscherpte en voor het gezichtsveld.²⁷⁴

Bij verdenking op congenitaal glaucoom is directe verwijzing naar de oogarts geïndiceerd. De diagnose moet gesteld op het klinische beeld: Tranen, blepharospasmus, overgevoeligheid voor licht en bij onderzoek: Hazy cornea, oogdruk en, aspect van de papil. De verworven vorm is verraderlijk: lange tijd zijn er geen klachten tot er ineens een aanzienlijke gezichtsveldbeperking optreedt. Bij DS zijn hierover niet veel gegevens bekend.²⁷⁵

Screeningsadviezen

In tabel 7 zijn de screeningadviezen geformuleerd voor mensen met DS. Voor algemene screeningsadviezen bij vroegtijdig opsporen van visuele beperkingen, zie de literatuur.²⁷⁶⁻²⁷⁸

Conclusies

- ♦ Een klein aantal pasgeborenen met DS heeft een ernstig cataract die de visuele ontwikkeling kan belemmeren. Voor een optimaal resultaat moet er binnen 3 maanden geopereerd worden.
- ♦ Er is bij de meeste kinderen sprake van visuele stoornis met name in de vorm van verlaagde gezichtsscherpte en contrastzien, die worden verklaard door een verwerkingsstoornis op corticaal niveau.
- ♦ Er is bij de meeste kinderen ook sprake van accommodatieproblemen.
- ♦ Bij de meeste kinderen treedt er in de eerste vier levensjaren een duidelijke toename van refractieafwijkingen op. Het grootste deel van de kinderen heeft vanwege refractieafwijkingen en verminderde accommodatie op schoolgaande leeftijd een bril nodig.
- ♦ Afwijkingen zoals strabismus, nystagmus, blepharitis, verstopte ductus lacrimalis, keratoconus en glaucoom komen vaker voor bij DS en rechtvaardigen verwijzing naar de oogarts.
- ♦ De eerste resultaten van behandeling van keratoconus bij DS met crosslinking zijn reden om grotere klinische studies af te wachten.

Aanbevelingen

Volg het algemene verwijsschema voor preventieve controles (zie tabel 7).

Verwijs tussentijds bij nieuwe visusklachten, strabismus en/of nystagmus direct naar de orthoptist of oogarts.

Voor non-verbale onderzoeksmethoden of algemeen oogheelkundig onderzoek kan altijd rechtstreeks verwezen worden naar een regionale instelling voor blinden en slechtzienden. Hier beschikt men over teams die gespecialiseerd zijn in onderzoek bij kinderen met een verstandelijke en/of meervoudige beperking.

Corrigeer zo goed mogelijk de refractieafwijking voor veraf en nabij.

Wijs ouders op het belang van schoonhouden van ooglidranden om wrijven te voorkomen in verband met schade aan het oog.

Informeer de ouders over de minder goede gezichtsscherpte, verlaagde contrastgevoeligheid en minder goede accommodatie. Hiermee dient zo nodig wat betreft de “leeromgeving” rekening gehouden te worden (materiaal uitvergrooten, zorgen voor goed contrast, boek met platen dichterbij houden bijvoorbeeld tijdens kringgesprek).

Tabel 7: Schema voor preventieve oogheelkundige controles bij DS

Leeftijd	Controle op	Door wie
0-2 maanden	cataract	oogarts
12-14 maanden	oogbewegingen, strabismus, amblyopie, refractie, nystagmus	orthoptist
3 jaar	idem als bij 12-14 maanden en visus en accommodatie	orthoptist
4-4,5 jaar	idem als bij 3 jaar	orthoptist
6 jaar	idem als bij 3 jaar	orthoptist
>6 jaar: iedere 4 à 5 jaar	refractie, cataract, visus en keratoconus	orthoptist of AVG-arts

C.2 Keel-, neus- en oorheelkunde

C.2.1 Gehoorscreening

A.M. van Wermeskerken, H. van Wieringen

Gehoorproblemen komen vaak voor bij kinderen met DS. Het gehoorverlies wordt door ouders vaak niet onderkend.²⁷⁹ Doordat de kinderen met DS vaak beperkingen hebben op meerdere terreinen (cognitief functioneren, gehoor, zicht, spraak/taal, enzovoorts), is goed kunnen horen essentieel voor de ontwikkeling van het kind. De incidenties van gehoorverlies gevonden in verschillende studies wisselen sterk. Duidelijk is wel dat gehoorverlies vaak voorkomt: bij 40-90% van de kinderen vanaf 6 jaar.²²⁴⁻²²⁸ Het verrichten van gehoorscreening en diagnostiek bij kinderen met DS is vaak lastig. Ook bij het gebruik van meerdere instrumenten, zoals OAE en audiometrie, lukt het niet altijd om een goede indruk van het gehoor te krijgen, wat herhaling van de onderzoeken noodzakelijk maakt. Soms is alleen met een ABR een betrouwbare uitslag te krijgen. Dit wordt bemoeilijkt doordat de ABR vaak onder sedatie of narcose verricht moet worden. De testen dienen afgenomen en geïnterpreteerd te worden in relatie tot de ontwikkelingsleeftijd. Vrije veldaudiometrie kan verricht worden bij een ontwikkelingsleeftijd van 7-15 maanden, speldaudiometrie bij een *verbale* ontwikkelingsleeftijd van 2-2.5 jaar en spraakaudiometrie vanaf een verbale ontwikkelingsleeftijd van 3 jaar.

Er zijn verschillende oorzaken voor het gehoorverlies:

Conductief gehoorverlies (geleidingsverlies) komt veel voor. Dit hangt samen met het frequente voorkomen van OME, en recidiverende en chronische otitis media. De OME persisteert tot op een oudere leeftijd dan bij kinderen zonder DS en recidiveert vaak. Verder is de uitwendige gehoorgang vaak vernauwd,^{225,280} waarbij vaak cerumen impactie optreedt. Mogelijk wordt een deel van het conductieve verlies ook verklaard door afwijkingen in het middenoor, congenitaal of secundair aan middenoorontstekingen.^{228,281}

Perceptief (sensorineuraal) en gemengd verlies komen ook regelmatig voor (incidentie 5-32% van kinderen met DS en gehoorverlies). Mogelijk is er een toename van de incidentie met oplopen van de leeftijd. Er kan op jongvolwassen leeftijd al presbycusis optreden.

Er zijn verscheidene DS gerelateerde afwijkingen geconstateerd die kunnen bijdragen aan het gehoorverlies: verminderde mobiliteit en congenitale afwijkingen van de gehoorbeentjes, persisteren van mesenchymaal weefsel in de tympanische holte, hypoplasie van het middenoor, afwijkende cochlea, malformatie van de semi-circulaire kanalen en andere vestibulaire malformaties, verminderde hoeveelheid van de spirale ganglia in het verloop van de zenuw in de temporale botten en afwijkende hersenstamstructuren met incomplete myelinisatie.²⁸²⁻²⁸⁵

Verschiedende studies hebben aangetoond dat het negatieve effect van gehoorverlies op de taal/spraak ontwikkeling, en daarmee op de cognitieve, emotionele en sociale ontwikkeling bij kinderen met een verstandelijke beperking groter is dan bij kinderen met een normale verstandelijke ontwikkeling. Vanwege de verstandelijke beperking kan ook een mild gehoorverlies al nadelige gevolgen hebben.

Het is aannemelijk dat intensieve medicamenteuze en chirurgische behandeling van otitis media de frequentie van gehoorverlies vermindert.²⁸¹

Gehoorscreening

In Nederland worden alle neonaten gescreend op gehoorverlies in de eerste 4 tot 7 dagen na de geboorte.²⁸⁶ Doel hiervan is om kinderen met een permanent gehoorverlies van minimaal 40 dB aan één of beide oren op te sporen.

Deze permanente gehoorverliezen kunnen zowel perceptief als conductief zijn. De OAE methode (die in de eerste twee rondes wordt gebruikt) screent echter niet het traject vanaf

de binnenste haarcellen richting gehoorzenuw, dus spoort geen auditieve neuropathie op. Waarschijnlijk komt auditieve neuropathie niet vaak voor in deze populatie. Indien na twee rondes geen voldoende gehoor is aangetoond, volgt nog een derde ronde waarin gescreend wordt met de AABR methode. Wanneer hierbij nog steeds geen voldoende reactie aan beide oren kan worden aangetoond wordt een kind verwezen naar een audiologisch centrum.

Er bestaat geen overeenstemming tussen verschillende richtlijnen ten aanzien van het vervolgschema voor KNO-onderzoek en audiologisch onderzoek voor kinderen met DS.

De richtlijn slechthorendheid van de NVAVG uit 1995 beveelt aan één maal per half jaar otoscopie uit te voeren en één maal per 3 jaar een audiologisch onderzoek gedurende het hele leven.²⁸⁷ In Amerikaanse richtlijnen wordt geadviseerd vanaf de geboorte elke 6 maanden een gehoortest te verrichten tot de leeftijd van 3 jaar, daarna jaarlijks.²⁸⁸ Engelse richtlijnen adviseren gehoorscreening elk jaar tot het vijfde levensjaar, daarna 2 jaarlijks.²⁸⁹

In de notitie "speciale zorg voor speciale kinderen" van de jeugdgezondheidszorg wordt voorgesteld om vanaf 4 jaar screeningsaudiometrie te verrichten bij alle kinderen met een ontwikkelingsachterstand; tot 8 jaar één maal per 2 jaar (meestal op school) en van 8-18 jaar één maal per 3 jaar.²⁹⁰ De screening zal worden verricht door getrainde medewerkers van de jeugdgezondheidszorg. De notitie is breed verspreid onder professionals en wordt op veel plaatsen in Nederland door de JGZ uitgevoerd.

Conclusies

- ♦ Gehoorverlies komt veel voor bij kinderen met DS. Op de kinderleeftijd gaat het vooral om conductieve verliezen als gevolg van aangeboren afwijkingen aan het gehoororgaan, chronische en recidiverende middenoorontstekingen, en/of cerumen impactie in vaak vernauwde gehoorgangen.
- ♦ Gehoorverlies bij kinderen met een verstandelijke beperking heeft grotere gevolgen voor de ontwikkeling en het sociaal-emotioneel functioneren dan bij kinderen met een normale ontwikkeling.

Overige overwegingen

Aangezien er in de literatuur alleen cross-sectionele studies verricht zijn en er geen longitudinale follow-up studies zijn is geen evidence based antwoord te geven op de vraag wat de optimale gehoorscreeningsfrequentie is op de kinderleeftijd. Er loopt wel een longitudinale studie in Cincinnati waarvan de resultaten nog verwacht worden.²⁸¹ De eerste resultaten van deze studie suggereren dat intensieve medische en chirurgische behandeling gehoorproblemen deels kan voorkomen. Duidelijk is dat gehoorgang- en middenoorproblemen vaak voorkomen en dat het belangrijk is deze optimaal te behandelen zodat het gehoor geen extra belemmering vormt voor de taal/spraakontwikkeling en daarmee voor de cognitieve en sociaal- emotionele ontwikkeling.

Frequente KNO- en gehoorscreening op jonge leeftijd (<5 jaar) lijkt raadzaam gezien het veelvuldig voorkomen van vernauwing van de uitwendige gehoorgangen met cerumenimpactie, OME en recidiverende otitis media.

In de literatuur is geen onderbouwing aanwezig over wie de meest geëigende persoon is om gehoorscreening te verrichten. Aangezien gehoorscreening bij patiënten met DS lastig kan zijn is het essentieel dat degene die de gehoorscreening doet ervaring heeft met gehoorscreening bij kinderen met een verstandelijke handicap. Locaal zullen goede afspraken gemaakt moeten worden tussen de KNO-arts en het audiologisch centrum. Bij vastgestelde slechthorendheid dient het kind verwezen te worden naar een audiologisch centrum voor hoorrevalidatie.

Aanbevelingen

Kinderen met DS krijgen tot de leeftijd van 5 jaar *minimaal* 1 keer per jaar controle door de KNO-arts en een gehoortest afgestemd op de ontwikkelingsleeftijd; 2 keer per jaar wordt aangeraden. Na de leeftijd van 5 jaar vindt *minimaal* elke 2 jaar controle door de KNO-arts plaats en wordt een gehoortest uitgevoerd; 1 keer per jaar wordt aangeraden. In beginsel zal de gehoortest bestaan uit herhaling van de OAE. Wanneer bij de neonatale gehoorscreening geen voldoende gehoor kan worden aangetoond aan beide oren dient een kind verwezen te worden naar een audiologisch centrum.

Vrije veldaudiometrie kan verricht worden bij een ontwikkelingsleeftijd van 7-15 maanden, spelaudiometrie en spraaudiometrie vanaf een verbale ontwikkelingsleeftijd van respectievelijk 2 en 3 jaar.

De KNO-arts dient speciale aandacht te hebben voor:

- ◆ Vernauwde uitwendige hoorgangen met cerumen impactie. Aanwezig cerumen dient verwijderd te worden.
- ◆ Otitis media met effusie.
- ◆ Recidiverende otitis media.
- ◆ Bij persisterend gehoorverlies dient een interventie aangeboden te worden.

Het is essentieel dat de gehoorscreening wordt uitgevoerd door iemand met ervaring met het meten van het gehoor bij kinderen met een verstandelijke handicap. Er moeten lokaal afspraken zijn gemaakt over de taakverdeling tussen de KNO-arts en het audiologisch centrum. De begeleiding voor oorproblemen wordt verricht door een KNO-arts die ervaring heeft met DS.

Kennishiaten

Er is nog geen prospectief longitudinaal onderzoek gedaan naar de prevalentie van de verschillende typen gehoorverlies bij kinderen met DS. Er is behoefte aan een dergelijk onderzoek om een uitspraak te kunnen doen over de optimale frequentie van gehoorscreening en het natuurlijke beloop van de gehoorstoornissen. In een dergelijk onderzoek zal vastgesteld moeten worden om welk type gehoorverlies het gaat en hoe effectief behandeling met antibiotica en/of trommelvliesbuisjes (MOB) is. Er wordt sterk gepleit voor een landelijke data base om deze informatie te verzamelen.

C.2.2 Middenoordrainage voor OME

A.M. van Wermeskerken. H. van Wieringen

Otitis media met effusie (OME) komt frequent voor bij kinderen met DS en lijkt langer te duren dan bij kinderen zonder DS.²⁸¹ Waarschijnlijk draagt de persisterende OME bij aan het gehoorverlies dat frequent gevonden wordt bij kinderen met DS. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit een negatieve invloed heeft op de taal/spraak ontwikkeling, en daarmee op de cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling, waarbij in vergelijking met kinderen zonder verstandelijke beperking een licht gehoorverlies al gevolgen kan hebben voor het dagelijkse functioneren en de ontwikkeling.

Het is onduidelijk wat de effectiviteit is van het plaatsen van trommelvliesbuisjes (MOB) wegens OME bij kinderen met DS. Lino vergeleek uitkomsten van het plaatsen van MOB bij kinderen met DS ten opzichte van kinderen zonder DS.²⁹¹ De gemiddelde leeftijd van de kinderen was 5 jaar (2-13 jaar). In de groep kinderen met DS was 26% van de oren genezen na plaatsing van MOB ten opzichte van 78% van de oren in de groep kinderen zonder DS. De incidentie van complicaties (perforatie, atelectase van het trommelvlies en cholesteatoom)

was bij de kinderen met DS 26 % versus 10% in de controle groep. Overigens werd cholesteatoom ook gevonden in oren zonder MOB. De incidentie van otorrhea door de MOB trad bij 71,5% van de kinderen met DS op versus 35,7% van de kinderen zonder DS.

Na plaatsing van MOB kon bij 36/50 oren van kinderen met DS gehoorverlies worden aangetoond (>25 dB) en bij 3/50 oren van de kinderen zonder DS. Overigens wordt niet vermeld of het hier een conductief of een perceptief gehoorverlies betrof.

Seilikowitz verrichtte gehoortesten 4-6 weken na het plaatsen van MOB in een groep oudere (>6 jaar) kinderen met en zonder DS.²⁹² In de groep kinderen met DS had 40% van de oren gehoorverlies > 20 dB (17% > 41 dB) ten opzichte van 9% in de groep kinderen zonder DS. Er werden geen complicaties gezien in beide groepen.

In beide studies werd alleen gekeken naar een groep oudere kinderen. Het is goed mogelijk dat bij hen al gehoorverlies ontstaan was in de periode voor de interventie. Het is niet uitgesloten dat intensievere behandeling op jongere leeftijd dit had kunnen voorkomen. Ook is er een opvallend hoog percentage complicaties.

Shott verricht sinds 1999 een longitudinale studie naar gehoorproblemen bij jonge kinderen (<2 jaar) met DS.²⁹³ Zij vond dat 40 van de 48 kinderen hun beste gehoortest bereikten na het plaatsen van 1 of meer MOB. Om snelle uitgroei van trommelvliesbuisjes te voorkomen werd gebruik gemaakt van T-buisjes. Er was geen controle groep. Na een follow-up van 1 jaar had 98% van de kinderen een normaal gehoor. De MOB behandeling was ingebed in een zeer intensief programma met frequent KNO-onderzoek (iedere drie maanden), halfjaarlijks OAE screening tot de leeftijd van 3-4 jaar en daarna 1 keer per jaar, aangevuld met vrije veld audiometrie bij een ontwikkelingsleeftijd van 18 maanden, verwijderen van afsluitende cerumen (geeft 25 tot maximaal 40 dB gehoorverlies), en antibiotische behandeling van chronische bovenste luchtweginfecties.

Conclusies

- ◆ Twee oudere studies suggereren dat plaatsing van MOB voor OME minder effectief is bij kinderen met DS dan bij kinderen zonder DS. Aangezien het hier een groep oudere kinderen betrof is het niet zeker of eerder ingrijpen effectiever geweest zou zijn. Recenter onderzoek suggereert dat intensieve medicamenteuze en chirurgische behandeling van otitis media bij kinderen met DS leidt tot minder gehoorverlies, wanneer ingebed in een omvattend screeningsprogramma.

Overige overwegingen:

Er is onvoldoende onderzoek gedaan om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van de plaatsing van MOB bij OME in kinderen met DS. Het doel van de behandeling is het verbeteren van het gehoor. Omdat effectiviteit van de behandeling onzeker is lijkt het raadzaam het gehoor te controleren na plaatsing van MOB. Indien een gehoorverlies van meer dan 25 dB persisteert moeten aanpassingen (BAHA, gehoorapparaten, ondersteuning van de communicatie met bijvoorbeeld gebaren) overwogen worden. Solo-apparatuur kan nuttig zijn bij auditieve verwerkingsproblemen en veel achtergrondlawaai in de klas.

Aanbevelingen

De indicatie voor trommelvliesbuisjes (MOB) is dezelfde als in de algemene bevolking. Echter, experts raden aan bij kinderen met DS een intensievere medicamenteuze en chirurgische behandeling toe te passen. Gehoortests dienen zo mogelijk kort na plaatsen van MOB verricht te worden. De effectiviteit van buisjes bij DS is nog onduidelijk. Het plaatsen van MOB lukt soms niet door de nauwe gehoorgang.

Er dient laagdrempelig overgegaan te worden tot gehoorrevalidatie wanneer MOB niet effectief of niet mogelijk zijn: bij persisteren van gehoorverlies (>25 dB) dient gehoorondersteuning (BAHA, gehoorapparaten, solo-apparatuur, ondersteuning van de communicatie met bijvoorbeeld gebaren) aangeboden te worden.

Kennishiaten

Er is onvoldoende onderzoek gedaan om een uitspraak te kunnen doen over de effectiviteit van de behandeling van OME door het plaatsen van MOB bij kinderen met DS. Er zou een prospectieve gerandomiseerde studie verricht moeten worden naar de effectiviteit, bijwerkingen en voorkeuren van de ouders t.a.v. het plaatsen van MOB voor persisterende OME in kinderen met DS.

C.2.3 Obstructief slaap apneu syndroom

A.M. van Wermeskerken, H. van Wieringen

Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) en verstoorde slaapcycli worden gevonden bij 57-100% van de kinderen met DS.²⁹⁴⁻²⁹⁸ Veelal worden bij de anamnese geen specifieke klachten vermeld en wordt OSAS niet door ouders herkend.²⁹⁵⁻²⁹⁸

Er zijn verschillende redenen waarom kinderen met DS meer last hebben van OSAS. Er is bij hen midfaciale hypoplasie en mandibulaire hypoplasie. Hierdoor is er een relatieve macroglossie.²⁹⁹ De adenoïden en tonsillen zijn ook relatief groot. De tong kan in de hypopharynx zakken gedurende de slaap. Vaak is er sprake van neusverstopping door de nauwe neuspassage en bijkomende luchtweginfecties. Naast deze anatomische problemen contribueren de algehele hypotonie, verhoogde secreties en vaak bijkomende obesitas aan het voorkomen van OSAS.²⁸¹ Radiografische studies tonen dat de obstructie bij kinderen met DS zich vaak op meer niveaus bevindt.^{300,301}

Kinderen met DS hebben een verhoogd risico op pulmonale hypertensie die deels secundair is aan de congenitale hartafwijkingen. Mogelijk spelen OSAS en persisterende bovenste luchtwegobstructie ook een rol in de etiologie van pulmonale hypertensie. De slaapverstoring kan leiden tot moeheid en minder concentratie overdag. Dit kan belemmerend zijn voor de ontwikkeling, en negatieve invloed hebben op de groei. Overigens wordt ook in gevallen dat er geen OSAS aangetoond wordt vaak een verstoord slaappatroon gevonden.

Behandeling van OSAS in DS is vaak moeilijk. NaCl neusdruppels en eventueel Xylomethazoline kunnen bij intercurrente luchtweginfecties verlichting geven. Bij persisterende klachten wordt vaak adenotonsillectomie (ATE) verricht. In een studie persisteerden de polysomnografische afwijkingen in meer dan 50% van de kinderen met DS na ATE.³⁰² In alle studies worden polysomnografische waarden als uitkomst parameter gebruikt. Er zijn geen studies die kwaliteit van leven, pulmonale hypertensie of ontwikkeling als uitkomstmaat gebruiken. Dynamische cineMRI toont verscheidene oorzaken voor de persisterende bovenste luchtwegobstructie na ATE: glossoptosis, vergrote linguale tonsillen, macroglossie, hypopharyngeale collaps en recidief vergroting van adenoid.³⁰¹ CPAP is zeer effectief in de behandeling van OSAS bij volwassenen. Er zijn geen studies verricht naar het gebruik bij kinderen met DS. CPAP wordt door kinderen met DS vaak niet verdragen.²⁸¹ Het is aannemelijk dat gewichtsreductie bij kinderen met DS en obesitas vermindering van OSAS geeft. Hier zijn nog geen studies naar verricht.

Als bovenstaande therapieën onvoldoende effectief zijn of niet getolereerd worden kan chirurgie worden overwogen. Er zijn diverse chirurgische opties waarvan de effectiviteit nog niet goed onderzocht is bij kinderen met DS. Mogelijkheden zijn diverse tongreductie technieken, tong stabiliserende apparaten, excisie van delen van palatum en een

pharyngoplastiek of een tracheostomie. Alvorens over te gaan tot deze chirurgische technieken wordt geadviseerd het niveau van obstructie goed vast te leggen middels endoscopie, slaap video fluoroscopie, cine CT of cineslaap MRI.³⁰⁰

Conclusies

- ◆ OSAS komt bij kinderen met DS frequent voor en wordt vaak niet door ouders of zorgverleners herkend.
- ◆ De polysomnografische afwijkingen kunnen worden veroorzaakt door afwijkingen op meerdere niveaus bij kinderen met DS, bijvoorbeeld door glossoptosis, vergrote linguale tonsillen, macroglossie, hypopharyngeale collaps en vergroting van adenoid.
- ◆ De toepasbaarheid en effectiviteit van CPAP en de verschillende chirurgische behandelingsmogelijkheden van OSAS zijn niet goed onderzocht bij kinderen met DS.

Overige overwegingen:

In alle diagnostische studies worden polysomnografische waarden als uitkomstparameter gebruikt. Er zijn geen studies die kwaliteit van leven, pulmonale hypertensie of gedrag en ontwikkeling als uitkomstmaat gebruiken. Derhalve is de klinische relevantie van de gevonden afwijkingen onduidelijk. Duidelijk is wel dat polysomnografische afwijkingen vaak voorkomen. Aandacht voor symptomen van bovenste luchtwegobstructie lijken daarom op hun plaats. De anamnese is geen goed screeningsinstrument omdat de klachten niet herkend worden en/of aspecifiek zijn.

Omdat afwijkende polysomnografie zo vaak voorkomt, zonder dat de klachten door ouders of zorgverleners herkend worden, rijst de vraag of alle kinderen met DS gescreend zouden moeten worden op OSAS. Gezien bovenstaande beperkingen van de studies en de onduidelijkheid over de effectiviteit van de therapie van OSAS is het nog niet mogelijk hier een antwoord op te geven. Om te komen tot een screeningsstrategie moet onderzocht worden op welke leeftijd en met behulp van welk instrumenten gescreend kan worden op OSAS en de eventuele gevolgen zoals pulmonale hypertensie.

Binnenkort wordt de richtlijn OSAS verwacht. Deze richtlijn zal mogelijk ook een uitspraak doen over diagnostiek en behandeling van OSAS bij kinderen met DS.

Aanbevelingen

Bij ieder kind moet gevraagd worden naar symptomen van OSAS: snurken, onrustige slaap, apneu, zittende slaaphouding en vermoeidheid overdag. Bij lichamelijk onderzoek dient men speciale aandacht te besteden aan open mond ademhaling. De KNO-arts dient bij iedere controle lichamelijk onderzoek te verrichten naar obstructie van bovenste luchtwegen.

Behandeling met NaCl en kortdurend xylomethazoline is belangrijk bij intercurrente luchtweginfecties. Bij persisteren van klachten is een ATE aangewezen indien duidelijk is dat OSAS op het niveau van adenoid en tonsillen veroorzaakt wordt. Bij onduidelijke symptomen (zoals vermoeidheid) of persisteren van klachten zonder duidelijke oorzaak, dient een polysomnografie verricht worden.

Kennishiaten

Er zijn geen onderzoeken naar de klinische relevantie van de gevonden polysomnografische afwijkingen. In toekomstig onderzoek moeten als uitkomstparameters in ieder geval pulmonale hypertensie en ontwikkelingsniveau meegenomen worden. Er zou onderzoek verricht moeten worden naar de effectiviteit van screening op OSAS bij kinderen met DS. Er zou gerandomiseerd onderzoek verricht moeten worden naar de effectiviteit van de behandeling met CPAP en diverse chirurgische technieken voor kinderen met OSAS en DS.

C.3 Tandheelkunde

C.3.1 Afwijkingen van het aangezicht en de mond musculatuur

W. Reuland-Bosma, E.M. Ongkosuwito

Afwijkingen in de craniofaciale groei

Vanaf de geboorte is bij veel baby's met DS een onderontwikkeling van het naso-maxillaire complex waarneembaar, wat zich uit in een vlak aangezicht. Verder valt binnen de mond het hypoplastische palatum op, met de relatief te grote hypotone tong. Gedurende de craniofaciale ontwikkeling, met daarin de zich ontwikkelende dentitie, wordt de reeds bestaande groeiretardatie van het naso-maxillaire complex nog duidelijker. Het groeipatroon is regelmatig maar hypoplastisch, en de maxilla verplaatst zich niet naar ventraal. Op 14-jarige leeftijd komt de lengte van het palatum bij een kind met DS overeen met die van een 5-jarig kind zonder DS.³⁰³ Ook de onderkaak is hypoplastisch, maar ten opzichte van de bovenkaak minder aangedaan. Hierdoor kan er bij 38,5-61% van de kinderen met DS een pseudo-progenie (uitsteken van de kin) ontstaan.³⁰⁴⁻³⁰⁶ Door de geringe transversale groei van het palatum ontstaan er kruisbeten, variërend van 31-100% (zowel in het front als ook posterior). Open beten komen voor bij 21-56%. Deze kunnen onder andere ontstaan door afwijkende mondgewoonten, zoals een tongpers bij 38%.³⁰⁴

Naast suturale groei en remodeling van het botoppervlak komt de verticale en sagittale ontwikkeling van het aangezicht mede tot stand door de zich ontwikkelende dentities (melk- en blijvend gebit) in de kaken.³⁰⁷ Door de geringe skeletale verticale ontwikkeling van het middengezicht is het van groot belang om er voor te zorgen dat de gebitselementen zo gunstig mogelijk erupteren om maximaal te profiteren van de alveolaire botvorming die gedurende het eruptieproces plaats vindt (2-4 mm botopbouw). De ontwikkeling van de gebitselementen is verantwoordelijk voor de vorming van de processus alveolaris, maar ook voor de verticale hoogtetoename van de processus alveolaris.³⁰⁸ Verticale groei van de processus alveolaris heeft tot gevolg dat de afstand tussen de kaken toeneemt: de tanden uit de bovenkaak en onderkaak verdelen deze ruimte gelijkmatig. De eruptie van een tand gaat door tot hij tegengehouden wordt door tegengestelde krachten, bijvoorbeeld door de occlusie. Het evenwicht dat ontstaat, geldt voor de lange duurmomenten, dus vooral voor de rust fases (dus niet tijdens slikken en kauwen). Het feit dat personen met DS vaak gedurende de rustmomenten de hypotone tong tussen de kiezen hebben, kan er voor zorgen dat de processus alveolaris laag blijft. Hierdoor roteert de onderkaak te veel naar voren en er ontstaat een progenie.

Orthodontische interventie is vaak noodzakelijk. In het melkgebit kunnen al afwijkingen ontstaan, vooral in de bovenkaak.³⁰⁹ Wanneer dit een dwangbeet betreft, is interventie van belang. Inslijpen van de melkelementen kan voorkomen dat de dwangbeet overgaat naar het blijvende gebit.³¹⁰ Daarnaast bestaat er een optimale leeftijdsgrens (tussen de 8-9 jaar) voor verbreding van het smalle palatum (oorzaak van veel kruisbeten).³¹¹ De sutuur van het palatum is dan nog niet geossificeerd en eenvoudiger te verbreden met behulp van orthodontische apparatuur. Daarna is chirurgische expansie nog een mogelijkheid. In het algemeen is een orthodontische behandeling het meest effectief gedurende de groei(spurt).

Afwijkingen aan de mond musculatuur

De hypotonie in de mond musculatuur zorgt voor een open mondhouding bij 68% van de populatie.^{304,312} Mondademhaling is dan eenvoudig en kan leiden tot respiratoire infecties.⁶³ Door de hypotone tong, die relatief te groot is voor de mondholte en laag op de mondbodem ligt, kan de onderlip in eversie geduwd worden en mondsluiting bemoeilijken.³¹³

Door een aanwezige tongpers kunnen er behoorlijke krachten op de gebitselementen worden uitgeoefend. Bij slikken kan de tong tussen de elementen worden geplaatst en zo kan er een open beet ontstaan.³¹⁴⁻³¹⁶ Open beten kunnen in een groot aantal gevallen behandeld worden met myofunctionele apparatuur (het plaatsen van de apparaten stimuleert de spieren).³¹⁷ Door de aanwezige hypotonie is het niet altijd mogelijk om deze orthodontische correcties door te voeren, wanneer zij alleen gebaseerd zijn op spierkracht. Jonge kinderen met een open mond conditie kunnen behandeld worden met de Castillo-Morales orofaciale therapie (apparatuur ontwikkeld door Castillo de Morales), die de mondsluiting bevordert en de communicatiecapaciteit bij kinderen met DS doet toenemen. Deze therapie is niet eenvoudig; er moeten vele nieuwe plaatjes gemaakt worden als gevolg van het wisselen van de gebitselementen en de groei van de kaak.^{312,318}

Lopez-Perez e.a. konden geen verband constateren tussen een open beet en spraakafwijkingen bij kinderen met DS.³¹⁹ Een gestoorde spraak blijkt geen indicatie voor vroege orthodontische behandeling. Bij een zeer ernstige vergrote tong kan een chirurgische verkleining van de tong overwogen worden; de hypotonie blijft echter bestaan.

Conclusies

- ◆ Bijna alle mensen met DS hebben tandheelkundige afwijkingen. Een belangrijk aspect is de aangezichtsafwijking, waarbij onder andere de gebitsontwikkeling, knarsen en klemmen de situatie compliceren.
- ◆ Wanneer interventie nodig is bestaat hiervoor een beperkt tijdspad, namelijk gedurende de groei en tijdens de groeisput.
- ◆ Orofaciale therapie met de apparatuur van Castillo-Moralis kan werken om de occlusie en mondsluiting in het wisselgebit te verbeteren; de belasting voor het kind en de ouders/verzorgers is groot.
- ◆ Tongpers is een moeilijk te behandelen afwijking en zal opnieuw ontstaan na een orthodontische behandeling, tenzij de tongpers opgegeven wordt.

Aanbevelingen

Gedurende de fase van het melk-/wisselgebit is de tandarts attent op de aanwezigheid van een dwangbeet. Deze kan, indien aanwezig, door middel van inslijpen op de melkelementen opgeheven worden.

Op 8-9 jarige leeftijd wordt door de tandarts beoordeeld of expansie van de sutuur van het palatum noodzakelijk is.

Om een goede ontwikkeling van de kaakgroei te waarborgen is het van belang dat de eruptie van de blijvende elementen nauwkeurig gevolgd wordt. Gedurende de halfjaarlijkse controles is het raadzaam tenminste op de leeftijd van 6, 9, 12, 15 en 18 jaar door middel van röntgendiagnostiek dit proces te evalueren. Een eerste bezoek aan de orthodontist wordt op 6 jaar aangeraden om de gebitsontwikkeling goed te kunnen vervolgen.

De groeiontwikkeling van het craniofaciale complex wordt samen met de orthodontist beoordeeld. Daarbij hoort het vastleggen van de kaakrelatie, occlusie, crowding en beoordeling van het juiste moment binnen de groei, zodat er tijdig behandeling door de orthodontist kan plaatsvinden.

Bij een openmondhouding is logopedische behandeling geïndiceerd. Deze kan bijdragen aan een goede mondsluiting.

C.3.2 Afwijkingen aan de tanden en vertraagde eruptie

W. Reuland-Bosma, E.M. Ongkosuwito

Melk gebit

De melkelementen – behalve de tweede melkmolaar (melkkies) – zijn groter bij kinderen met DS, terwijl er in het blijvende gebit sprake is van microdontie.³²⁰ Het is belangrijk elke tand correct te identificeren, omdat er gedurende de eerste fase van de wisseling misverstanden kunnen ontstaan of het blijvende dan wel melkelementen zijn. De eruptie van de melkelementen kan vertraagd zijn en de volgorde wat afwijkend. In het algemeen is de frequentie van agenesieën (niet aangelegd of niet tot ontwikkeling gekomen gebitselementen) in het melkgebit gering (11-17 %).³²¹

Blijvend gebit

Naast de microdontie zijn de klinische kronen vaak korter en conisch. Kegeltandjes en schepvormige incisieven worden vaak gezien.³²² Verstoringen in de mineralisatie veroorzaken hypoplasie en hypocalcificatie, resulterend in een dunnere glazuurkap. Daarnaast komt taurodontie (vergroete pulpakamers waarbij de bodem naar apicaal is verplaatst) het meest voor bij DS in 2^{de} molaren.^{323,324} De eruptie van de blijvende elementen is vaak vertraagd. In principe behoren de elementen meer of minder symmetrisch te wisselen. Is er meer dan 6 maanden verschil, dan is röntgendiagnostiek raadzaam om te verifiëren of het element agenetisch of geïmpacteerd is, of een infauste ligging heeft. Impactie (niet doorkomen) van cuspidaten (hoektanden) en premolaren (kleine kiezen) in de nauwe bovenkaak komt veel voor.^{325,326} In al deze gevallen kan extractietherapie geïndiceerd zijn. Nauwe samenwerking met de orthodontist is raadzaam.

Agenesieën komen veel voor in het blijvende gebit bij DS. In een Nederlandse populatie heeft 59,6 -60,7% één of meer agenesieën.³²⁶ Dit is in overeenstemming met buitenlandse resultaten.^{321,322,327} Binnen deze Nederlandse groep heeft 10,7- 11,4% zes of meer agenesieën. Er is dan sprake van oligodontie. Ten opzichte van de algemene bevolking (waar oligodontie voorkomt bij 0,14%) is dit percentage hoog.³²⁸ Opvallend is dat de agenesieën symmetrisch voorkomen. De frequenties van de laterale incisieven in de bovenkaak en de tweede premolaren in de onderkaak (beide 11,1%) zijn hoger dan van de 2^{de} premolaren in de bovenkaak (5,9%). Agenesieën kunnen een negatief effect hebben op de kaakontwikkeling.^{329,330}

Rond de leeftijd van 6-7 jaar, komen de eerste blijvende tanden door, namelijk de 31 en 41 (voortanden onder). Wanneer beide afwezig zijn, is dit een grote predictor voor de patiënt om oligodontie te ontwikkelen.³²⁶ Oligodontie patiënten zijn een subgroep met een ander phenotype (binnen de kinderen met DS) met meer agenesieën. Ook hier zijn de agenesieën meestal symmetrisch, maar betreffen mogelijk meer elementen per kaak quadrant. De Tooth Agensis Code (TAC) is een elegante methode om combinaties van agenesieën per kwadrant in de kaak aan te geven en kan een snelle inschatting geven voor behandelplanning bij oligodontie patiënten.³³¹ In het algemeen is voor deze groep behandeling in een centrum waar een afdeling voor maxillo-faciale prothetiek aanwezig is en het gebruik van implantaten tot de mogelijkheden behoren, geïndiceerd.³³² Implantaten kunnen pas na het 18^{de} jaar geplaatst worden; de aanwezigheid van parodontitis is in principe een contra-indicatie.³³³ Bij afwezigheid van oligodontie kunnen we spreken van een milde vorm van agenesie bij DS. Wanneer er hartafwijkingen aanwezig zijn dan is er een trend voor een negatieve correlatie voor agenesieën. Dit betekent dat er meer kans op impactie (niet doorkomen) bestaat voor de premolaren (kleine kiezen) en cuspidaten (hoektanden) in de smalle bovenkaak.

Bij hypothyreoïdie is er meer kans op agenesieën. Zorgvuldige monitoring door middel van röntgendiagnostiek kan tijdige extracties indiceren, dan wel tanden in eruptie begeleiden naar locaties zodanig dat maximale botvorming kan ontstaan.³²⁶

Daarnaast vormt de gereduceerde wortellengte een extra complicatie: kroon/wortel verhoudingen van 1:1 komen voor.³²² Korte wortels zijn nadelig voor het aangaan van een orthodontische behandeling en het bieden van houvast voor prothetische constructies. Verder leidt het tot sneller verlies van de elementen, wanneer zich later parodontale problemen voordoen.

Conclusies

- ◆ 60% van de kinderen met DS heeft 1 of meer agenesieën in het blijvende gebit. De elementen zijn vooral symmetrisch afwezig. De frequenties van de laterale incisieven in de bovenkaak en de tweede premolaren in de onderkaak (beide 11,1%) zijn hoger dan van de 2^{de} premolaren in de bovenkaak (5,9%).
- ◆ De prevalentie van oligodontie bij een Nederlandse DS-populatie is 11% (afwezigheid van 6 of meer elementen). Dit is een subgroep met een ander phenotype met agenesieën.
- ◆ Wanneer de elementen 31 en 41 (voortanden onder) beide afwezig zijn (op 7-jarige leeftijd vast te stellen), dan is dit een grote voorspeller op het ontwikkelen van oligodontie (onderpremolaren kunnen tot het 9^{de} jaar nog calcificeren).
- ◆ Impactie van cuspidaten/premolaren in de bovenkaak komt frequent voor.

Overige overwegingen

Een regelmatige tandstand maakt goede mondhygiëne makkelijker uitvoerbaar, wat de basis levert voor preventie en bovendien leidt tot een aantrekkelijk uiterlijk. Orthodontische consultatie is aan te bevelen bij de besluitvorming, teneinde door juiste timing en selectieve extracties tot een optimaal resultaat te komen.

Aanbevelingen

De tandarts dient vast te stellen of er sprake is van agenesieën, impacties en crowding, in relatie tot de beschikbare ruimte in de kaken. Ook dient gedurende de kaakontwikkeling gezorgd te worden voor een optimale stand en botopbouw. Gestreefd wordt naar een regelmatige tandstand.

Bij meer dan 6 maanden verschil tussen wisselen van symmetrische elementen, is röntgendiagnostiek raadzaam, om te verifiëren of het element agenetisch is, geïmpacteerd, of een infauste ligging heeft. Gezien de complexiteit van de behandeling kan het een overweging zijn om een tandarts-gehandicapten zorg en/of tandarts-pedodontoloog in de zorg te betrekken.

C.3.3 Gebitsverzorging

W. Reuland-Bosma, E.M. Ongkosuwito

Cariësprevalentie en erosies

Bij DS is er een lage cariësprevalentie.^{334,335} Verschillende oorzaken liggen hier aan ten grondslag: verlate eruptie, de aanwezigheid van diastemen (ruimte tussen de tanden) door de agenesieën en microdontie, de aanwezigheid van een vlak fissuur patroon, maar vooral ook een gezond voedingspatroon met beperkte tussendoortjes. Afwijkende speekselfactoren kunnen een belangrijke rol spelen; tenslotte is speeksel de verdediger van de mondholte.³³⁶ Door de hypotonie van de oesophagus hebben kinderen met DS meer kans op reflux.³³⁷

Medicatie tegen reflux kan naast ontstekingen aan de oesophagus, erosies van het tandmateriaal tegengaan. Erosies in combinatie met bruxisme kunnen ernstige gebitslijtage veroorzaken. Ook zure frisdranken (met name die met appelzuur) geven een verlengde zuurproductie en erosies kunnen het gevolg zijn.

Parodontopathieën

Parodontale afbraak komt veel voor bij mensen met DS (33-49 %). Dit begint al op jonge leeftijd en wordt ernstiger met toenemen van de leeftijd.^{335,338} Parodontitis heeft een negatief effect op de kwaliteit van leven, en de frequente controles bij de mondhygiëniste om de parodontitis onder controle te houden zijn belastend.³³⁹ De parodontale afbraak is ernstiger vergeleken met mentaal geretardeerde personen in dezelfde omgeving (instituten of thuiswonend).³³⁸ In een inrichting bleek dat in de leeftijd van 16-45 jaar 70% edentaat (tandeloos) was geworden door parodontale aandoeningen (bij de gewone bevolking is dit minder dan 1%).³⁴⁰ Steunweefselverlies rond de korte wortels is daar mede debet aan. Ook onder omstandigheden met dezelfde hoeveelheid plaque, ontwikkelen kinderen met DS meer en ernstiger gingivitis. Een afwijkende afweer als ook de aanwezigheid van meer pathogene subgingivale bacteriën, zouden verantwoordelijk kunnen zijn voor het verschil in het ontwikkelen van parodontitis.^{338,341} Echter in een relatief oudere populatie met ernstige parodontitis werden geen verschillen gevonden in de aanwezige subgingivale plaque bacteriën.³⁴² De verminderde afweer van personen met DS voor meer parodontale aandoeningen ligt hieraan ten grondslag.³⁴⁰

Het ontbreken van een klinische verbetering en wijziging van de subgingivale flora na standaard supragingivale plaque controle, onderschrijft de verminderde immunologische respons.^{343,344} Gelukkig is het wel degelijk mogelijk de subgingivale plaque door heel precieze en meer frequente supragingivale plaque beheersing (eventueel chemisch) te beïnvloeden.^{338,345,346} Ook non-chirurgische parodontale (initiële) therapie bleek effectief.³⁴⁷

Met behulp van de DPSI (Dutch Periodontal Screenings Index) kan de behandelbehoefte worden ingeschat.³⁴⁸ Dit is pas nodig rond het 18^e jaar, omdat dan pas lichte parodontale afbraak voorkomt.^{334,338} Het verlies van attachment door horizontaal botverlies, het ontstaan van recessies, is karakteristiek voor de parodontale afbraak bij DS, zonder dat er direct een toename van de pocketdiepte ontstaat; het is aan te bevelen reeds recessies vast te leggen op 6, 9, 12, 15 en 18 jaar.³³⁸

Conclusies

- ◆ Kinderen met DS hebben een gering risico op cariës .
- ◆ Erosies (door reflux dan wel frisdranken) in combinatie met bruxisme kunnen snel glazuurschade aanrichten. Doordat de glazuurkap dun is, komt het veel zachtere dentine gauw bloot te liggen.
- ◆ Frisdranken gedronken door een rietje geven minder tandweefselschade.
- ◆ Kinderen met DS vormen een parodontale risicogroep, waarbij periodieke preventieve zorg een effectief middel is om het ontstaan en de progressie van parodontitis tegen te gaan.
- ◆ In het melkgebit wordt in het algemeen alleen gingivitis gezien. Rond het 13^{de} jaar ontwikkelt zich de klinische roodheid met typische bolle zwelling en kunnen recessies (terugtrekkingen van het tandvlees) zich voordoen. Een DPSI-meting in het wisselgebit geeft vals-positieve uitslagen (melkelementen naast blijvende elementen).
- ◆ Vanaf het 15^{de} jaar wordt parodontale afbraak gezien, die vaak gepaard gaat met horizontaal botverlies en toename van pocketvorming. Op latere leeftijd ontstaan er angulaire defecten met ernstige parodontitis. Verlies van elementen wordt bespoedigd door de geringe wortellengte.

- ◆ De meeste elementen in DS gaan verloren door parodontale afbraak. Hierdoor is er ook veel verlies van de processus alveolaris. Het maken van een gebitsprothese is daarom technisch moeilijk door het gebrek aan retentie.

Overige overwegingen

Een elektrische tandenborstel verdient de voorkeur, omdat deze effectiever schoonmaakt en de overgang naar het polijsten van de tanden door de tandarts makkelijker maakt (omdat ze gewend raken aan trillingen in de mond). Door de vaak aanwezige verminderde senso-motoriek hebben kinderen met DS altijd ondersteuning bij het tandenpoetsen nodig van hun verzorgers (ouders en/of personeel).

Door het geringe cariës risico is het aanbrengen van orthodontische apparatuur geen contra-indicatie, ook niet wanneer de mondhygiëne niet optimaal is. Echter tandvleesontstekingen kunnen opvlammen. Ondersteuning met chemische plaque controle is dan een optie.

Aanbevelingen

Blootliggend dentine veroorzaakt door erosies dient tijdig afgedekt te worden met composiet.

Doordat kinderen met DS behoren tot een parodontale risicogroep, dient een goede mondhygiëne op zeer jonge leeftijd te worden aangeleerd. Een elektrische tandenborstel verdient de voorkeur.

Na het 13^{de} jaar dient extra aandacht te worden besteed aan tandvleesontstekingen. Plaque beheersing is uitermate belangrijk; 3 maandelijks controleafspraken bij een mondhygiënist kunnen de parodontitis met scaling en rootplaning beperken.

Elementen met de langste wortels dienen zo mogelijk behouden te worden, als er om orthodontische redenen extracties nodig zijn. Bij orthodontische behandeling wordt beoogd de elementen zoveel mogelijk midden in het bot te laten migreren, zodat er minder risico voor gingivarecessies ontstaat.

Melkelementen in het front hebben een infauste prognose en zullen vrijwel altijd verloren gaan. Het verdient aanbeveling om eruptie van de geïmpacteerde blijvende elementen te bewerkstelligen.

C.3.4 Bruxisme

W. Reuland-Bosma, E.M. Ongkosuwito

Bruxisme (tandenknarsen) komt bij 42%-67% van de jonge kinderen met DS voor, met een piek in het wisselgebijt.^{337,349} Er bestaat geen relatie met het niveau van functioneren. In het jonge kind met het melkgebijt vereist bruxisme geen actieve behandeling. Twee groepen etiologische factoren worden onderscheiden: perifere (morfologische factoren), en centrale (pathofysiologische en psychologische factoren als stress en persoonlijkheid). De rol van pathofysiologische factoren zoals een verstoorde dopaminehuishouding kunnen in verband worden gebracht met bruxisme. Stress en persoonlijkheid als mogelijke etiologische factoren leveren tegenstrijdige resultaten op. Al met al lijkt het er op dat bruxisme vooral centraal wordt gereguleerd en niet perifeer.³⁵⁰

Bruxisme kan enorme slijtage aan het gebit veroorzaken en symptomatische behandeling met behulp van een mondplaat zal de gewoonte niet veranderen maar geeft wel bescherming voor gebitsslijtage. In overleg met de orthodontist kan worden bepaald of een eventuele tand of kaakstandsverandering nog een positieve bijdrage kan leveren. Afhankelijk van de behoeften van het individu kan een mondplaat gemaakt worden. Spalken worden echter niet altijd verdragen. Ook kan bruxeren en het bijten op duimen en vingers tot doel hebben zichzelf een sensomotorische stimulus toe te dienen (zelfstimulatie). De laxiteit van het kaakgewricht maakt dat ruime bewegingen van de onderkaak mogelijk zijn. Voor het maken van restauraties in de gebitselementen moet hier rekening mee gehouden worden.

Conclusies

- ◆ Bruxeren kan ernstige slijtage aan de gebitselementen veroorzaken. Een mondplaat kan deze slijtage voorkomen, de gewoonte zelf is niet te veranderen.

Aanbevelingen

Tijdens de halfjaarlijkse controles wordt de slijtage aan het gebit beoordeeld. Composietrestauraties als opbouwlaag dienen tijdig gemaakt te worden om zoveel mogelijk van het aanwezige glazuur te behouden. Het composiet kan als slijtlaag dienen en later bij doorslijten opnieuw worden aangebracht.

C.4 Neurologie

H.B.M. van Gameren-Oosterom

Epilepsie

Studies naar de prevalentie van epilepsie bij kinderen met DS rapporteren verschillende percentages. Het merendeel van de Westerse studies komt tot een prevalentie van 6% à 8%.³⁵¹⁻³⁵³ Japanse en Chinese studies komen daarentegen tot percentages die gelijk liggen aan de percentages in de algemene populatie.³⁵¹

Daarbij heeft een groot aantal kinderen met DS (20-25%) epileptiforme EEG afwijkingen zonder dat zij epileptische aanvallen hebben. Er zijn geen specifieke EEG patronen bij DS bekend.³⁵¹

Debuut van de epilepsie bij DS toont een bimodale verdeling. Bij 40% van de kinderen begint het vóór de leeftijd van 1 jaar, bij een klein deel op kinder- of jongvolwassen leeftijd en bij 40% in of na het derde decennium van het leven.³⁵¹ Op jonge leeftijd komen voornamelijk het syndroom van West en tonisch-clonisch aanvallen met myoclonieën voor.

Het syndroom van West is de meest voorkomende vorm van epilepsie bij kinderen met DS tot 1 jaar. Het syndroom van West is vaak de eerste uiting van epilepsie en wordt niet vooraf gegaan door andere aanvallen.³⁵³ Er zijn aanwijzingen dat het syndroom van West vaker voorkomt bij jongens dan bij meisjes met DS.³⁵¹

Het syndroom van West kan secundair voorkomen bij hypoxische encefalopathie – dat veroorzaakt kan zijn door chirurgie bij congenitale hartafwijkingen of door perinatale asfyxie – of het kan voorkomen zonder dat er een onderliggende hersenbeschadiging wordt gevonden, primair door het DS bepaald.

Kenmerkend voor het syndroom van West is het optreden van salaamkrampen of infantiele spasmen die meestal beginnen op de leeftijd van 6-8 maanden (range 4-18 maanden). De salaamkrampen treden op in clusters, vaak meerdere clusters per dag. Zowel een flexiespasme, een extensiespasme als een gemengd flexie-extensie spasme kan worden gezien.³⁵³ De diagnose syndroom van West wordt gesteld als aan 2 of 3 kenmerken wordt voldaan van de trias: 1) salaamkrampen; 2) hypsaritmie; 3) terugval of stilstand in ontwikkeling.

Infantiele spasmen hebben effect op de ontwikkeling van het kind. Uit de literatuur blijkt dat er regressie in ontwikkeling is vanaf het ontstaan van de spasmen, waarbij de leeftijd van invloed is. Er zijn aanwijzingen dat als de spasmen op latere leeftijd beginnen, er een minder nadelig effect is en er gedeeltelijk herstel van de ontwikkeling optreedt zodra de spasmen stoppen.³⁵³

Er zijn aanwijzingen dat vroege (binnen 2 maanden na het ontstaan van de salaamkrampen) en adequate behandeling leidt tot minder persisteren van de aanvallen, een betere ontwikkeling en minder autistische kenmerken vergeleken met late behandeling.³⁵³ Belangrijk is te beseffen dat salaamkrampen niet makkelijk herkend worden. In bovenstaande studie was de tijdsperiode tussen het debuut van de salaamkrampen en aanvang van de behandeling ruim 5 maanden.

Het syndroom van West wordt behandeld met prednison of vigabatrine. Er is in de literatuur geen verschil bekend tussen beide behandelingen.³⁵⁴ Over het algemeen reageren kinderen met DS en het syndroom van West beter op de behandeling dan kinderen zonder DS met het syndroom van West.³⁵¹

Het Lennox-Gastaut syndroom is zeldzaam bij kinderen met DS en gaat gepaard met een specifiek fenotype: het Lennox-Gastaut syndroom wordt gekenmerkt door een trias van 1) medicatieresistente epilepsie met atone aanvallen, atypische absences en nachtelijke

tonische aanvallen; 2) kenmerkende EEG afwijkingen; en 3) cognitieve achteruitgang. Bij een groot deel van de kinderen met DS en Lennox-Gastaut syndroom worden tevens reflex aanvallen gezien, die worden uitgelokt door onverwachte sensorische stimulatie, zoals geluid, aanraken, contact met water in het gezicht, contact met glas tegen de mond en emoties.³⁵⁵ Reflex aanvallen komen ook voor zonder dat er sprake is van het Lennox-Gastaut syndroom.³⁵¹

Bij kinderen met DS ontstaat het Lennox-Gastaut syndroom op de leeftijd van 5-16 jaar met een gemiddelde van 9 jaar; dit is later dan gemiddeld voor kinderen met Lennox-Gastaut in het algemeen.³⁵⁵

Epilepsiesyndromen kunnen met het ouder worden van een kind met DS veranderen. Het syndroom van West kan na adequate behandeling overgaan in verschillende andere aanvalstypen, zoals partiële, myoclonie, gegeneraliseerde tonisch-clonische en atone aanvallen.³⁵¹ Kinderen met DS die het Lennox-Gastaut syndroom ontwikkelden, hadden eerder echter niet het West syndroom gehad.³⁵⁴ Andere vormen van epilepsie, zoals partieel-eenvoudige, partieel complexe en gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen worden frequent beschreven bij kinderen met DS.

Het fenomeen van de “late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome” (LOMEDS) dat in de literatuur soms ook beschreven wordt als “senile myoclonic epilepsy in Down syndrome” is gezien optreden op volwassen leeftijd, niet opgenomen in deze richtlijn.

Cerebrovasculaire problematiek

Kinderen met DS hebben een verhoogd risico op arterieel ischemische herseninfarcten. Belangrijke risicofactoren voor een ischemische beroerte bij mensen met DS zijn congenitale hartafwijkingen en het moyamoya syndroom.^{356,357}

Moyamoya (Japans voor ‘rookwolkje’) is een angiografische beschrijving voor een dubbelzijdige stenose of occlusie van de distale arteria carotis interna en/of grote aftakkingen hiervan, gepaard gaande met de ontwikkeling van een abnormaal collateraal netwerk van kleine vaatjes distaal van de occlusies. Moyamoya is vaak idiopathisch (moyamoya ziekte) maar kent ook diverse risicofactoren, waaronder DS. In dat geval spreekt men van Moyamoya syndroom. Hoewel Moyamoya syndroom vaker voorkomt bij kinderen met DS dan in de algemene populatie, is het bij DS zeldzaam (<1%).³⁵⁷ De vasculaire stenose is geleidelijk progressief en kan asymmetrisch zijn. Klinische symptomen van Moyamoya bij kinderen zijn: TIA’s, herseninfarcten, migraineuze hoofdpijn, insulten of cognitieve achteruitgang. Een hemiparese is het meest voorkomende symptoom van cerebrale ischemie ten gevolge van Moyamoya. De behandeling van Moyamoya bij kinderen met DS is niet anders dan die in de algemene populatie, en bestaat uit aspirine, ruime vochtintake en chirurgische technieken die de doorbloeding van de cortex verbeteren (bypass of indirecte neovascularisatie-bevorderende ingrepen).^{356,358}

Neurologische gevolgen bij afwijkingen in de wervelkolom

In hoofdstuk C.5 worden de afwijkingen in de wervelkolom bij kinderen met DS besproken en de neurologische gevolgen die hierbij kunnen optreden.

Conclusies

- ◆ Bij 6-8% van de kinderen met DS komt epilepsie voor. Het meest belangrijk is het syndroom van West met de – voor dit syndroom kenmerkende – salaamkrampen die meestal beginnen op de leeftijd van 6-8 maanden (range 4-18 maanden).
- ◆ Hoewel zeldzaam, komen arterieel ischemische herseninfarcten bij kinderen met DS vaker voor dan in de algemene populatie.

Overige overwegingen

Er zijn sterke aanwijzingen dat bij het syndroom van West een vertraging in de medicamenteuze behandeling leidt tot een slechtere prognose qua ontwikkeling en een hogere kans op het optreden van autisme en therapieresistente epileptische aanvallen.

In Nederland is de consensus over de aanpak bij het syndroom van West: starten met prednison of ACTH, en bij falen hiervan behandelen met Vigabatrine.

Aanbevelingen

Bij (verdenking op) salaamkrampen en het syndroom van West dient optimale behandeling zo spoedig mogelijk gestart te worden, zo nodig in overleg met een kinderneuroloog.

Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn verdient het aanbeveling dezelfde medicamenteuze therapie voor een specifiek epilepsiesyndroom bij DS toe te passen als in de algemene bevolking.

Bij (verdenking op) cerebrovasculaire problematiek dient verwezen te worden naar een kinderneuroloog. Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn verdient het aanbeveling dezelfde medicamenteuze of chirurgische behandeling voor Moyamoya syndroom toe te passen als in de algemene bevolking.

Kennishiaten

De prevalentie van de verschillende vormen van epilepsie bij kinderen met DS is niet bekend.

Het is niet bekend welke de meest effectieve behandeling is voor het syndroom van West bij kinderen met DS: prednison of vigabatrine.

C.5 Orthopedie

C.5.1 Afwijkingen aan de voet, knie en heup

R. Borstlap

Ongeveer 25-30% van de mensen met DS heeft een orthopedische afwijking die behandeld moet worden. In veel artikelen wordt algemene bandslapte (hyperlaxiteit) en hypotonie, die vaak gevonden worden bij mensen met DS, genoemd als een mogelijke oorzaak. Dit zou de grotere beweeglijkheid veroorzaken met de kans op beschadiging van gewrichten van voet, knie, heup en nekwerfels. Er zijn echter ook onderzoeken waarbij geen relatie tussen bandslapte en gewrichtsafwijkingen (halswerfels, heup) worden gevonden.³⁵⁹⁻³⁶² Ook aangeboren afwijkingen in nekwerfels kunnen instabiliteit veroorzaken.^{363,364} Juvenile reumatische artritis, vaker voorkomend bij DS, kan eveneens instabiliteit van de aangedane gewrichten veroorzaken.^{168,365} De meest voorkomende orthopedische afwijkingen bij mensen met DS zijn vooral gelokaliseerd in de voeten en knieën. Daarnaast, minder frequent, in heupen en wervelkolom, maar deze kunnen ernstigere problemen geven. De meeste afwijkingen worden pas een zichtbaar probleem wanneer de kinderen gaan lopen. Dit is bij kinderen met DS gemiddeld vanaf 2 -3 jaar.

Afwijkingen aan de voet

Een meerderheid van de kinderen met DS heeft een platvoet, een metatarsus primus varus stand, gepaard met een hallux varus, dan wel hallux valgus. Bij kinderen met DS is er een verhoogd risico op ernstige en blijvende afwijkingen. Pijnklachten en een afwijkend looppatroon, of niet meer willen of kunnen lopen kunnen eerder of vaker optreden.^{366,367}

Afwijkingen aan de knie

Een abnormale beweeglijkheid van het patello-femoraal gewricht, variërend van enigszins lateraliseren van de patella bij flexie-extensie tot volledig vast geluxeerd zijn van de patella komt bij kinderen met DS regelmatig (30%) voor. Luxatie of te luxeren patella komt bij 4-8% voor en instabiliteit bij 20%.^{368,369} De luxatie vindt steeds naar lateraal plaats. Ook hier is de belangrijkste oorzaak de toegenomen laxiteit van de weefsels, die de patella in de intercondylaire groeve houden, en een niet goed aangelegde intercondylaire groeve. Klachten die voorkomen zijn vallen, loopstoornissen en pijn. Vaak zijn er geen klachten, en er is geen relatie tussen de ernst en klachten en/of functieverlies. Wel is er gevaar voor deformatie en uiteindelijk degeneratie. Bij functieverlies is operatieve behandeling geïndiceerd. Dit kan de kans op deformatie verminderen. Maar een operatie heeft geen invloed op al bestaande deformaties en het dan mogelijk ontstaan van degeneratie.^{369,370}

Het sporen van de patella kan goed manueel beoordeeld worden. Een juiste stand van de patella is in de eerste vier levensjaren noodzakelijk voor de vorming van de intercondylaire groeve. Röntgenfoto's hebben onder de leeftijd van 4 jaar geen zin. Wel kan al vanaf het eerste jaar dysplasie van de intercondylaire groeve met een echo opgespoord worden.³⁷¹ Sommige kinderen tonen een vorm van actieve luxatie in de eerste kinderjaren. Dit behoeft geen behandeling en verdwijnt meestal na het los gaan lopen.

Afwijkingen aan het heupgewricht

Oplend met de leeftijd hebben 8-30% van de mensen met DS afwijkingen aan de heupen.³⁷²⁻³⁷⁴ Bij pasgeborenen met DS worden in de literatuur geen aanwijzingen gevonden voor een verhoogde kans op een congenitale heupluxatie, dan wel een verhoogde kans op een instabiel heupgewricht. Er zijn wel lichte afwijkingen in de aanleg van de heupkom, maar

die zijn op zich geen aanleiding voor instabiliteit. Laxiteit wordt meestal genoemd als de belangrijkste oorzaak van de problemen.³⁷³

Echter ook insufficiëntie van stabiliserende co-contracties rond het gewricht, mogelijk door hypotone spieren, speelt een rol.⁴⁴ Er is een verminderde stabiliteit gedurende het lopen.³⁷⁵ Epifysiolyse van de femurkop komt niet vaak voor (0,9-1,5%), maar veroorzaakt wel vaak loopproblemen en heeft, met of zonder behandeling, een slechte prognose.^{376,377}

Ongeveer 5-7 % van de kinderen met DS heeft een abnormale beweeglijkheid van het heupgewricht. Nadat zij gaan lopen, meestal op de leeftijd van 2-3 jaar, krijgen de kinderen tussen het 3^{de} en het 10^{de} jaar een te luxeren heup of spontane luxatie van het heupgewricht. Wanneer deze subluxaties frequent plaats vinden zal dit geleidelijk al op jonge leeftijd kunnen leiden tot mechanische beschadiging van het pandak met als gevolg dysplasie van het acetabulum.^{372,373} Op latere leeftijd is er dan verhoogde kans op een belemmerde mobiliteit.³⁷⁴ Pijnklachten zijn er meestal niet. Er kan een klik in de heup gevoeld worden, abductiebeperking in de heup, een afwijkend looppatroon (breed spoor, "waggelgang"), scheefstand van het bekken en versterkte lordose. Wanneer deze (sub)luxaties plaatsvinden is het aan te raden zo vroeg mogelijk de heup conservatief dan wel operatief te stabiliseren, om beschadiging van het acetabulum te voorkomen. Er zijn echter geen gedegen onderzoeken hierover.

Conclusies

- ◆ Door hyperlaxiteit en hypotonie komen standsafwijkingen tussen de voetbotjes vaker voor. Er is mogelijk meer kans op blijvende afwijkingen met een nadelige invloed op (de ontwikkeling van) het looppatroon.
- ◆ 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.
- ◆ Door een te grote beweeglijkheid van het heupgewricht kunnen vanaf het moment dat het kind gaat lopen beschadiging en misvorming van de heup ontstaan door recidiverende (sub)luxaties. Door een tijdige diagnose is in een aantal gevallen door behandeling verdere beschadiging van het gewricht te voorkomen.

Overige overwegingen:

Het effect van orthopedische interventie bij heupluxatie is zeer wisselend. Soms helpt een beugel of gipsbroek voor 3 maanden, soms helpt een operatieve behandeling, maar de gemiddelde succespercentages wisselen van 40 tot 80 procent. Het probleem is goed bekend bij de kinderorthopeden in Nederland. Binnen de werkgroep kinderorthopedie wordt openlijk gediscussieerd over de oplossing in het UMCU, het omleggen van de m. iliopsoas volgens Sharrard, die in het pilotonderzoek een zeer goed resultaat geeft met 90 procent succes.

Aanbevelingen

Om een goede (ontwikkeling van de) mobiliteit te waarborgen zal er bij regelmatige controles (zowel door de kinderarts als door een kinderfysiotherapeut en/of ergotherapeut), vanaf dat het kind gaat lopen, nauwkeurige aandacht besteed worden aan de voeten, de knieën en de heupen.

Aandacht moet besteed worden aan klachten als vallen en pijn, en een afwijkend looppatroon. Deze kunnen duiden op afwijkingen aan voeten en/of knieën en/of heupen.

Redenen tot verwijzing naar de orthopeed zijn:

- ◆ niet los kunnen lopen na 3 jaar
- ◆ hallux valgus
- ◆ slechter gaan lopen
- ◆ drukplekken van de schoen en/of abnormale eeltvorming
- ◆ functieverlies van de knie of ernstige luxatie van de patella
- ◆ aanwijzingen voor een heupluxatie

Zolang geen verdere gegevens beschikbaar zijn, verdient het aanbeveling voor voetproblemen dezelfde behandeling toe te passen als in de algemene bevolking. Overwogen moet worden om conservatieve behandeling (steunzolen, (semi)orthopedisch schoeisel) wel sneller toe te passen. Hierbij is beoordeling door een kinderorthopeed of revalidatiearts gewenst.

Let op de stand van de patella bij buigen en strekken van de knie. Bepaal manueel of de patella te luxeren is.

Onderzoek de beweeglijkheid van de heup. Door een te grote beweeglijkheid van het heupgewricht kunnen vanaf het moment dat het kind gaat lopen beschadiging en misvorming van de heup ontstaan door recidiverende (sub)luxaties. Door een tijdige diagnose is in een aantal gevallen door behandeling verdere beschadiging van het gewricht te voorkomen.

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 periodiek een bekkenfoto te maken (bijvoorbeeld iedere 2 jaar) in de periode van groei, dat is voor de heup tussen de 4 en 14 jaar.

Kennishiaten

Er zijn geen studies die aangeven of de behandeling van voetafwijkingen bij kinderen met DS anders of eerder moet worden gedaan.

C.5.2 Afwijkingen aan de wervelkolom

R. Borstlap

Scoliose komt bij 7-9% van de mensen met DS voor.^{359,378} In het algemeen zijn de bochten echter klein (52% van de gevallen) en behoeven zelden een bracebehandeling. Bij aangetoonde progressie is operatieve behandeling aan te bevelen.

Instabiliteit in de nekwerfels kan veroorzaakt worden door atlanto-axiale instabiliteit (AAI), atlanto-occipitale instabiliteit (AOI) en aanlegstoornissen van de bovenste werfels. AAI komt bij 13-20% van de kinderen met DS voor, meestal asymptomatisch.^{379,380} Slechts 1-3 % heeft (acuut of chronisch) neurologische afwijkingen door beklemming en beschadiging van het ruggenmerg.^{379,381} Er zijn heel verschillende gegevens over het voorkomen van AOI. In een studie werd een percentage van 60% gevonden en geen risico op neurologische afwijkingen, terwijl een andere studie 8,5% vond gepaard met juist een hoog percentage (66%) neurologische afwijkingen.^{382,383} Aanlegstoornissen worden bij 5% van de kinderen met DS gevonden bij röntgenfoto's en bij 45% met een CT-scan.^{379,384} Ook wordt dit vaker bij mensen met AAI gevonden dan zonder.^{364,385}

Er is nog geen waterdicht advies mogelijk wat de beste screening is om beschadiging van het ruggenmerg te voorkomen. Vooral voor deelneming aan sport en gymnastiek zou je willen weten of er extra risico's zijn en voor wie dan? Ferguson et al en Roy et al vonden in een groep kinderen met AAI een even groot percentage kinderen met neurologische afwijkingen als in een groep zonder AAI.^{380,386} Cremers vond ook geen verband tussen de grootte van de atlanto-axiale afstand en het voorkomen van neurologische afwijkingen.³⁸⁷ Ook vond zij niet meer neurologische afwijkingen bij kinderen met DS die "riskante" sporten beoefenden, dan bij een groep kinderen met DS, die zich van die sporten onthielden.

Het probleem bij het routinematig maken van flexie-extensie foto's is dat het om millimeters gaat en het is de vraag of het altijd lukt om de afstand tussen de dens en de atlas adequaat in beeld te krijgen. Ook zijn de gevonden afstanden in een aantal studies niet goed reproduceerbaar.³⁸⁸⁻³⁹⁰ Er zijn geen aanwijzingen dat sporten een hoger risico voor ruggenmergbeschadiging met zich mee brengt dan bij anderen.^{387,391} Mensen met DS kunnen in principe aan alle sporten meedoen, evenals gymnastiek op school, inclusief de koprol. Wel is het aan te raden de ouders en leraren en eventuele trainers/begeleiders goed voor te lichten, er op te letten dat het kind een goede controle heeft over hoofd en nek, te letten op symptomen en acties als de koprol deskundig te begeleiden. Bedenk dat aan sport doen ook veel voordelen heeft.

Het op tijd opsporen van symptomen door het goed voorlichten van de ouders over de risico's en alert zijn op symptomen via anamnese en lichamelijk onderzoek bij regelmatig uit te voeren medische controles, lijkt de beste strategie. Hierover is er echter geen consensus en er is internationaal nog discussie over.³⁹²⁻³⁹⁵

Bij een operatie en algehele anesthesie, waarbij de patiënt slap is en dus geen controle heeft over de nekspieren, is er zeker gevaar voor ruggenmergbeschadiging als er sprake is van AAI. Ook hier is routinematig een röntgenfoto maken van weinig waarde. Beter is ook hier een zorgvuldig pre-operatief onderzoek te doen en te letten op bovenstaande symptomen. Is er enige verdenking, dan zal dit eerst verder uitgezocht moeten worden. Bij een spoedoperatie kan men de patiënt benaderen als een traumapatiënt waarvan men de halswervelkolom nog niet geheel geëvalueerd heeft. Zeker is in ieder geval dat bij intubatie van mensen met DS hyperextensie en hyperflexie van de nek zoveel mogelijk dient te worden vermeden. In bijzondere gevallen waarbij bijvoorbeeld tevoren duidelijk is dat de nek wel sterk gebogen moet worden, of als er in de voorgeschiedenis een val, of verkeers- of sportongeval is, kan radiologisch onderzoek van nut zijn.^{396,397}

Conclusies

- ♦ Grotere beweeglijkheid, instabiliteit, tussen hoofd en bovenste wervels komt bij mensen met DS vaker voor. Er is hierdoor gevaar voor beschadiging van het ruggenmerg. De meeste mensen krijgen echter nooit klachten.
- ♦ Een oorzakelijk verband tussen atlanto-axiale instabiliteit en neurologische afwijkingen is niet aangetoond. Met röntgenfoto's kunnen de betreffende afstanden niet betrouwbaar gemeten worden. Een röntgenfoto heeft geen voorspellende waarde voor het optreden van beschadiging, waardoor het geen zin heeft om een röntgenfoto als screening te gebruiken.
- ♦ Het op tijd opsporen van symptomen door het goed voorlichten van de ouders over de risico's en alert zijn op symptomen bij regelmatig uit te voeren lichamelijk onderzoek en afname van anamnese lijkt de beste strategie.
- ♦ Het deelnemen aan sport laat geen verhoogd risico op neurologische afwijkingen zien.

Aanbevelingen

Doe jaarlijks neurologisch onderzoek, en denk bij stoornissen (nekpijn, torticollis, spierzwakte, toegenomen spierspanning en loopstoornissen, afname van blaas en/of anussfincter controle, hyperreflexie, clonus, of een positieve Babinski) aan een cervicale myelopathie ten gevolge van instabiliteit van de cervicale wervels. Verwijs bij klachten naar een kinderneuroloog, orthopeed of neurochirurg.

Sporten en gymnastiek, inclusief de koprol, hoeven niet afgeraden te worden, mits goed begeleid. Het routinematig maken van een röntgenfoto van de nek wordt niet aangeraden.

Licht de ouders goed voor over het vóórkomen van instabiliteit van de nekwervels.

Bij een pre-operatief onderzoek is een neurologisch onderzoek van meer waarde dan een röntgenfoto. Bij intuberen dient men erop bedacht te zijn dat hyperextensie of hyperflexie van de nek schade aan het ruggenmerg kan veroorzaken.

C.5.3 Arthropathie

R. Borstlap

Er zijn weinig publicaties over het voorkomen van gewrichtsonsteking bij mensen met DS. Recent vonden Juj et al met een kleine groep van 9 kinderen met DS en juveniele reumatische artritis een prevalentie van 8.7/1000.¹⁶⁸ Dit is ruim zes maal zo hoog als de prevalentie in de totale populatie. Evenals in een eerdere studie werd gevonden dat de klachten beginnen tussen de leeftijd van 2-12 jaar.³⁶⁵ Naast typische klachten als ochtend stijfheid, één of meerdere rode, pijnlijke gezwollen gewrichten en koorts, kunnen de klachten ook beginnen met een veranderd looppatroon, pijn in een been, niet(meer)lopen. Ook ontstaat er bij een groot aantal patiënten subluxatie van de getroffen gewrichten en vooral relatief vaak in de cervicale wervelkolom.^{365,381}

Conclusies

- ♦ Juveniele reumatische artritis komt vaker voor bij kinderen met DS. Klachten kunnen aanvankelijk lijken op klachten van (sub)luxatie in extremiteiten en wervelkolom.

Aanbevelingen

Let bij medische controles op klachten en symptomen van juveniele reumatische artritis.

Denk bij een stoornis in het looppatroon en bij klachten die passen bij instabiliteit van de nekwervels ook aan juveniele reumatische artritis.

C.6 Dermatologie

K.C. Noz

Bepaalde huidafwijkingen komen meer voor bij DS.³⁹⁸⁻⁴⁰⁷ Tussen 1976 en 2007 zijn 5 prevalentiestudies uitgevoerd waarbij de studiepopulatie varieerde van 71 tot 203 personen.^{400,402,404,405,407} De prevalentiecijfers van de diverse diagnoses verschillen bij sommige diagnoses sterk. De aanvankelijk hoge prevalentie van constitutioneel eczeem wordt in de reviews van de laatste jaren in het geheel niet meer terug gevonden.^{401,402,404,405,407} Zeker tegen de achtergrond van de stijgende prevalentie van constitutioneel eczeem in de algemene populatie lijkt deze diagnose bij DS eerder minder vaak voor te komen. Recente studies geven ook aan dat er geen hogere incidentie is van bacteriële of mycologische infecties van de huid bij DS, zoals aanvankelijk gerapporteerd werd.⁴⁰¹

Gebaseerd op literatuuronderzoek kunnen we de huidafwijkingen bij mensen met DS verdelen in 3 groepen:

1. zeldzame huidafwijkingen die vaker voorkomen bij mensen met DS dan bij mensen zonder DS, zoals elastosis perforans serpiginosa, milia-like idiopathic calcinosis cutis, en vesiculopustuleuze eruptie bij transiente myeloproliferatieve aandoening bij neonaten met DS.⁴⁰⁸⁻⁴¹¹ Deze aandoeningen zouden geassocieerd kunnen worden als syndroomspecifiek. Begrip van de pathogenese van deze dermatosen ontbreekt nog grotendeels.
2. diagnoses die vaker of veel gesteld worden bij mensen met DS, zoals alopecia areata, vitiligo, seborrhoïsch eczeem, en syringomen (zweetkliergezwellen), folliculitiden, keratosis pilaris, xerosis, cutis marmorata, cheilitis (ontsteking van het lipslijmvlies) en tongafwijkingen.^{398-407,412,413}
3. diagnoses waarvan men aannam dat ze vaker of veel gesteld werden bij mensen met DS, maar waarbij de prevalentiecijfers in de recentere literatuur een geheel ander beeld laat zien, zoals constitutioneel eczeem en onychomycosis. Een nadere analyse van de beschikbare prevalentiestudies laat zien dat definiëring van subpopulaties, bijvoorbeeld naar leeftijd en woonsituatie, een mogelijke verklaring kan bieden.

Alopecia areata

Alopecia areata (AA) is een haarprobleem dat in de algemene bevolking bij 0,1-1% van de personen voorkomt, doch bij 2,4-11% van personen met DS gerapporteerd is.^{398,400-402,404,405,412,414,415} AA wordt beschouwd als een auto-immuunziekte, welke – ook in de algemene populatie – al dan niet samen met andere autoimmuunaandoeningen kan voorkomen. Diverse publicaties maken melding van een associatie tussen AA en Hashimoto's thyroiditis, autoimmuun adrenalitis, pernicious anemie, diabetes mellitus en coeliakie.^{401,412,416} Ook een combinatie met autoimmuun hepatitis is gemeld.⁴¹⁷

Uit de literatuur komt niet duidelijk naar voren of er bij personen met DS vaker een bijzondere vorm van AA voorkomt, wel lijken er aanwijzingen te zijn dat de AA zich vaker tot een alopecia totalis of universalis ontwikkelt.^{404,412} Bij 10-66% van de patiënten met AA worden ook nagelafwijkingen gezien in één of meerdere nagels.^{415,418} Er is tot op heden geen curatie van AA mogelijk. Bij de keuze van de behandeling moet een goede afweging worden gemaakt tussen enerzijds de winst die men op de ziekte hoopt te boeken en anderzijds de mogelijke bijwerkingen.^{415,419,420} Vergeet niet dat de haargroei in de kale plekken zich doorgaans ook spontaan zal kunnen herstellen.

Over het effect van therapieën bij alopecia areata bij mensen met DS is weinig bekend. Er zijn naar het effect van therapieën geen klinische trials uitgevoerd bij mensen met DS, alleen case reports of series zijn beschreven.^{416,421-425}

Papulopustuleuze erupties

Folliculitis bij DS wordt in de verschillende prevalentiestudies gemeld in 10-26% van de onderzoekspopulaties, terwijl er in 2 prevalentiestudies geen melding over deze diagnose gedaan wordt.^{400-402,404,407} In 2 studies wordt acne gemeld in prevalenties van 9,8% en 12%.^{400,404} In geen van de prevalentiestudies wordt melding gemaakt van hidradenitis. In de praktijk horen we vaak dat tieners met DS “steenpuisten” hebben op de billen, bovenbenen en/of de liezen. Ook op de behaarde hoofdhuid kunnen hardnekkige puisten voorkomen. Hier is echter geen literatuur over. Tot op heden is de literatuur onduidelijk over de exacte diagnose van de papulopustuleuze dermatose die bij mensen met DS tijdens en na de puberteit optreedt. Finn beschrijft in zijn populatie van 174 personen dat 46% van de mannen een hardnekkige folliculaire papuleuze dermatose prestermaal en interscapulair heeft. Hij speculeerde dat er mogelijk sprake was van een folliculaire variant van seborrhoisch eczeem of van een atypische keratosis pilaris.⁴²⁶ Kavanaugh refereert aan voornoemd artikel en meent dat er sprake is van een pityrosporon folliculitis die in zijn eigen populatie van 42 personen met DS kortdurend goed reageert op antimycotische therapie.⁴²⁷

Voor een goede behandeling is eerst een goede diagnose nodig. Bij de beoordeling van deze huidafwijkingen kan men differentiaal diagnostisch denken aan pityrosporon folliculitis, bacteriële folliculitis, acneïforme erupties of atypische keratosis pilaris. De therapie bij deze diagnosen loopt nogal uiteen. Verwijzing naar een dermatoloog wordt geadviseerd.

Rode wangen

Een veel gesignaleerd huidprobleem bij kinderen met DS zijn “de rode wangen”. Dit verschijnsel is mogelijk de oorzaak geweest van een (onterechte?) hoge inschatting van de diagnose constitutioneel eczeem in oudere prevalentiestudies. Er zijn geen publicaties met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van “de rode wangen”. Het klinische beeld is bij de verschillende kinderen met DS in de verschillende seizoenen anders.

Soms is er duidelijk sprake van een vasculaire component met een cutis marmorata als basis, soms is er sprake van xerosis, soms worden echter ook kleine erythemateuze papels en/of hyperkeratotische papeltjes gezien. Erythematosquameuze maculae worden in winterepisoden nogal gezien.

Ook bij “rode wangen” geldt weer dat voor het instellen van een adequate therapie goede diagnostiek moet plaatsvinden. Tot de differentiaal diagnostische overwegingen behoren onder andere cutis marmorata, xerosis, seborrhoïsche dermatitis, constitutioneel eczeem en ulerythema ophryogenes. Als behandeling met simpele emollientia (bijv. unguentum leniens, paraffine/vaseline aa, vaseline 20% in lanettecreme) ontoereikend is, is verwijzing naar een dermatoloog zinvol.

Vesiculopustuleuze eruptie bij TMD in neonaten met DS

De vesiculopustuleuze eruptie bij transient myeloproliferative disorder (TMD) bij neonaten met DS wordt al bij of kort na de geboorte gezien.^{409,428,429} Het betreft erytheem, vesikels en pusteltjes in het gelaat (vaak peri-orbitaal of rond de kaak) met caudaalwaartse en distaalwaartse uitbreiding naar de buik/romp en proximale extremiteiten. Mogelijk speelt een Koebnerfenomeen. Het betreft doorgaans niet-zieke kinderen. In het bloed leucocytose en veel blasten. Ook in een uitstrijk van de pustels (Giemsa kleuring) worden talrijke blasten gezien.⁴²⁹ De huidafwijkingen zijn in tweederde van de gevallen binnen een maand

verdwenen. Een deel van de kinderen ontwikkelt later een acute leukemie (zie B.5 Hematologische afwijkingen).⁴²⁸

Vesiculopustuleuze afwijkingen bij neonaten in het algemeen heeft een uitgebreide differentiaal diagnose, met infectieuze en niet infectieuze oorzaken. Een uitstrijk van een pustel kan behulpzaam zijn bij het aantonen of uitsluiten van een aantal van deze diagnoses. Voor de detectie van blasten in de pusteluitstrijk bij de TMD dient men deze uitstrijk zo spoedig mogelijk te vervaardigen, aangezien het aantal blasten na 3 dagen reeds aanmerkelijk in aantal afnemen.⁴²⁹

Nagelafwijkingen

In de praktijk worden regelmatig nagelafwijkingen bij DS gezien. De nagelafwijkingen kunnen berusten op een onychomycose, maar kunnen ook voorkomen in het kader van een alopecia areata.^{400,403,407,415,418} Daarnaast zou men ook nog een vermoeden kunnen hebben op een nageldystrofie als gevolg van een genotypisch effect, aangezien naast nageldystrofie ook dentale vormafwijkingen voorkomen bij DS. Er zijn op dit moment geen studies beschikbaar betreffende de prevalentie van nagelafwijkingen bij DS noch omtrent exacte diagnoses op dit gebied.

Conclusies

- ♦ Bepaalde huid- en haarafwijkingen komen vaker voor bij mensen met DS, vooral vanaf de puberteit.
- ♦ Alopecia areata heeft een hogere prevalentie bij DS in vergelijking met de algemene populatie. Ook lijkt het zich vaker te ontwikkelen tot een alopecia totalis of alopecia universalis.
- ♦ Alopecia areata kan (ook in de algemene populatie) geassocieerd zijn met andere autoimmuunaandoeningen. Bij mensen met DS is de prevalentie van deze autoimmuunziekten groter dan in de algemene populatie.
- ♦ Een folliculair gebonden papulopustuleuze eruptie komt frequent voor bij mensen met DS, vanaf de tienerleeftijd tot en met de volwassenheid.
- ♦ Er is nog onvoldoende duidelijkheid over de diagnose van de papulopustuleuze eruptie bij mensen met DS.
- ♦ Uit de praktijk horen we dat kinderen en volwassenen met DS regelmatig last hebben van “rode wangen”. Er is nog onvoldoende literatuur over deze materie.
- ♦ De vesiculopustuleuze eruptie bij transiente myeloproliferatieve aandoening bij neonaten komt (hoewel zelden) vaker voor bij kinderen met DS.
- ♦ Uit de praktijk horen we dat nagelafwijkingen vaker voorkomen bij mensen met DS. Er zijn echter nog onvoldoende studies naar de prevalentie en de onderliggende diagnoses.

Aanbevelingen

Wees, vooral vanaf de puberteit, alert op huid- en haarafwijkingen. Verwijs laagdrempelig naar de dermatoloog om waar mogelijk aanvullend onderzoek te verrichten om de juiste diagnose te stellen en adequate therapie in te zetten.

In tegenstelling tot de algemene populatie wordt bij alopecia areata bij DS wel aanbevolen om te screenen op schildklierproblemen, anemie of coeliakie, indien dit niet reeds in het kader van de algemene screening verricht is.

Houdt bij de voorlichting bij alopecia areata rekening met een ernstiger beloop. Gezien de therapieresistentie en terugval na respons op therapie en ontbreken van gerandomiseerde studies wordt – net als bij andere kinderen – geadviseerd om bij alopecia areata bij DS terughoudend te zijn met behandelen.

Verwijs patiënten met DS met een papulopustuleuze eruptie naar de dermatoloog. De huidaandoening dient adequaat gediagnosticeerd te worden. Na afronden van de diagnostiek wordt de benodigde therapie gestart.

Start bij kinderen met “rode wangen” in eerste instantie met een emolliens, bijvoorbeeld unguentum leniens, paraffine/vaseline in gelijke delen of vaseline 20% in lanettecreme. Indien de emollientia onvoldoende effect sorteren, wordt verwezen naar de dermatoloog met de expliciete vraagstelling een diagnose op de ‘rode wangen’ te stellen.

Indien neonaten met DS een vesiculopustuleuze eruptie ontwikkelen, dient zo spoedig mogelijk (binnen de eerste 3 dagen) een dermatoloog te worden geconsulteerd. Deze dient microscopisch onderzoek te (laten) verrichten om blasten te detecteren of om differentiaal diagnoses van neonatale vesiculopustuleuze erupties hard te maken of uit te sluiten.

Verwijs bij nagelafwijkingen naar de dermatoloog met de vraagstelling de diagnose te stellen en zo mogelijk ook therapie in te stellen.

Kennishiaten

Alopecia areata kan geassocieerd zijn met andere auto-immuunziekten. Het is nog onvoldoende bekend of er bij DS meer uitgesproken associaties bestaan dan bij alopecia areata in de algemene populatie. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van therapieën of interventies bij alopecia areata bij mensen met DS.

Er is nog onvoldoende kennis over de exacte diagnose van de folliculaire papulopustuleuze dermatose die bij pubers en (jong)volwassenen met DS frequent voorkomt. De kennishiaten bevinden zich vooral op het gebied van het klinische beeld, de histologie, de pathogenese, het beloop en de therapie-opties.

Er is nog onvoldoende kennis over de exacte diagnose die op de “rode wangen” gesteld kan worden, welke bij mensen met DS al vanaf jonge leeftijd frequent voorkomt. De kennishiaten bevinden zich met name op het gebied van het klinisch beeld, de histologie, pathogenese, het beloop en de therapie-opties.

Er is onvoldoende bekend over de moleculair-biologische achtergrond van nageldystrofie bij mensen met DS. Er zijn geen studies naar de effecten van antimycotische therapieën bij onychomycosis bij mensen met DS. Vooralsnog gaan we ervan uit dat de werkzaamheid van antimycotica bij mensen met DS niet verschilt ten opzichte van de algemene populatie.

C.7 Urologie

R. Borstlap

Over afwijkingen aan de urinewegen bij DS is niet veel bekend uit onderzoek en tot nu toe is daar in geen enkele guideline melding van gemaakt. Ruim tien jaar geleden vonden Torfs en Christianson in een grote groep kinderen met DS tekenen van obstructieve uropathie ten hoogte van nierbekken, urethra en blaashals bij 1,8%.⁷⁹ Dit is 14 x zo veel als zij bij de gehele populatie vonden. Recent zijn er meer gegevens verschenen.

Kupferman et al vergeleken het aantal aanlegstoornissen van de urinewegen bij een groot cohort kinderen met DS en kinderen zonder DS.⁸¹ Bij kinderen met DS hebben 3,2% een afwijking tegen 0,7% bij de anderen. Dat is 4,5x zo veel kans op een nier- of urinewegafwijking. Er werd een significant verhoogd risico gevonden op nieragenesie, cyste nier, ectopische nier, hydronefrose, mega-ureter, obstructie van de overgang nierbekken-ureter, prune belly syndroom, urethra kleppen, anterior urethra obstructie en hypospadie. Er werd geen verhoogd risico op VUR, blaashals obstructie en meatus urethra stenose gevonden. Hoewel de kans op een afwijking bij mensen met DS (veel) hoger is dan bij anderen, zijn de absolute prevalentie cijfers laag; alleen hydronefrose komt met 1,8% boven de 1% uit.

Ebert et al vonden bij 46% van de verwezen kinderen met DS een blaasfunctiestoornis en Hicks et al bij 50%.^{77,82} Bij een groep van 98 kinderen uit de populatie van de Downpoli van het Vumc, werd bij 60,2% van de kinderen problemen met de blaasleiding gevonden.⁷⁸ Handel et al vonden bij 15 % van de verwezen mensen met DS een zogenaamde nonneurogene neurogene blaas.⁸³ Dit is een ernstige obstructieve uropathie door een verstoorde samenwerking van contractie van de blaas en openen van de kringspier, waarbij er geen anatomische en neurologische afwijkingen zijn.⁴³⁰

Enkele auteurs stellen dat het gerechtvaardigd is nier en urinewegen met een echo te screenen bij iedere pasgeborene met DS en deze regelmatig te herhalen. Dit om afwijkingen, die beschadiging van de nieren kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld urethra obstructie), tijdig op te sporen.⁸⁰⁻⁸² Hierover zijn echter nog geen studies bekend.

Conclusies

- ◆ Bij mensen met DS komt een aantal (ook ernstige) afwijkingen aan de urinewegen vaker voor. Een aantal kan, indien niet tijdig opgemerkt en behandeld, beschadiging van de nieren veroorzaken.
- ◆ Het lijkt logisch screening van de urinewegen bij ieder kind met DS aan te raden. Er is echter geen bewijs voor het nut en de frequentie waarop dit zou moeten gebeuren.

Aanbevelingen

Heb aandacht voor het feit dat ernstige afwijkingen aan de urinewegen vaker voorkomen.

Overweeg, ook als er geen klachten zijn, als initiële screening een echo nieren en blaas te verrichten, en deze alleen op indicatie jaarlijks te herhalen.

Kennishiaten

Er moet onderzoek komen naar het nut van screening op afwijkingen aan de urinewegen en wanneer dat gedaan zou moeten worden.

Onderdeel D – Bijlagen

D.1 Uiterlijke kenmerken, korte informatie over DS en ontwikkelingsmijlpalen

R. Borstlap

Uiterlijke kenmerken

Het was de Engelse arts John Langdon Down die in 1866 een groep mensen beschreef met overeenkomstige uiterlijke kenmerken en zodoende voor het eerst het syndroom onderkende waaraan later zijn naam verbonden werd. Hij noemde de kenmerken als volgt:

“ Het haar is niet zwart, zoals bij de echte Mongool, maar heeft een bruine kleur, is stijl en dun. Het gelaat is vlak en breed, zonder veel reliëf. De kaken zijn rondachtig en breed. De ogen zijn schuin geplaatst en de ooghoeken staan wijder uiteen dan normaal. De oogspleet is nauw. Het voorhoofd is gerimpeld doordat de musculus occipito-frontalis constant de levatores palpebrae ondersteunen om de ogen open te houden. De lippen zijn groot en dik met transversale fissuren. De tong is lang, dik en gegroefd. De neus is smal. De huid heeft een licht vuilgele tint en is niet elastisch, waardoor het te groot voor het lichaam lijkt”.⁴³¹ Dat was de eerste keer dat aan de hand van uiterlijke kenmerken de diagnose DS gesteld werd.

Tabel 8a: Frequentie van uiterlijke kenmerken bij neonaten met DS (in %).

Bron	Hall 1964 ¹⁸	Christ. 1995 ¹⁷	Kava 2004 ¹³
Afkomst	Europa	Afrika (zwart)	India
Lft	Neonaten	Neonaten	Neonaten
Kenmerk	N = 58	N = 40	N = 53
Scheefstand ogen naar lateraal boven	73	83	83
Ruimte 1 ^e -2 ^e teen	32	55	51
Grote beweeglijkheid gewrichten		90	23
Huidplooï nek	76	48	42
Klein/afw oor	62	55	76
“Grote tong”	80	38	19
Hypotonie	83	86	79
Lage neusbrug	76	95	
Epicanthus	70	83	42
Vlak gezicht	89	95	60
Clinodactylie	30	33	
Korte nek		33	
Brushfield spots	5		8
Dwarse handplooï	46	50	36

Tabel 8b: Frequentie van uiterlijke kenmerken bij kinderen met DS (in %).

	Bron	Puesch. 1992 ¹²	Christ. 1997 ¹⁵	Kava 2004 ¹³	Azman 2007 ¹⁴	Pavarino 2009 ¹⁶
	Afkomst	Europa en VS	Z Afrika (zwart)	India	Maleisië	Brazilië
	Lft		3mnd-12j	1 mnd- 26j	2d-12j	1 mnd-13j
Kenmerk		N = 55	N = 471	N = 149	N = 62	
Scheefstand ogen naar lateraal boven		70-98	82	84	89	94
Brachycefalie		63-98	64			98
Ruimte 1 ^e -2 ^e teen		44-97	42	46	33	65
Grote beweeglijkheid gewrichten		47-92	95	8		
Huidplooi nek		17-94	26	36	12	79
Klein/afw oor		28-91	44	66	56	70
“Grote tong”		32-89	46	31	19	34
Nauw palatum		68-85				60
hypotonie		21-85	95	76	53	93
lage neusbrug		57-83	87			94
epicanthus		28-79	95	59	18	79
Vlak gezicht			93	50	65	98
brachydactylie		51-77	84	11	25	81
clinodactylie		43-77	55	36	19	47
Korte nek		39-76	58			84
Hoog palatum		55-77				37
Korte brede handen		38-76				79
brushfield spots		35-75		3		
Dwarse handplooi		42-64	49	33	37	84

Korte informatie over leven met Downsyndroom

Weinig verschil met andere kinderen

Hoe het leven van een pasgeborene met DS er uit zal zien is net zomin te voorspellen als bij ieder ander. Bij de geboorte van een kind fantaseren de ouders meestal over wat hij/zij zal bereiken op school, of in de sport of het werk. Na de diagnose DS is dat beeld ineens weg en ziet men alleen nog de mogelijke problemen. Ouders hebben in eerste instantie verdriet, rouwen, hebben vragen en angsten. Toch is de ervaring dat de meeste ouders/gezinnen zich vrij snel herstellen, gaan houden van hun kind/ nieuw broertje of zusje en zich weer gaan instellen op wat de mogelijkheden zijn.

Een eenduidend verhaal is uiteraard niet te geven. Er is geen evidence-based beeld over alle aspecten van het leven met DS. Toch kunnen bijvoorbeeld de DS organisaties in binnen en buitenland op grond van hun jarenlange, vele contacten, ervaringsverhalen, congressen en studies een redelijk beeld schetsen.

Leven met DS is op de eerste plaats een leven zoals alle kinderen hebben. Kinderen met DS hebben veel meer met andere kinderen gemeen dan dat zij ervan verschillen. Het kind heeft zijn eigen karakter, familietrekken, gedrag, mogelijkheden, vaardigheden, wensen en behoeften. Het kan de ouders ergernissen bezorgen, maar ook veel vreugde en liefde.

Wel zijn er een aantal punten waarop het 'gemiddelde kind met DS zich onderscheid van het 'gemiddelde andere kind'. De grotere kans op medische problemen komt in de rest van deze leidraad aan de orde.

Verstandelijke belemmering

Er is een zeer grote spreiding in ontwikkelingsniveau van kinderen met DS. Het is ook bij de geboorte niet te voorspellen hoe het kind zich zal ontwikkelen. Dit hangt, naast de aanleg en de medische conditie, nog van een aantal andere factoren af zoals de inzet en draagkracht van de ouders, de sociale en financiële situatie van het gezin, onderwijsmogelijkheden, werkgelegenheid en mogelijkheden tot het uitoefenen van een hobby. Kinderen met DS ontwikkelen zich verstandelijk en motorisch langzamer dan kinderen zonder het syndroom. De verstandelijke ontwikkelingsleeftijd, zoals deze in een IQ-test wordt bepaald, zal dus achter lopen op de kalenderleeftijd. Dit wordt aangeduid met de term 'verstandelijke belemmering'. Zie verder A.2 Ontwikkeling.

Belasting voor het gezin

De meeste mensen met DS en hun familie ervaren niet dat zij er aan lijden. Zij willen niet graag als lijdend of slachtoffer gezien worden. De meesten leiden een gewoon gelukkig leven en doen iedere dag dezelfde dingen als ieder ander. Veel ouders en mensen met DS zelf hebben meer last van een negatieve bejegening vanuit de omgeving en maatschappij, dan van het syndroom zelf.

Uit onderzoeken komen geen aanwijzingen dat opgroeien met een gehandicapt kind op de lange duur nadelige gevolgen heeft voor brusesjes.⁴³² In tegendeel, veel gezinsleden, ouders en broers en zusters, geven ook voordelen aan, zonder uit het oog te verliezen dat er ook iets extra's van hun gevraagd wordt. " Je maakt je meer zorgen, je zwoegt harder en geeft meer geld uit. Maar iedere keer als je kind wat bereikt en dat is vaak meer dan je dacht, zal je een gevoel krijgen een kleine strijd gewonnen te hebben en dat geeft een grote bevrediging. Je ervaart dezelfde positieve dingen als met een kind zonder DS, maar met een kind met DS beleef je iedere mijlpaal bewuster en is je trots groter". Ongeveer 15% van de gezinnen hebben wel meer problemen en vinden het niet zo makkelijk. Vooral als hun kind ernstige achterstanden, ernstige gedragsproblemen, of veel gezondheidsproblemen heeft. Vaak heeft het één met het ander te maken. Ook gezinnen die te maken hebben met armoede, werkloosheid of slechte behuizing hebben het moeilijker natuurlijk. Tenslotte hangt de ernst van de problemen ook af van de persoonlijkheid van de ouders. Angstige ouders met weinig zelfvertrouwen zullen de problemen minder aankunnen, dan anderen. Ook als men het hebben van DS op de lange duur nog steeds niet goed kan accepteren, geeft dat er eerder problemen worden ervaren. Verder is een goede ondersteuning vanuit de omgeving belangrijk om de problemen aan te kunnen.^{433,434}

Bronnen voor meer informatie over Downsyndroom

In het Nederlands:

Downsyndroom, alle medische problemen op een rij, van Marloes Vegelin, Paulette Mostart, Lex Winkler, Michel Weijerman (2010), Artsen Voor Kinderen, Amsterdam, ISBN 987-90-808521-2-9

Voor ouders die zelf actief alle medische ontwikkelingen of problemen willen volgen, zijn in dit boek de meest voorkomende medische problemen bij kinderen met Downsyndroom, uitgaande van de richtlijn, op een rij gezet. Vanaf de eerste levensmaand tot en met de tienerjaren.

De informatie uit dit boek is ook beschikbaar als iPad app "Downsyndroom – Medisch op weg".

Syndroom van Down. Gids voor ouders, van C. Cunningham (1999).

Vijfde, ongewijzigde herdruk (1999), De Kern, Baarn, ISBN: 90 325 0675 7.

Veruit het beste en breedst georiënteerde boek in de Nederlandse taal over DS in het algemeen. Aanwezig in alle grote bibliotheken, maar is helaas niet meer te koop.

Downsyndroom; Heb ik dat?, van I. Soffer, L. van der Heijden, V. Cijis en S. van Rossum (2004), Artsen Voor Kinderen, ISBN 90-808521-1-2, 57 blz.

Een schitterend uitgevoerd boek voor ouders, familie en vrienden die de weg willen vinden in de nieuwe situatie waarin ze zijn geraakt. Aan de hand van korte, indringende teksten, prachtig fotomateriaal, met praktische tips en suggesties, adressen en andere handige informatie wordt geprobeerd een beeld te schetsen van hoe het leven met een kindje met DS er uit kan zien.

Wat je moet weten over het syndroom van Down, van Kristina Routh (2004).

Uitgeverij Ars Scribendi. ISBN 90-5495-989-4.

Een goed leesbaar, laagdrempelig boek. Doelgroep vanaf ongeveer 14 jaar.

Downsyndroom vademecum, van G. de Graaf en R. Borstlap (2009).

Uitgebreide up-to-date informatie over DS. Stichting Downsyndroom

Website **Stichting Downsyndroom**: www.downsyndroom.nl

In het Engels:

Down Syndrome. An introduction to parents and carers, van C. Cunningham (2003).

(Third ed. Revised and expanded) ISBN: 9780285636972

Down Syndrome. Visions for the 21st century, van W.I. Cohen (2002). ISBN: 0-471-41815-3

Websites van Engelse en Amerikaanse DS organisaties:

<http://www.down-syndrome.org/reviews/2079>

<http://www.ndss.org/>

<http://www.downs-syndrome.org.uk/information.html>

<http://www.dsrf-uk.org/>

<http://www.down-syndrome.org/information/development/overview/>

<http://www.ndscenter.org/resources/dsBrochure.pdf>

*Mijlpalen in de ontwikkeling van kinderen met DS**Tabel 9a: Mijlpalen voor de grove motoriek bij kinderen met DS*

Activiteit	Kinderen met DS		'normale' kinderen	
	Leeftijd (mnd)		Leeftijd (mnd)	
	Gemiddeld	Spreiding	Gemiddeld	Spreiding
Houd hoofd stil rechtop	5	3-9	3	1-4
omrollen	8	4-12	5	2-10
Zit zonder steun	9	6-16	7	5-9
Trekt zich op	15	8-26	8	7-12
Loopt met steun	16	6-30	10	7-12
Staat los	18	12-38	11	9-16
Loopt los	23	13-48	12	9-17
Trap op met hulp	30	20-48	17	12-24
Trap af met hulp	36	24-60+	17	13-24

Tabel 9b: Mijlpalen voor de fijne motoriek bij kinderen met DS

Activiteit	Kinderen met DS		'normale' kinderen	
	Leeftijd (mnd)		Leeftijd (mnd)	
	Gemiddeld	Spreiding	Gemiddeld	Spreiding
Volgt met ogen	3	1,5-6	1,5	1-3
Grijpt ring	6	4-11	4	2-6
Pakt over	9	6-12	5,5	4-8
Stopt 3 blokjes in doos	19	12-34	12	9-18
Bouwt toren van 2 blokjes	20	14-32	14	10-19
Maakt puzzel van 3 stukjes	33	20-48	22	16-30+
Tekent cirkel na	48	36-60+	90	24-40

Tabel 9c: Mijlpalen voor sociale vaardigheden en zelfredzaamheid bij kinderen met DS

Activiteit	Kinderen met DS		'normale' kinderen	
	Leeftijd (mnd)		Leeftijd (mnd)	
	Gemiddeld	Spreiding	Gemiddeld	Spreiding
Lacht terug	2	1,5-4	1	1-2
Herkent ouder(s)	3,5	3-6	2	1-5
Stopt koekje in de mond	10	6-14	5	4-10
Drinkt uit beker	20	12-30	12	9-17
Gebruikt lepel/ vork	20	12-36	13	8-20
Kleedt zich uit	38	24-60+	30	20-40
Eet zelf	36	20-48	24	18-36

Bron: Cunningham 2006³⁴

D.2 Early Intervention

R. Borstlap, G. de Graaf

Hoe verloopt de ontwikkeling en waarom is Early Intervention nodig?

Om het nut van Early Intervention te bepalen, moet je weten hoe de ontwikkeling verloopt en wat kinderen met DS kunnen bereiken. Uit twee overzichten van de literatuur komt naar voren dat de ontwikkeling ongeveer hetzelfde verloopt als bij zich normaal ontwikkelende kinderen, maar trager als men de volgorde van de “stappen” of mijlpalen beschouwt.^{43,435} Maar, er is daarbij geen sprake van een gelijke vertraging op verschillende ontwikkelingsgebieden. Er is een DS specifiek patroon van sterke en zwakke ontwikkelingsaspecten. Dit patroon kan al op jonge leeftijd worden aangetoond, maar is op latere leeftijd veel duidelijker zichtbaar. Peuters met DS laten relatief goede vaardigheden zien op het gebied van visuele informatieverwerking, receptieve taal en socialisatie en relatief zwakke vaardigheden op het gebied van grove motoriek, expressieve taal en communicatie ten opzichte van kinderen met een andere verstandelijke belemmering en zich normaal ontwikkelende kinderen. De overgang van de ene stap naar de volgende is moeilijker. Vervolgens beklijft het geleerde niet altijd. Kinderen met DS nemen vaak minder initiatief, reageren en initiëren bij interacties op een minder voorspelbare manier en hun non-verbale signalen zijn moeilijker leesbaar. Wat gedrag betreft wordt vaak een positieve gemoedstoestand beschreven. Maar ook komt uit diverse studies naar voren dat kinderen met DS minder actief zijn en minder doorzettingsvermogen hebben. Bij veel kinderen is sprake van niet-taakgericht gedrag en weigering de taak uit te voeren. Daarbij gebruiken kinderen met DS vaak hun relatief goede sociale vaardigheden om zich op ‘charmante’ wijze aan een taak te kunnen onttrekken. Fidler stelt dat met dit inzicht wellicht specifieke interventieprogramma’s kunnen worden ontwikkeld, die dan vroeg ingezet kunnen worden om de achterstand van de zwakke ontwikkelingsgebieden zo klein mogelijk te houden en de ontwikkeling van taakvermijding tegen te gaan.⁴³

Veel onderzoekers wijzen op de belangrijke, zo niet belangrijkste, rol die de ouders spelen bij de stimulering van de ontwikkeling van hun kind. Ouders krijgen na de geboorte van een kind met DS te maken met het trauma van de diagnose; ze moeten nieuwe kennis opdoen en vaardigheden ontwikkelen; ze moeten omgaan met een reeks hulpverleners en instanties; ze moeten assertief zijn of assertiviteit ontwikkelen om de beste hulp te krijgen; ze moeten probleemoplossende strategieën hebben of ontwikkelen; ze moeten een positief verwachtingspatroon voor hun kind handhaven ondanks de tegenslagen en langzame progressie; ze moeten leren omgaan met weinig begrip en vooroordeel van anderen.³³ Het is evident dat veel ouders, en gezinnen als geheel, hierin een goede ondersteuning kunnen gebruiken.

Cuskelly et al. geven een overzicht van studies naar gezinnen met een kind met DS.⁴³⁴ Veel onderzoeken wijzen erop dat de geboorte van een kind met DS van invloed is op het gedrag van de opvoeders in de interacties met het kind. De meeste onderzoeken naar de invloed op het welbevinden van ouders suggereren dat ouders van kinderen met DS over het algemeen minder welbevinden ervaren dan ouders van zich normaal ontwikkelende kinderen. Hun psychologisch functioneren, valt echter over het algemeen niet buiten de normale range. Ook ervaren ouders veel positieve kanten aan het opgroeien van een kind met DS in het gezin, zoals een toegenomen gevoel van “het aankunnen”, persoonlijke groei en het ontwikkelen van andere prioriteiten. Moeders zien bij hun kind met DS, net zoals bij kinderen zonder belemmering, een belonend aspect in hun relatie met hun kind met DS.

Early Intervention heeft, naast directe invloed op het kind, invloed op het hele gezin. Er zijn zelfs specifieke programma's die expliciet op de ouders en het hele gezin gericht zijn.^{436,437} Deze vormen van Early Intervention kunnen volgens Cunningham nuttiger zijn dan programma's gericht op alleen maar het eerder bereiken van ontwikkelingsmijlpalen van het kind.³³ Poeschel wijst erop dat dergelijke hulp niet alleen een gunstige uitwerking heeft op de ontwikkeling, maar dat het ook psychische problemen bij het kind kan voorkomen.⁴³⁸ Rix en Page-Smith vonden in een onderzoek naar de ervaringen van ouders met Early Intervention,⁴³⁹ dat dit ook stress voor ouders kan opleveren. Ouders kunnen te veel het gevoel krijgen te moeten presteren en goed voor de dag te moeten komen, in plaats van te genieten van hun kind. Ouders kunnen ook bang zijn hun kind te kort te doen als zij niet een programma zouden gebruiken.

Is Early Intervention werkzaam?

Bij DS is er al in de eerste levensjaren sprake van een toenemende vertraging in de ontwikkeling bij afwezigheid van interventie.^{440,441} Een interventieprogramma is effectief als het leidt tot ontwikkelingsversnelling, maar feitelijk ook als het leidt tot het voorkomen van de toename van vertraging die er zonder interventie optreedt. In verschillende literatuuroverzichten wordt geconcludeerd dat er binnen de wetenschap redelijke consensus bestaat ten aanzien van de conclusie dat de toepassing van Early Intervention programma's in het algemeen in ieder geval korte termijn effecten heeft op de ontwikkeling van kinderen met DS.^{435,440-442} Een gestructureerde en planmatige aanpak waarbij beide ouders worden betrokken heeft het meeste effect. Er is vooral ondersteuning voor korte termijn resultaten op het gebied van fijne motoriek, adaptieve ontwikkeling en IQ, en de een vindt dat in mindere mate voor de ontwikkeling van spraak en taal, grove motoriek en cognitie, terwijl de ander daar wel genoeg ondersteuning voor vindt.^{435,442} Er is echter minder optimisme over de lange termijn effecten. Over lange termijn effecten kunnen echter nog geen gefundeerde uitspraken worden gedaan, omdat er eenvoudigweg te weinig methodologisch goed onderzoek naar is gedaan. Dat neemt niet weg dat er binnen de ontwikkelingspsychologie algemeen aangenomen wordt dat Early Intervention de vroege ontwikkeling verbetert en de ouders meer mogelijkheden biedt.

In Nederland vonden Fekkes et al dat een meerderheid (62%) van de kinderen met DS meededen aan een Early Intervention programma (bij 90 procent betrof dit het Macquarie programma, de voorloper van Kleine Stapjes).⁴⁴³ De meerderheid van de ouders gebruikte het programma niet strikt als voorgeschreven, maar wel als checklist. Het meedoen had op korte termijn een positief effect op de health-related quality of life (HRQOL) voor fijne- en grove motoriek, zelfredzaamheid en sociale vaardigheid. In een andere studie maten van Gennep et al. de effecten van hulp gebaseerd op de Early Intervention programma's Portage, Macquarie en Hellinckx.⁴⁴⁴ Zij vonden geen significant positief effect op de ontwikkeling van de kinderen. Wel was er een zeer bescheiden significant positief effect op het gevoel van bekwaamheid van ouders betreffende de opvoeding. Eén van de uitgangspunten van de studie van Van Gennep is dat de ontwikkeling van kinderen met een verstandelijke belemmering lineair verloopt. Daarmee wordt binnen deze onderzoeksopzet alleen een ontwikkelingsversnelling tijdens en na interventie als effect geaccepteerd. Dit uitgangspunt is, zoals eerder vermeld, zeer discutabel.

Fidler stelt dat er inmiddels voorbeelden zijn van interventies specifiek gericht op het DS specifieke profiel van zwakke en sterke ontwikkelingsaspecten.⁴³ De effectiviteit hiervan is echter nog niet door systematisch onderzoek aangetoond. Een voorbeeld van een DS specifieke interventie is het 'leren praten door te leren lezen', waarbij peuters met DS hele leeswoorden direct leren herkennen. Daarmee wordt gebruik gemaakt van hun relatief goede visuele verwerking van informatie. Die leeswoorden worden dan vervolgens gebruikt om het kind beter te leren praten. Er zijn aanwijzingen dat door dit vroegtijdig leren lezen de spraak-taalvaardigheden, alsmede de auditieve waarneming en het functioneren van het werkgeheugen zich beter ontwikkelen.

Early Intervention kan ook specifiek gericht zijn op het psychologische en sociale functioneren van de ouders en het gezin. Pelchat et al beschrijven een onderzoek naar de werking van een Early Intervention programma voor ouders van kinderen met DS en van kinderen met een lipkaakspleet en naar de tevredenheid van de ouders hierover.^{436,437} Het programma start bij de geboorte. Er zijn twee bijeenkomsten met de hulpverlenende verpleegkundige in het ziekenhuis en daarna vier tot zes thuis gedurende de eerste zes maanden.

De resultaten van dit programma laten een betere aanpassing zien bij de ouders die hieraan meegedaan hebben ten opzichte van niet-deelnemers. Deze ouders hadden lagere niveaus van stress, een meer positieve beleving en houding ten opzichte van de belemmering van hun kind en hun situatie als ouders. Zij hadden meer vertrouwen in hun eigen mogelijkheden en in de hulp van anderen en een lager niveau van emotionele ontredde, angst en depressie. Ook ervoeren zij meer emotionele steun van hun partner. Deze verworvenheden bleven in stand gedurende de onderzoeksperiode van achttien maanden. Ook bleken de ouders tevreden over de interventie.

Waar is Early Intervention en hulp daarbij te vinden?

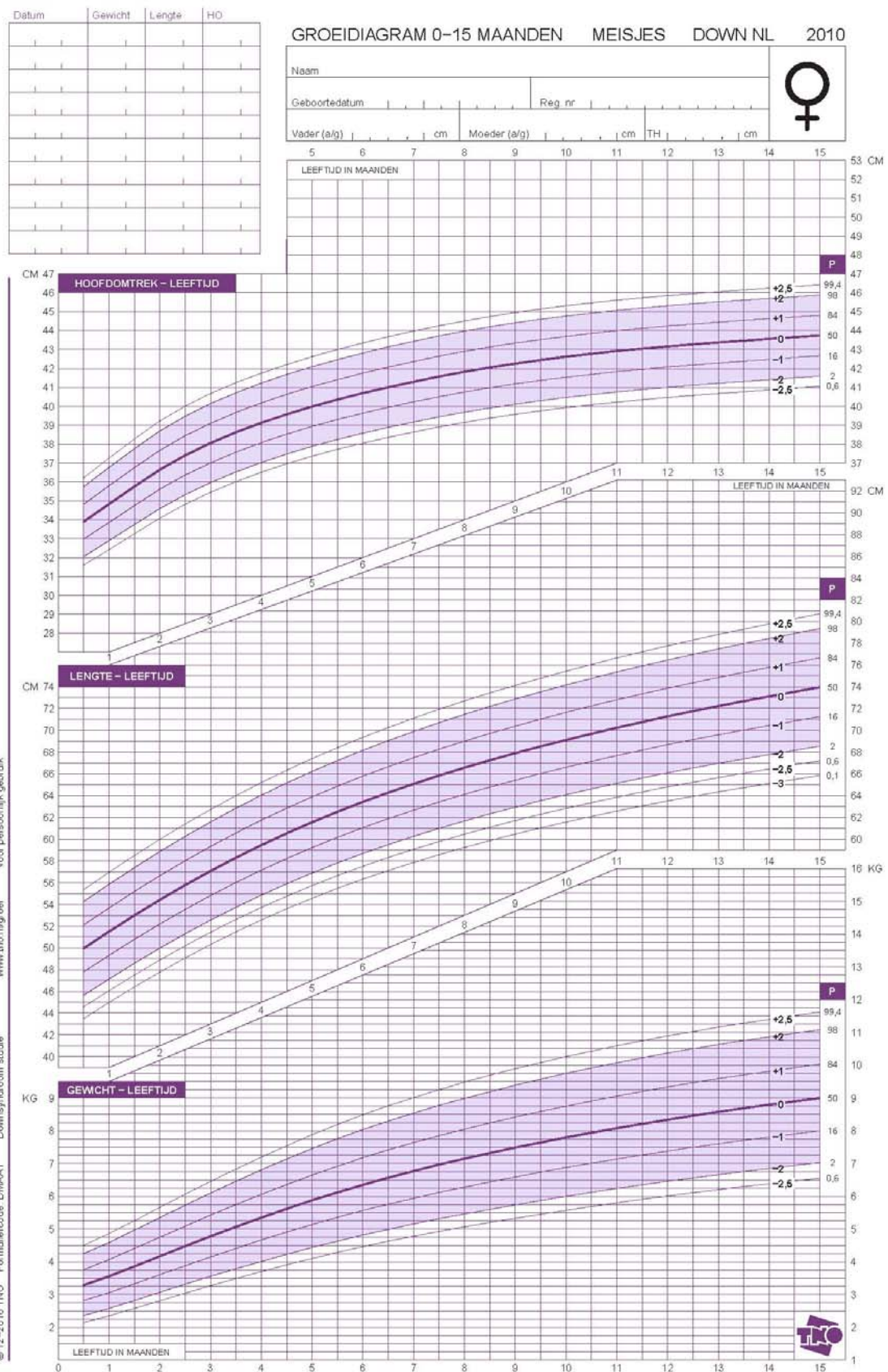
Het programma Kleine Stapjes, evenals enkele voorlichtingfilms hierover (o.a. Starting Up, ondertiteld in tien talen) is bij de Stichting Downsyndroom te bestellen. Ook verkrijgbaar zijn een film over fysiotherapie en een CD rom over 'Leren lezen om te leren praten'. Zie verder de webshop van www.downsyndroom.nl.

Voor praktische hulp bij het zoeken naar begeleiding kan men zich wenden tot MEE. De afdelingen praktische pedagogische gezinsbegeleiding (PPG) en praktische thuishulp (PT) gaven vroeger ondersteuning bij Early Intervention, maar zijn nu losgekoppeld van MEE. De ondersteuning wordt nu in principe geboden door zorgaanbieders. Helaas is dit nog niet in alle regio's daadwerkelijk gerealiseerd. Een aantal zorgaanbieders, dat dit wel bieden kan gevonden worden op www.downsyndroom.nl bij de informatie over Early Intervention.

De begeleiding door zorgaanbieders wordt gefinancierd vanuit de AWBZ, als behandeling. MEE kan ouders ondersteunen bij een aanvraag voor een indicatie hiervoor bij het CIZ. Bij jonge kinderen met DS wordt de AWBZ-indicatie voor ondersteuning bij Early Intervention in principe toegekend als een vorm van 'behandeling'.

D.3 Groeidiagrammen

H.B.M. van Gameren-Oosterom, P. van Dommelen



Datum	Gewicht	Lengte

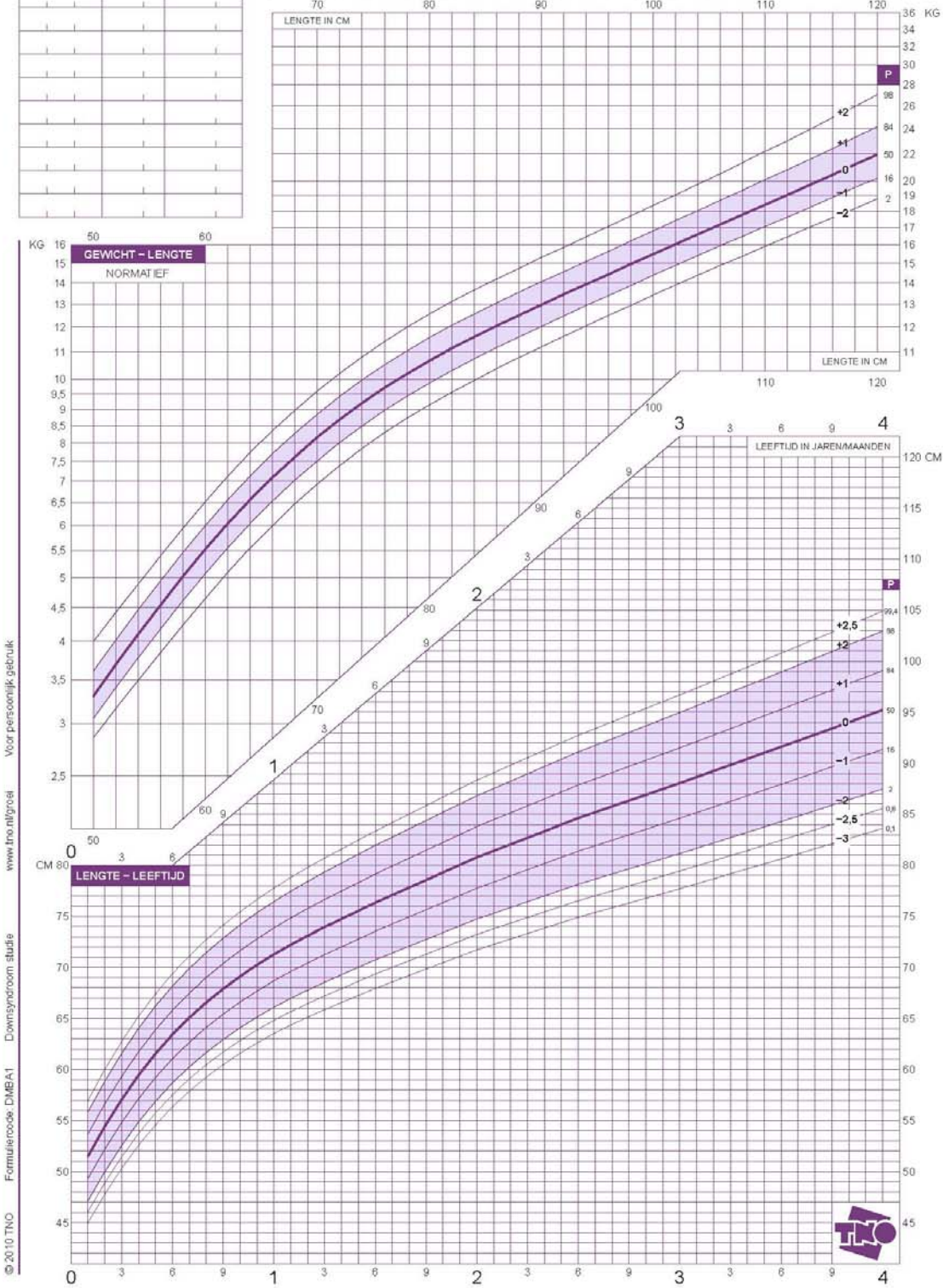
GROEIDIAGRAM 0-4 JAAR MEISJES DOWN NL 2010

Naam _____

Geboortedatum _____ Reg. nr _____

Vader (a/g) _____ cm Moeder (a/g) _____ cm TH _____ cm

♀



© 2010 TNO Famulierecode: DMBA1 Downsynroom studie www.tno.nl/groei Voor persoonlijk gebruik




Datum	Gewicht	Lengte

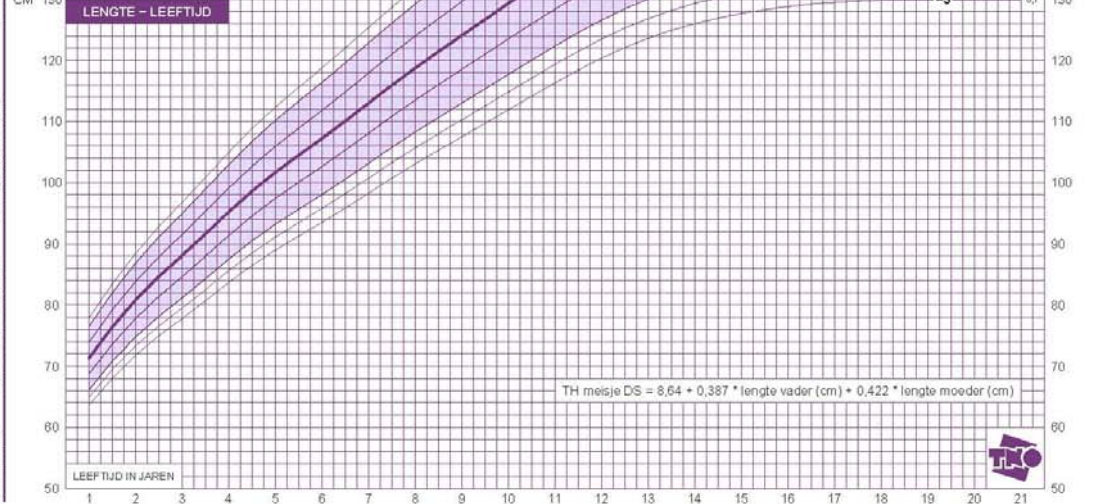
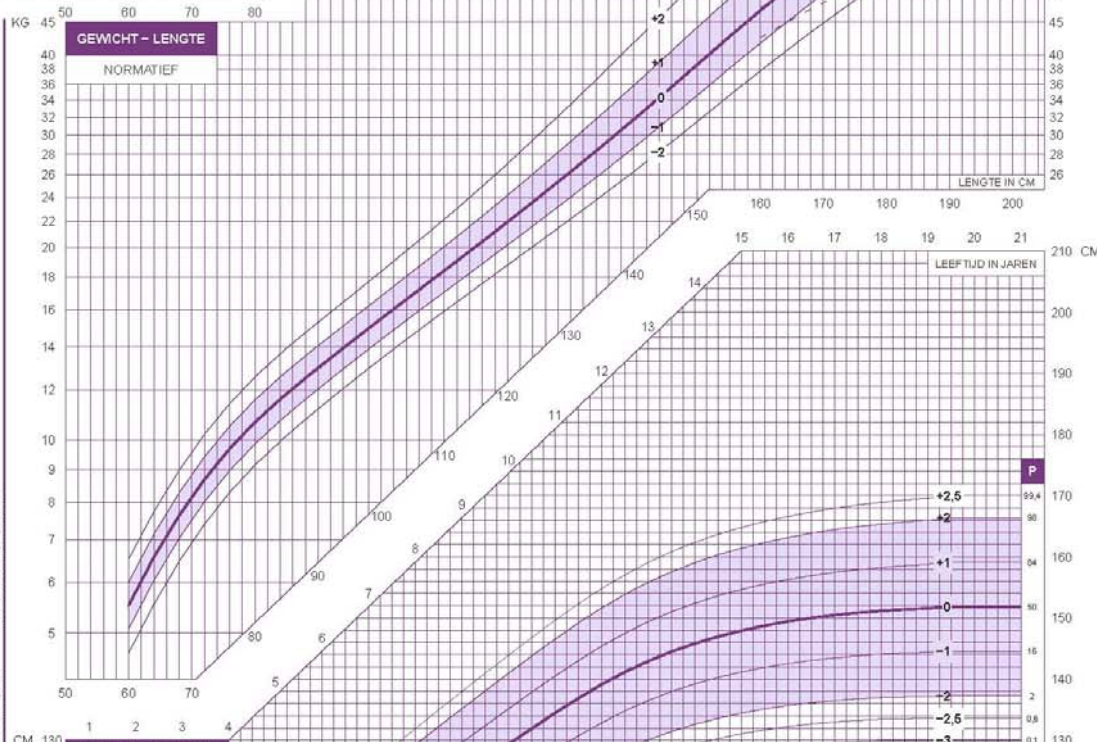
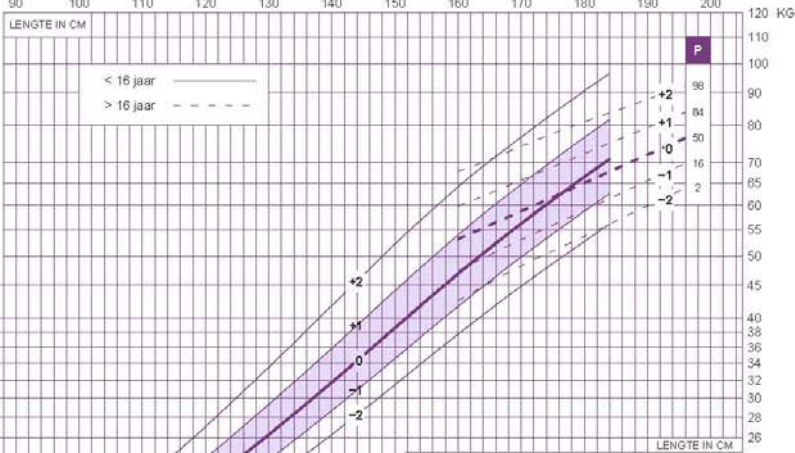
GROEIDIAGRAM 1-21 JAAR MEISJES DOWN NL 2010

Naam _____

Geboortedatum _____ Reg. nr _____

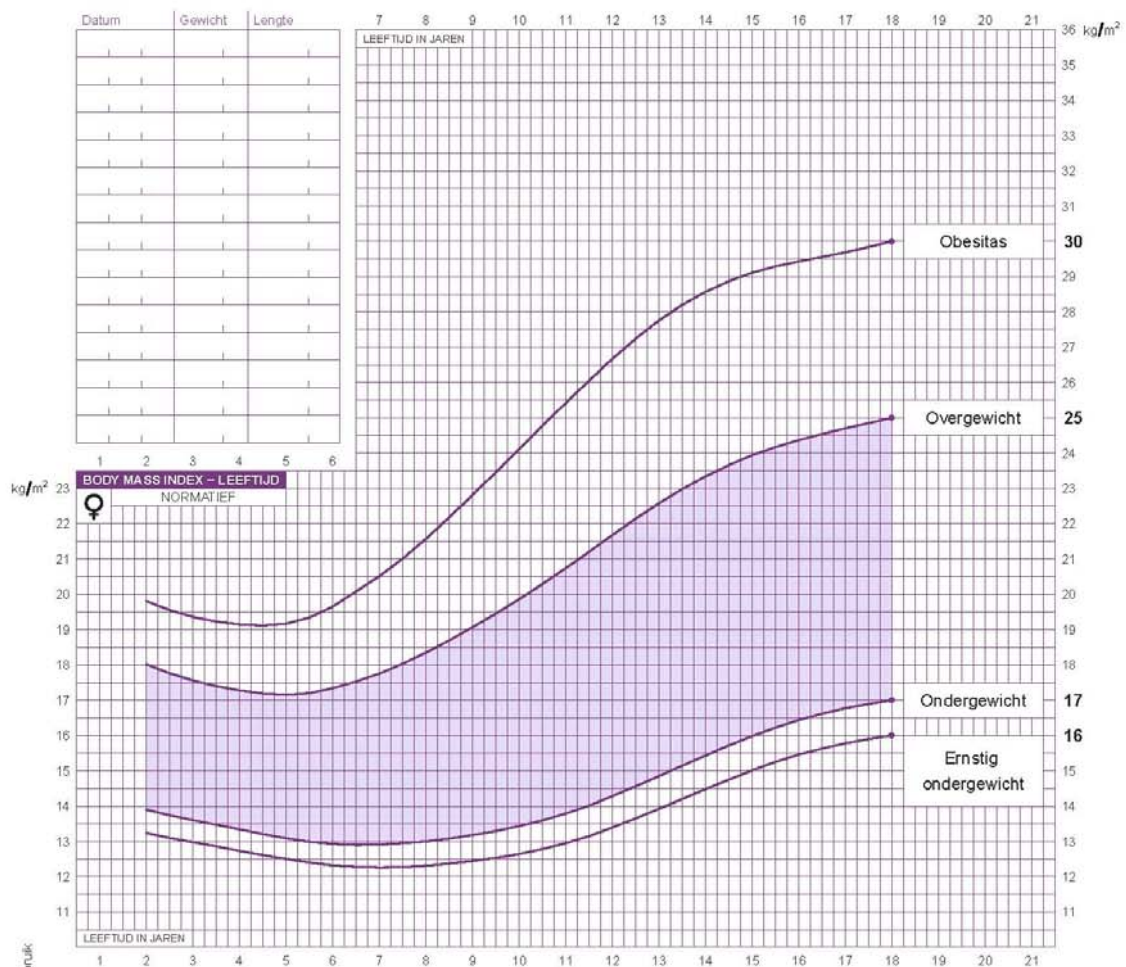
Vader (a/g) _____ cm Moeder (a/g) _____ cm TH _____ cm





© 2010 TNO Formuliercode: DMCA1 Downsyndroom studie www.tno.nl/groei Voor persoonlijk gebruik





SPECIEFIEKE GROEIDIAGRAMMEN VOOR KINDEREN MET DOWNSYNDROOM

Nederlandse kinderen met Downsyndroom (Trisomie 21) hebben een afwijkend groeipatroon in vergelijking met andere Nederlandse kinderen. Voor hen zijn specifieke groeidiagrammen essentieel, zodat bepaald kan worden of het kind een goede groei heeft passend bij het syndroom. Een juiste interpretatie van de groeigegevens is van belang voor het tijdig opsporen van – voor het syndroom van Down – afwijkende groei en ontwikkeling.

De groeidiagrammen zijn gedefinieerd op basis van lengtemetingen bij Nederlandse kinderen met Trisomie 21. Hierbij zijn alle kinderen geëxcludeerd die een bijkomende aandoening of behandeling hebben, die de groei kan beïnvloeden.

Geadviseerd wordt voor kinderen met Downsyndroom altijd de syndroom specifieke groeidiagrammen te gebruiken.

TARGET HEIGHT VAN KINDEREN MET DOWNSYNDROOM

De Target Height (TH) van kinderen met Downsyndroom (DS) wordt berekend volgens de methode van Hermanussen en Cole (2003), waarbij een correctie is toegepast voor de eindlengte van kinderen met DS.

De berekeningswijze verschilt voor jongens en meisjes. Voor meisjes met DS wordt de volgende formule gebruikt:

$$TH \text{ meisje DS} = 8,64 + 0,387 \cdot \text{lengte vader} + 0,422 \cdot \text{lengte moeder}$$

waarbij de lengte van vader en moeder in cm worden ingevuld.

De 95% TH-range is gelijk aan $[TH - 12; TH + 12]$

De TH-Standaard Deviatie Score (TH-SDS) is gelijk aan

$$TH-SDS \text{ meisje DS} = (TH \text{ meisje DS} - 151,8) / 7,3$$

LENGTE: GEMIDDELDE EN SD

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
71,3	80,8	88,1	95,2	101,7	107,2	113,0	118,7	124,1	129,3	134,4	139,1	142,9	145,8	147,9	149,4	150,5	151,2	151,8	151,8	151,8	151,8
2,6	3,0	3,5	3,9	4,2	4,6	4,9	5,2	5,5	5,8	6,0	6,3	6,4	6,6	6,7	6,9	7,0	7,1	7,2	7,3	7,3	7,3

Voor persoonlijk gebruik
 www.tronitfgroei
 Downsyndroom: studie
 Formuliercode: DM/CB1
 ©2010 TNO

Datum	Gewicht	Lengte	HO

GROEIDIAGRAM 0-15 MAANDEN JONGENS DOWN NL 2010

Naam _____

Geboortedatum _____ Reg. nr _____

Vader (a/g) _____ cm Moeder (a/g) _____ cm TH _____ cm



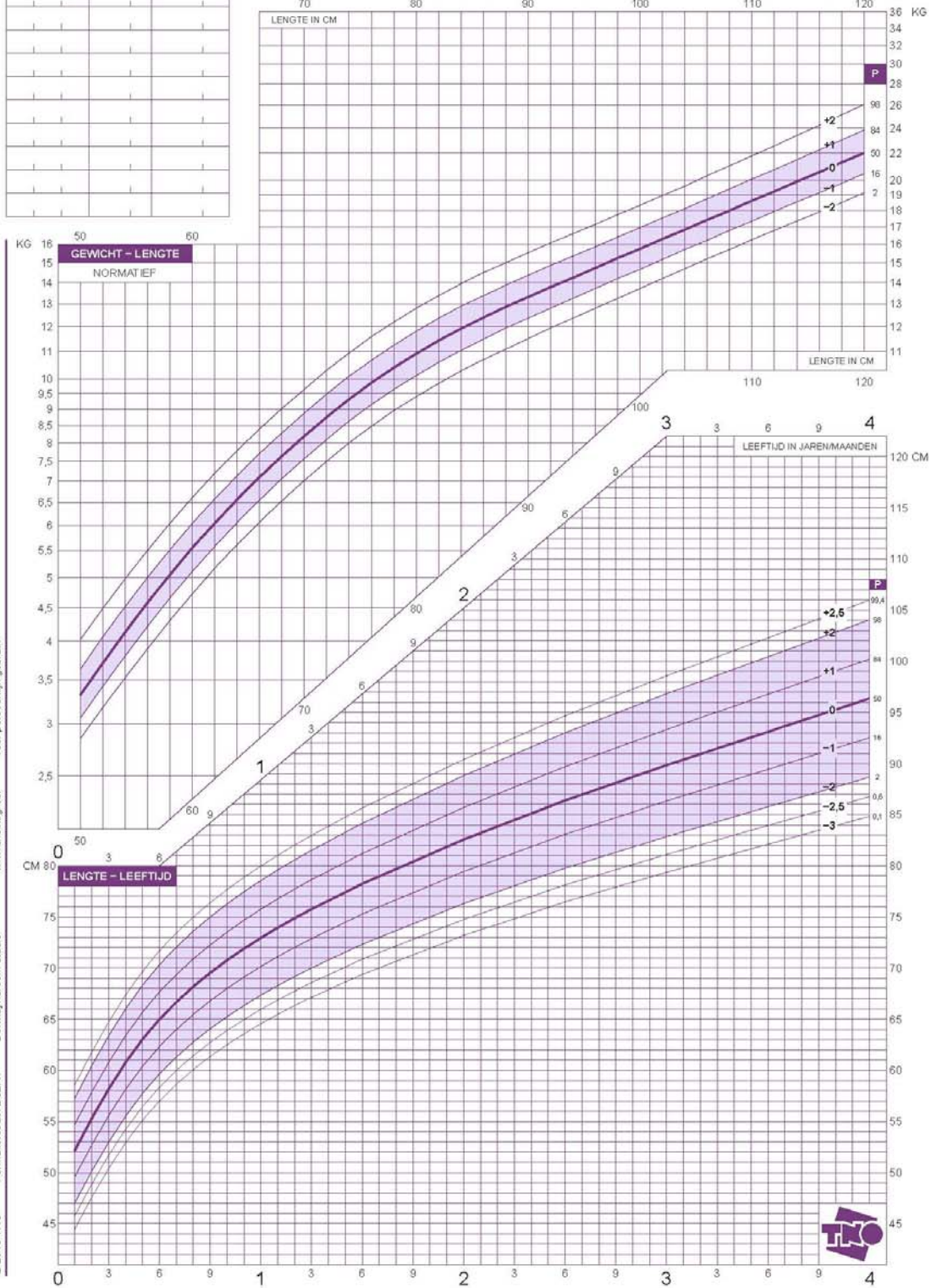
© 12-2010 TNO Formuliercode: DAAA1 Downsyndroom studie www.tno.nl/groei Voor persoonlijk gebruik



Datum	Gewicht	Lengte

GROEIDIAGRAM 0-4 JAAR JONGENS DOWN NL 2010

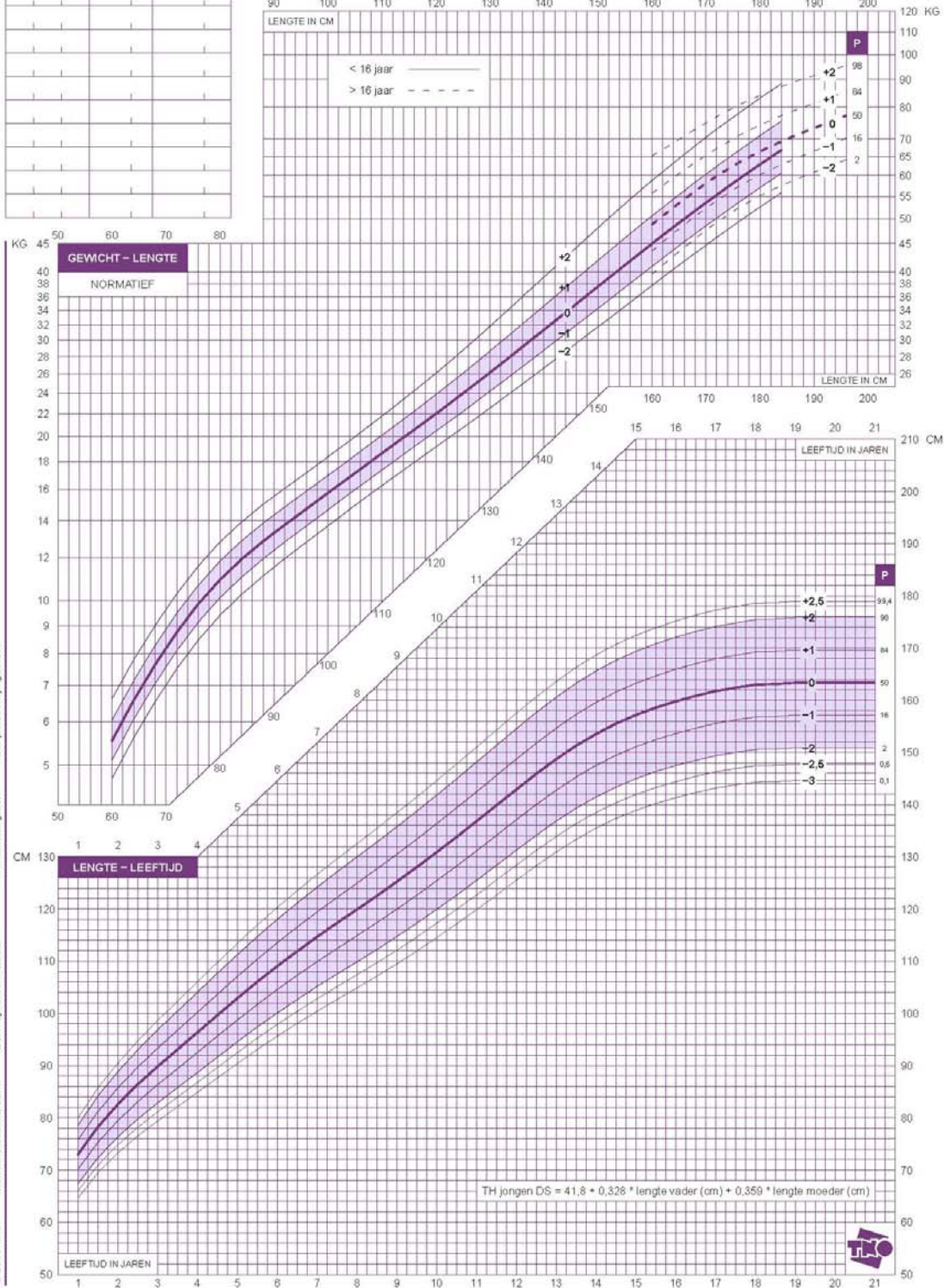
Naam		♂
Geboortedatum		
Reg. nr		
Vader (a/g)	Moeder (a/g)	TH



Datum	Gewicht	Lengte

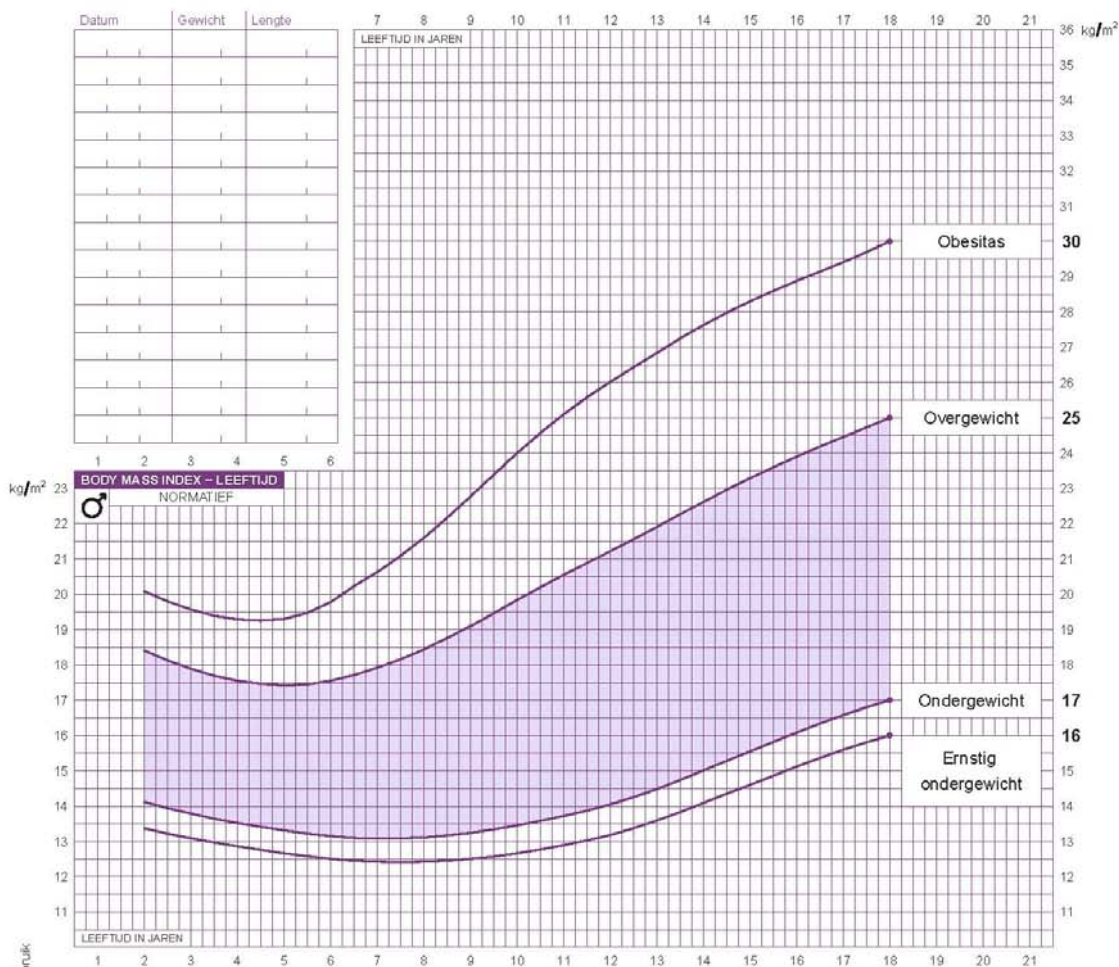
GROEIDIAGRAM 1-21 JAAR JONGENS DOWN NL 2010

Naam _____
 Geboortedatum _____ Reg. nr _____
 Vader (a/g) _____ cm Moeder (a/g) _____ cm TH _____ cm



© 2010 TNO Formuliercode: DJCA1 Downsyndroom studie www.tno.nl/groei Voor persoonlijk gebruik





SPECIEFIEKE GROEIDIAGRAMMEN VOOR KINDEREN MET DOWNSYNDROOM

Nederlandse kinderen met Downsyndroom (Trisomie 21) hebben een afwijkend groeipatroon in vergelijking met andere Nederlandse kinderen. Voor hen zijn specifieke groeidiagrammen essentieel, zodat bepaald kan worden of het kind een goede groei heeft passend bij het syndroom. Een juiste interpretatie van de groeigegevens is van belang voor het tijdig opsporen van – voor het syndroom van Down – afwijkende groei en ontwikkeling.

De groeidiagrammen zijn gedefinieerd op basis van lengtemetingen bij Nederlandse kinderen met Trisomie 21. Hierbij zijn alle kinderen geëxcludeerd die een bijkomende aandoening of behandeling hebben, die de groei kan beïnvloeden.

Geadviseerd wordt voor kinderen met Downsyndroom altijd de syndroom specifieke groeidiagrammen te gebruiken.

TARGET HEIGHT VAN KINDEREN MET DOWNSYNDROOM

De Target Height (TH) van kinderen met Downsyndroom (DS) wordt berekend volgens de methode van Hermanussen en Cole (2003), waarbij een correctie is toegepast voor de eindlengte van kinderen met DS.

De berekeningswijze verschilt voor jongens en meisjes. Voor jongens met DS wordt de volgende formule gebruikt:

$$TH \text{ jongens DS} = 41,8 + 0,328 * \text{lengte vader} + 0,359 * \text{lengte moeder}$$

waarbij de lengte van vader en moeder in cm worden ingevuld.

De 95% TH-range is gelijk aan [TH - 10; TH + 10].

De TH-Standaard Deviatie Score (TH-SDS) is gelijk aan

$$TH-SDS \text{ jongens DS} = (TH \text{ jongens DS} - 163,4) / 6,2$$

LENGTE: GEMIDDELDE EN SD

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
73,0	82,8	89,8	96,4	102,9	109,0	114,7	119,9	125,2	130,9	136,8	142,9	148,7	153,5	157,2	159,8	161,8	163,0	163,4	163,4	163,4
2,8	3,1	3,5	3,8	4,2	4,5	4,8	5,0	5,3	5,5	5,7	5,8	5,9	6,0	6,1	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2

www.tno.nl/groei

Downsyndroom: studie

Formuliercode: D-CB1

©2010 TNO

D.4 Samenstelling kernredactie, werkgroep, auteurs en adviseurs

Kernredactie

<i>naam</i>	<i>functie</i>	<i>instelling</i>
Drs. R. Borstlap	Kinderarts np	Stichting Downsyndroom, Meppel (tot 01-10-2009)
Drs. H.B.M. van Gameren-Oosterom	Arts	TNO, Leiden
Dr. C. Lincke	Kinderarts EAA, voorzitter SEAA	Maasstadziekenhuis, Rotterdam
Drs. M.E. Weijerman	Kinderarts, secretaris werkgroep DS	Rijnland ziekenhuis, Leiderdorp
Drs. H. van Wieringen	Kinderarts EAA, secretaris SEAA	St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht
Dr. J.P. van Wouwe	Kinderarts EAA, voorzitter werkgroep DS	TNO, Leiden

Auteurs, lid van de werkgroep

<i>naam</i>	<i>functie</i>	<i>instelling</i>
Dr. W.E.A. Bolz	Kinderarts	Elkerliek Ziekenhuis, Helmond
Drs. R. Borstlap	Kinderarts np	Stichting Downsyndroom, Meppel
Dr. A.M.W. Coppus	Arts voor verstandelijk gehandicapten, epidemioloog	Elkerliek Ziekenhuis, Helmond Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Drs. F.P.J. Dikken	Kinderarts	Gelre Ziekenhuizen, Zutphen
Dr. P. van Dommelen	Statisticus	TNO, Leiden
Drs. M.E. Doornbos	Kinderarts	Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
Drs. H.B.M. van Gameren-Oosterom	Arts	TNO, Leiden
Drs. E. van Hoorn	Arts Maatschappij en Gezondheid	GGD Zaanstreek-Waterland, Zaandam
Drs. K.C. Noz	Dermatoloog	Franciscus Ziekenhuis, Roosendaal Stichting Downsyndroom, Meppel
Drs. L. Siderius	Kinderarts EAA	Loosdrecht
Dr. E. de Vries	Kinderarts-infectioloog/ immunoloog	Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch
Drs. A.M. van Wermeskerken	Kinderarts	Flevoziekenhuis, Almere
Drs. M.E. Weijerman	Kinderarts	Rijnland ziekenhuis, Leiderdorp
Drs. H. van Wieringen	Kinderarts EAA	St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht

Overige auteurs

<i>naam</i>	<i>functie</i>	<i>instelling</i>
Drs. M. Blink	Arts	Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
Dr. F.N. Boonstra	Oogarts	Bartiméus
E. Brunsveld	Logopedist	De Speeldoos, Stichting Zozijn, Zutphen
Drs. G. de Graaf	Pedagoog	Stichting Downsyndroom, Meppel
Drs. E.M. Ongkosuwito	Orthodontist	Erasmus Medisch Centrum, Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam
Dr. W. Reuland-Bosma	Tandarts gehandicapten zorg	Centrum Bijzondere Tandheelkunde Rijnmond, Rotterdam
Dr. J. Slooff-Kool	Oogarts	Vlietland Ziekenhuis Schiedam; Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
Dr. A.S.P. van Trotsenburg	Kinderarts-endocrinoloog	Academisch Medisch Centrum, Emma Kinderziekenhuis, Amsterdam

C. de Weger-Zijlstra, MSc	Orthoptist	Bartiméus
Dr. C.M. Zwaan	Kinderarts hematoloog/oncoloog	Erasmus Medisch Centrum, Sophia kinderziekenhuis, Rotterdam

Overige leden van de werkgroep

<i>naam</i>	<i>functie</i>	<i>instelling</i>
Drs. W.A. Avis	Kinderarts	Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede
Drs. L.A. Bok	Kinderarts EAA	Maxima Medisch Centrum, Veldhoven
Drs. C.J.M. Broers	Kinderarts EAA	VU Medisch Centrum, Amsterdam
Drs. S.C. Elkerbout	Kinderarts	Rijnland Ziekenhuis, Leiderdorp
Drs. W. Goudsmit-Meijer	Kinderarts	BovenIJ Ziekenhuis, Amsterdam
Dr. P.H.G. Hogeman	Kinderarts	Meander Medisch Centrum, Amersfoort
Drs. J.N. Jansen	Kinderarts	Ziekenhuis Lievensberg, Bergen op Zoom
Drs. A.C.M. van Kessel	Kinderarts	N.H. Diaconessen inrichting, Meppel
Dr. C. Lincke	Kinderarts EAA	Maasstadziekenhuis, Rotterdam
Drs. K.M.E.J. Oberndorff	Kinderarts	Maasland ziekenhuis, Sittard
Prof. dr. A.M. Oudesluys-Murphy	Kinderarts sociale pediatrie	Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden
Drs. A.W.M. Rupert	Kinderarts	St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht
J.M. Snel	Projectleider MEE	MEE Midden-Holland, Gouda
Drs. A.C.J.M. van der Velden	Kinderarts sociale pediatrie	Ziekenhuis Franciscus, Roosendaal
Dr. H. van Wieringen	Kinderarts EAA	St. Antonius Ziekenhuis, Utrecht
Drs. P.H.T. van Zwieten	Kinderarts	HagaZiekenhuis, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag

Adviseurs

<i>Naam</i>	<i>functie</i>	<i>instelling</i>
Prof. Dr. S. van der Baan	KNO-arts	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
J. Boomgaard	Kinderfysiotherapeut	HagaZiekenhuis, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag
Dr. Ir. A.J. Bosman	Klinisch-fysicus/audioloog	Audiologisch Centrum UMC St Radboud, Nijmegen
Dr. K.P.J. Braun	Kinderneuroloog	Universitair Medisch Centrum Utrecht
W. Busweiler	Kinderfysiotherapeut	VU Medisch Centrum, Amsterdam
M. van Gijn-Huyssen van Kattendijke	Kinderfysiotherapeut	HagaZiekenhuis, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag
R. Hordijk	Klinisch geneticus	Universitair Medisch Centrum, Groningen
M. Kok	Kinderfysiotherapeut	HagaZiekenhuis, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag
Mw. dr. A. Meuwese-Jongejeugd	Programmacoördinator Neonatale Gehoorscreening	Centrum voor Bevolkinsonderzoek, RIVM
Dr. J. Nicolai	Kinderneuroloog	Maastricht UMC+, Maastricht
J.E.H. Pruijs	Kinderorthoped	Universitair Medisch Centrum Utrecht, Wilhelmina kinderziekenhuis, Utrecht
Dr. T. Sas	Kinderarts-endocrinoloog	Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht
T. Schreers	Kinder- en jeugdpsychiater	Accare; Universitair Medisch Centrum, Groningen

Domeingroep Kinderdermatologie van de Nederlandse Vereniging van Dermatologie en Venereologie (NVDV)

D.5 Afkortingen

AJN	Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland
AA	Alopecia areata
AAI	Atlanto-axiale instabiliteit
ADHD	Aandacht tekortstoornis met hyperactiviteit
ALL	Acute lymfatische leukemie
AML	Acute myeloïde leukemie
AOI	Atlanto-occipitale instabiliteit
ARSA	Aberrante rechter subclavia arterie
ASQ	Autism screening questionnaire
ASS	Autisme spectrum stoornissen
ATE	Adenotonsillectomie
AVG	Arts voor Verstandelijk gehandicapten
AVSD	Atrio-ventriculair septum defect
AWBZ	Algemene Wet Bijzonder Ziektekosten
BAHA	Bone Anchored Hearing Aid (botverankerd hoortoestel)
BMI	Body mass index
BV	Borstvoeding
BVK	Basismotorische Vaardigheden van Kinderen met Downsyndroom
CARE-NL	Child Abuse Risk Evaluation, Nederlandse versie
CBO	Centraal BegeleidingsOrgaan – Kwaliteitsinstituut voor de gezondheid
CDD	Conductive disintegrative disorder
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CH	Congenitale hypothyreoïdie
CIZ	Centrum Indicatiestelling Zorg
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DM I	Diabetes Mellitus type I
DM II	Diabetes Mellitus type II
DPSI	Dutch Periodontal Screenings Index
DS	Downsyndroom
DS-VR	Downsyndroom vocale anatomische functionele ratio
EAA	Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen
EBRO	Evidence-based richtlijnontwikkeling
GMFM	Gross Motor Function Measure
HBV	Hepatitis B virus
IQ	Intelligentiequotiënt
JGZ	Jeugdgezondheidszorg
JIA	Juvenile idiopatische artritis
KNO	Keel-, neus-, en oor
MOB	Trommelvliesbuisjes (Middenoorbeluchtingsbuisjes)
NmG	Nederlands met gebaren
NJI	Nederlands Jeugd Instituut

NSCK	Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde
NVAVG	Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
OAE	Oto akoestische emissie
OMA	Otitis media acuta
OME	Otitis media met effusie
OSAS	Obstructieve slaap apneu syndroom
PDD-NOS	Pervasieve ontwikkelingsstoornis
PPHN	Persisterende pulmonale hypertensie van de neonat
RSV	Respiratoir syncytieelvirus
SD	Standaard Deviatie
SDQ	Strengths and Difficulties Questionnaire
SDS	Stichting Downsyndroom
SEAA	Sectie Erfelijke en Aangeboren Aandoeningen
SKION	Stichting Kinderoncologie Nederland
SMD	Stereotypic movement disorder
TAC	Tooth Agenesis Code
TH	Target Height
TL	Transiente leukemie
TMD	Transient myeloproliferative disorder
TS	Gilles de la Tourette syndroom
VBVC	Vroegbegeleiding, voeding en communicatie
VSD	Ventrikel septum defect
WHO	World Health Organization
ZMLK	Onderwijs voor zeer moeilijk lerende kinderen

D.6 Literatuurlijst

1. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice : The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010.
2. Mohangoo AD, Buitendijk SE. TNO report on Congenital defects in the Netherlands 1997-2007. Leiden: Netherlands Organisation for Applied Scientific Research TNO division Quality of Life; 2009.
3. Anthony S, Dorrepaal CA, Kateman H, Pal van der-Bruin KM. TNO report on Congenital defects in the Netherlands 1996-2003. Leiden: Netherlands Organisation for Applied Scientific Research TNO division Quality of Life; 2005.
4. Graaf de G. Een historisch demografisch model voor Downsyndroom plus een aantal toepassingen. *Down+Up.* 2007;76:37-48.
5. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk NA, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr.* 2008;152:15-19.
6. Vegelin M, Mostart P, Winkler L, Weijerman M. Downsyndroom, alle medische problemen op een rij. *Artsen voor Kinderen;* 2010.
7. Skotko BG. Prenatally diagnosed Down syndrome: mothers who continued their pregnancies evaluate their health care providers. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:670-677.
8. Williams C, Alderson P, Farsides B. What constitutes 'balanced' information in the practitioners' portrayals of Down's syndrome? *Midwifery.* 2002;18:230-237.
9. Skotko BG, Kishnani PS, Capone GT. Prenatal diagnosis of Down syndrome: how best to deliver the news. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:2361-2367.
10. Helm DT, Miranda S, Chedd NA. Prenatal diagnosis of Down syndrome: mothers' reflections on supports needed from diagnosis to birth. *Ment Retard.* 1998;36:55-61.
11. Korenromp MJ, Page-Christiaens GC, van den BJ, Mulder EJ, Visser GH. Maternal decision to terminate pregnancy in case of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:149-11.
12. Poeschel s. Phenotypic characteristics. In: Poeschel SM, Poeschel JK, editors. *Biomedical concerns in persons with Down syndrome.* Baltimore: Brooks; 1992.
13. Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res.* 2004;35:31-35.
14. Azman BZ, Ankathil R, Siti M, I, Suhaida MA, Norhashimah M, Tarmizi AB, et al. Cytogenetic and clinical profile of Down syndrome in Northeast Malaysia. *Singapore Med J.* 2007;48:550-554.
15. Christianson AL. Down syndrome in black South African infants and children--clinical features and delayed diagnosis. *S Afr Med J.* 1997;87:992-995.
16. Pavarino Bertelli EC, Biselli JM, Bonfim D, Goloni-Bertollo EM. Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55:547-552.
17. Christianson AL, Kromberg JG, Viljoen E. Clinical features of Black African neonates with Down's syndrome. *East Afr Med J.* 1995;72:306-310.
18. Hall B. Mongolism in newborns: a clinical and cytogenetic study. *Acta Paediatr Suppl.* 1964;154:SUPPL-95.
19. Fried K. A score based on eight signs in the diagnosis of Down syndrome in the newborn. *J Ment Defic Res.* 1980;24:181-185.
20. Jackson JF, North ER, III, Thomas JG. Clinical diagnosis of Down's syndrome. *Clin Genet.* 1976;9:483-487.
21. Geraedts J, Cassiman J. Chromosomale overerving. In: Pronk JC, et al, editors. *Leerboek medische genetica.* 6e ed. Elsevier/Bunge; 1999. 114-116.

22. McKinlay Gardner R, Sutherland G. Chromosome Abnormalities and genetic counseling. Oxford: 2004.
23. Weijerman ME, Wouwe van JP. Het (vermoeden) van Downsyndroom. In: Rodrigues Pereira R, editor. Jaarverslag NSCK. Leiden: TNO Kwaliteit van Leven; 2004.
24. Modi D, Berde P, Bhartiya D. Down syndrome: a study of chromosomal mosaicism. *Reprod Biomed Online*. 2003;6:499-503.
25. Devlin L, Morrison PJ. Accuracy of the clinical diagnosis of Down syndrome. *Ulster Med J*. 2004;73:4-12.
26. Hindley D, Medakkar S. Diagnosis of Down's syndrome in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;87:F220-F221.
27. Skotko BG, Kishnani PS, Capone GT. Prenatal diagnosis of Down syndrome: how best to deliver the news. *Am J Med Genet A*. 2009;149A:2361-2367.
28. Cunningham CC, Morgan PA, McGucken RB. Down's syndrome: is dissatisfaction with disclosure of diagnosis inevitable? *Dev Med Child Neurol*. 1984;26:33-39.
29. Skotko B. Mothers of children with Down syndrome reflect on their postnatal support. *Pediatrics*. 2005;115:64-77.
30. Taanila A, Kokkonen J, Jarvelin MR. The long-term effects of children's early-onset disability on marital relationships. *Dev Med Child Neurol*. 1996;38:567-577.
31. Taanila A, Jarvelin MR, Kokkonen J. Parental guidance and counselling by doctors and nursing staff: parents' views of initial information and advice for families with disabled children. *J Clin Nurs*. 1998;7:505-511.
32. Muggli EE, Collins VR, Marraffa C. Going down a different road: first support and information needs of families with a baby with Down syndrome. *Med J Aust*. 2009;190:58-61.
33. Cunningham C. Families of children with Down Syndrome. *Down Syndrome Res Pract*. 1996;4:87-95.
34. Cunningham C. Intelligence development and attainments. Down Syndrome. An introduction for parents and carers. 3 ed. London: Souvenir Press; 2006.
35. Sacks B, Buckley S. Motor development for individuals with Down syndrome - An overview. *Down Syndrome Issues and Information*. 2003.
36. Rynders J, Abery B, Spiker D. Improving educational programming for individuals with Down syndrome: engaging the fuller competence. *Down Syndrome Quarterly*. 1997;2:1-11.
37. Rynders JE. Supporting the educational development and progress of persons with Down syndrome. Caring for individuals with Down syndrome and their families. Report of the third Ross roundtable on critical issues in family medicine in collaboration with the society of teachers of family medicine. Columbus (Ohio): Ross Products Division, Abbott Laboratories; 1995.
38. Wishart JG. Cognitive development in young children with Down syndrome: Developmental strengths, developmental weaknesses. In: Virji-Babul N, Kisly D, editors. Down syndrome in the 21st century: 1st biennial scientific conference on Down syndrome. Canada: 1998.
39. Hodapp RM. Cognitive functioning: issues in theory and practice. In: Pueschel SM, Sustrova M, editors. Adolescents with Down syndrome: towards a more fulfilling life. Baltimore/London: Paul H. Brookes Publishing Co.; 1997.
40. Shonkoff JF, Meisels JM. Handbook of early childhood intervention. 2e editie ed. New York: Cambridge University Press; 2000.
41. Kleine Stapjes, Early Intervention-program, supplement Schoolse Vaardigheden en instructievideo. Bussum: V& V Producties; 2010.
42. Galli M, Rigoldi C, Mainardi L, Tenore N, Onorati P, Albertini G. Postural control in patients with Down syndrome. *Disabil Rehabil*. 2008;30:1274-1278.

43. Fidler DJ. The emerging Down syndrome behavioral phenotype in early childhood: implications for practice. *Infants Young Children*. 2005;18:86-103.
44. Lauteslager PEM. Kinderen met het syndroom van Down: Motorische ontwikkeling en behandeling. Proefschrift. Amersfoort: 's Heeren Loo Zorggroep; 2000.
45. Volman MJ, Visser JJ, Lensvelt-Mulders GJ. Functional status in 5 to 7-year-old children with Down syndrome in relation to motor ability and performance mental ability. *Disabil Rehabil*. 2007;29:25-31.
46. Lauteslager P, Heuvel van den M, Bakker B. Fysiotherapie voor jonge kinderen met Downsyndroom. *Signaal*. 2008;63:4-26.
47. Heuvel van den ME, de J, I, Lauteslager PE, Volman MJ. Responsiveness of the Test of Basic Motor Skills of Children with Down Syndrome. *Phys Occup Ther Pediatr*. 2009;29:71-85.
48. Lauteslager P, Vermeer A, Helders P. Het effect van fysiotherapie op de ontwikkeling van basismotorische vaardigheden van kinderen met het syndroom van Down. *Ned Tijdsch Fysiotherapie*. 2000;110:12-21.
49. Russell D, Palisano R, Walter S, Rosenbaum P, Gemus M, Gowland C, et al. Evaluating motor function in children with Down syndrome: validity of the GMFM. *Dev Med Child Neurol*. 1998;40:693-701.
50. Palisano RJ, Walter SD, Russell DJ, Rosenbaum PL, Gemus M, Galuppi BE, et al. Gross motor function of children with down syndrome: creation of motor growth curves. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:494-500.
51. Ulrich DA, Ulrich BD, ngulo-Kinzler RM, Yun J. Treadmill training of infants with Down syndrome: evidence-based developmental outcomes. *Pediatrics*. 2001;108:E84.
52. Angulo-Barroso RM, Wu J, Ulrich DA. Long-term effect of different treadmill interventions on gait development in new walkers with Down syndrome. *Gait Posture*. 2008;27:231-238.
53. Wu J, Ulrich DA, Looper J, Tiernan CW, ngulo-Barroso RM. Strategy adoption and locomotor adjustment in obstacle clearance of newly walking toddlers with Down syndrome after different treadmill interventions. *Exp Brain Res*. 2008;186:261-272.
54. Mahoney G, Robinson C, Fewell RR. The effects of early motor intervention on children with Down syndrome or cerebral palsy: a field-based study. *J Dev Behav Pediatr*. 2001;22:153-162.
55. Mahoney G, Perales F. The role of parents in early motor intervention. *Downs Syndr Res Pract*. 2006;10:67-73.
56. <http://www.ds-health.com/occther.htm> geraadpleegd augustus. 2010.
57. Werkgroep VBVC. Richtlijnen voor de logopedische behandeling van jonge kinderen met het syndroom van Down. Assen: 2009.
58. Van den Engel-Hoek L. Downsyndroom en slikken. Problemen in de orale, faryngeale en oesofageale fase van het slikken. *Tijdschrift voor Logopedie en Foniatrie*. 2005;77:374-379.
59. Hennequin M, Allison PJ, Veyrune JL. Prevalence of oral health problems in a group of individuals with Down syndrome in France. *Dev Med Child Neurol*. 2000;42:691-698.
60. Thompson RH, Cotnoir-Bichelman NM, McKerchar PM, Tate TL, Dancho KA. Enhancing early communication through infant sign training. *J Appl Behav Anal*. 2007;40:15-23.
61. Zarate N, Mearin F, Gil-Vernet JM, Camarasa F, Malagelada JR. Achalasia and Down's syndrome: coincidental association or something else? *Am J Gastroenterol*. 1999;94:1674-1677.
62. Van Akkeren W. Sensorische integratie principes en Downsyndroom. Persoonlijke ervaringen uit de praktijk. *Tijdschrift voor Logopedie en Foniatrie*. 2005;77:388-394.

63. Mitchell RB, Call E, Kelly J. Ear, nose and throat disorders in children with Down syndrome. *Laryngoscope*. 2003;113:259-263.
64. De Graaf E. Kinderen met Downsyndroom. Hoe krijgen we ze aan de praat? *Tijdschrift voor Logopedie en Foniatrie*. 2005;368-372.
65. Moura CP, Cunha LM, Vilarinho H, Cunha MJ, Freitas D, Palha M, et al. Voice parameters in children with Down syndrome. *J Voice*. 2008;22:34-42.
66. Nederlands gebarent centrum. http://www.gebarentcentrum.nl/uitleg_nmg.asp. Geraadpleegd augustus 2010. 2010.
67. Buma J. Leren lezen om te leren spreken. Stimulatie van spraak- en taalontwikkeling bij kinderen met Downsyndroom. *Tijdschrift voor Logopedie en Foniatrie*. 2005;77:396-400.
68. Down Syndrome Education International. www.downsed.org. Geraadpleegd augustus 2010. 2010.
69. Miller J. De ontwikkeling van taalvaardigheden bij kinderen met Down's syndroom. *Down+Up*. 1994;25:9-12.
70. Brock J, Jarrold C. Serial order reconstruction in Down syndrome: evidence for a selective deficit in verbal short-term memory. *J Child Psychol Psychiatry*. 2005;46:304-316.
71. Buckley S. Het bevorderen van de cognitieve ontwikkeling; praktische implicaties van recent onderzoek bij kinderen met Downsyndroom. *Down=Up*. 1998;44:1-6.
72. Rondal J. Werkgeheugen bij Down's syndroom. *Down+Up*. 1994;28:6-8.
73. Baksi L. What can we do about dysfluency, stammering, getting stuck? *DSA Journal*. 2005;108:15-21.
74. te Kaat-vanden Os D. Samen leren communiceren. Het effect van gebaren op de woordontwikkeling bij kinderen met Downsyndroom. *Logopedie en Foniatrie*. 2007;7/8.
75. Buckley S, Bird G, Sacks B. Social development for individuals with Down syndrome - An overview. *Down Syndrome Issues and Information*. 2002.
76. Dolva AS, Coster W, Lilja M. Functional performance in children with Down syndrome. *Am J Occup Ther*. 2004;58:621-629.
77. Hicks JA, Carson C, Malone PS. Is there an association between functional bladder outlet obstruction and Down's syndrome? *J Pediatr Urol*. 2007;3:369-374.
78. Luske T. Zindelijkheidsproblemen bij kinderen van zeven tot en met achttien jaar met het syndroom van Down. Stageverslag masterfase, begeleider ME Weijerman, VUmc. 2009.
79. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet*. 1998;77:431-438.
80. Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, Massad A. Urological manifestations of Down syndrome. *J Urol*. 2004;171:1250-1253.
81. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2009;124:e615-e621.
82. Ebert AK, Brookman-Amisshah S, Rosch WH. [Urological manifestations of Down syndrome: significance and long-term complications -- our own patient cohort with an overview]. *Urologe A*. 2008;47:337-341.
83. Handel LN, Barqawi A, Checa G, Furness PD, III, Koyle MA. Males with Down's syndrome and nonneurogenic neurogenic bladder. *J Urol*. 2003;169:646-649.
84. Capone G, Goyal P, Ares W, Lannigan E. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C:158-172.
85. Dykens EM. Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13:272-278.

86. Myers B, Pueschel SM. Tardive or atypical Tourette's disorder in a population with Down syndrome? *Res Dev Disabil.* 1995;16:1-9.
87. Capone GT, Grados MA, Kaufmann WE, Bernad-Ripoll S, Jewell A. Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: characterization using the aberrant behavior checklist. *Am J Med Genet A.* 2005;134:373-380.
88. Capone GT, Goyal P, Grados M, Smith B, Kammann H. Risperidone use in children with Down syndrome, severe intellectual disability, and comorbid autistic spectrum disorders: a naturalistic study. *J Dev Behav Pediatr.* 2008;29:106-116.
89. Carter JC, Capone GT, Gray RM, Cox CS, Kaufmann WE. Autistic-spectrum disorders in Down syndrome: further delineation and distinction from other behavioral abnormalities. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007;144B:87-94.
90. Castillo H, Patterson B, Hickey F, Kinsman A, Howard JM, Mitchell T, et al. Difference in age at regression in children with autism with and without Down syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2008;29:89-93.
91. Kent L, Evans J, Paul M, Sharp M. Comorbidity of autistic spectrum disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:153-158.
92. Evans DW, Gray FL. Compulsive-like behavior in individuals with Down syndrome: its relation to mental age level, adaptive and maladaptive behavior. *Child Dev.* 2000;71:288-300.
93. Lowenthal R, Paula CS, Schwartzman JS, Brunoni D, Mercadante MT. Prevalence of pervasive developmental disorder in Down's syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2007;37:1394-1395.
94. Hastings RP, Beck A, Daley D, Hill C. Symptoms of ADHD and their correlates in children with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2005;26:456-468.
95. Maatta T, Tervo-Maatta T, Taanila A, Kaski M, Iivanainen M. Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2006;11:37-43.
96. Kerbeshian J, Burd L. Comorbid Down's syndrome, Tourette syndrome and intellectual disability: registry prevalence and developmental course. *J Intellect Disabil Res.* 2000;44 (Pt 1):60-67.
97. Mantry D, Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Allan L, Williamson A, et al. The prevalence and incidence of mental ill-health in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2008;52:141-155.
98. Wet op de Jeugdzorg. 2004.
99. IJzendoorn van M, Prinzie P, Euser E, Groenveld M, Brilleslijper-Kater S, van Noort-van der Linden A, et al. Kinder mishandeling in Nederland anno 2005: De nationale prevalentiestudie mishandeling van kinderen en jeugdigen (NPM-2005). Leiden: Rijksuniversiteit Leiden; 2007.
100. Postma S. JGZ-richtlijn Vroegsignalering van psychosociale problemen. Bilthoven: RIVM/Centrum Jeugdgezondheid; 2008.
101. Wishart JG. Socio-cognitive understanding: a strength or weakness in Down's syndrome? *J Intellect Disabil Res.* 2007;51:996-1005.
102. Kaptein S. Mental health problems in children with intellectual disability: use of the Strengths and difficulties Questionnaire. *Journal of Intellectual Disability Research.* 2007;53:125-131.
103. Artsen en kindermishandeling. Meldcode en stappenplan. Utrecht: KNMG; 2008.
104. NJI site <http://www.nji.nl/eCache/DEF/1/06/194.html> Geraadpleegd augustus. 2010.
105. Lijst van Downteams/poli's in Nederland; <http://www.downsyndroom.nl/cms/publish/content/showpage.asp?pageid=296>; Geraadpleegd augustus 2010. 2010.

106. Cooley WC, McAllister JW, Sherrieb K, Kuhlthau K. Improved outcomes associated with medical home implementation in pediatric primary care. *Pediatrics*. 2009;124:358-364.
107. Palfrey JS, Sofis LA, Davidson EJ, Liu J, Freeman L, Ganz ML. The Pediatric Alliance for Coordinated Care: evaluation of a medical home model. *Pediatrics*. 2004;113:1507-1516.
108. Bodenheimer T. Coordinating care--a perilous journey through the health care system. *N Engl J Med*. 2008;358:1064-1071.
109. Richtlijnen CBO; www.cbo.nl. 2010.
110. Freeman SB, Torfs CP, Romitti PA, Royle MH, Druschel C, Hobbs CA, et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet*. 2009;75:180-184.
111. Roofthoof MT, van MH, Rietman WG, Ebels T, Berger RM. Down syndrome and aberrant right subclavian artery. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1033-1036.
112. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003;361:1281-1289.
113. Pisacane A, Toscano E, Pirri I, Continiso P, Andria G, Zoli B, et al. Down syndrome and breastfeeding. *Acta Paediatr*. 2003;92:1479-1481.
114. Aumonier ME, Cunningham CC. Breast feeding in infants with Down's syndrome. *Child Care Health Dev*. 1983;9:247-255.
115. Fitzsimons R. Developmental, psychosocial, and educational factors in children with nonorganic articulation problems. *Child Dev*. 1958;29:483-489.
116. Hopman E, Csizmadia CG, Bastiani WF, Engels QM, de Graaf EA, le CS, et al. Eating habits of young children with Down syndrome in The Netherlands: adequate nutrient intakes but delayed introduction of solid food. *J Am Diet Assoc*. 1998;98:790-794.
117. Taylor B, Wadsworth J. Breast feeding and child development at five years. *Dev Med Child Neurol*. 1984;26:73-80.
118. Sanchez-Albisua I, Storm W, Wascher I, Stern M. How frequent is coeliac disease in Down syndrome? *Eur J Pediatr*. 2002;161:683-684.
119. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:139-143.
120. Carnicer J, Farre C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001;13:263-267.
121. Cogulu O, Ozkinay F, Gunduz C, Cankaya T, Aydogdu S, Ozgenc F, et al. Celiac disease in children with Down syndrome: importance of follow-up and serologic screening. *Pediatr Int*. 2003;45:395-399.
122. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2000;137:756-761.
123. Wouters J, Weijerman ME, van Furth AM, Schreurs MW, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2009;154:239-242.
124. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garrity C, et al. Evidence Report/Technology Assessment No.104. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality.; 2004.
125. Shamaly H, Hartman C, Pollack S, Hujerat M, Katz R, Gideoni O, et al. Tissue transglutaminase antibodies are a useful serological marker for the diagnosis of celiac disease in patients with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:583-586.

126. Mulder C. CBO-richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis. Haarlem: Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen; 2008.
127. Hill I, Dirks M, Liptak G. Guidelines for the Diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendation of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:1-19.
128. Weijerman ME, van Furth AM, van dM, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010.
129. De Rubens FJ, del Pozzo MB, Pablos Hach JL, Calderon JC, Castrejon UR. [Heart malformations in children with Down syndrome]. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:894-899.
130. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med.* 2008;10:173-180.
131. Jacobs EG, Leung MP, Karlberg J. Distribution of symptomatic congenital heart disease in Hong Kong. *Pediatr Cardiol.* 2000;21:148-157.
132. Jaiyesimi O, Baichoo V. Cardiovascular malformations in Omani Arab children with Down's syndrome. *Cardiol Young.* 2007;17:166-171.
133. Wells GL, Barker SE, Finley SC, Colvin EV, Finley WH. Congenital heart disease in infants with Down's syndrome. *South Med J.* 1994;87:724-727.
134. McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, Zackai EH. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2002;113:238-241.
135. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Presentation of congenital heart disease in infancy: implications for routine examination. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80:F49-F53.
136. Kortenhorst MS, Hazekamp MG, Rammeloo LA, Schoof PH, Ottenkamp J. [Complete atrioventricular septal defect in children with Down's syndrome: good results of surgical correction at younger and younger ages]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005;149:589-593.
137. Lange R, Guenther T, Busch R, Hess J, Schreiber C. The presence of Down syndrome is not a risk factor in complete atrioventricular septal defect repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:304-310.
138. Vis JC, Duffels MG, Winter MM, Weijerman ME, Cobben JM, et al. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res.* 2009;53:419-425.
139. Frid C, Drott P, Otterblad OP, Sundelin C, Anneren G. Maternal and neonatal factors and mortality in children with Down syndrome born in 1973-1980 and 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2004;93:106-112.
140. Wahab AA, Bener A, Sandridge AL, Hoffmann GF. The pattern of Down syndrome among children in Qatar: a population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006;76:609-612.
141. Shah PS, Hellmann J, Adatia I. Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Perinat Med.* 2004;32:168-170.
142. Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright LL, Bauer CR, Korones SB, Stevenson DK, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics.* 2000;105:14-20.
143. Cua CL, Blankenship A, North AL, Hayes J, Nelin LD. Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates. *Pediatr Cardiol.* 2007;28:250-254.

144. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:383-386.
145. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den EK, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076-e1081.
146. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, Kimpen JL, et al. High incidence of recurrent wheeze in children with down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:39-42.
147. So SA, Urbano RC, Hodapp RM. Hospitalizations of infants and young children with Down syndrome: evidence from inpatient person-records from a statewide administrative database. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51:1030-1038.
148. Doul I. Respiratory disorders in Down's syndrome: overview with diagnostic and treatment options. Down's Syndrome Medical Interest Group 2002. beschikbaar op [http://www.dsmig.org.uk/library./articles/geraadpleegd augustus](http://www.dsmig.org.uk/library./articles/geraadpleegd%20augustus). 2010.
149. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sanchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:137-141.
150. Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA, Altes TA. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr Radiol*. 2008;38:280-284.
151. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med*. 1982;307:1170-1173.
152. Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. *Pediatrics*. 2009;123:e253-e260.
153. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child*. 2004;89:1014-1017.
154. Forni GL, Rasore-Quartino A, Acutis MS, Strigini P. Incidence of bronchial asthma in Down syndrome. *J Pediatr*. 1990;116:487-488.
155. Mannan SE, Yousef E, Hossain J. Prevalence of positive skin prick test results in children with Down syndrome: a case-control study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;102:205-209.
156. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de VE. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol*. 2009;156:189-193.
157. de Hingh YC, van d, V, Gemen EF, Mulder AB, Hop WC, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J Pediatr*. 2005;147:744-747.
158. Kusters MA, Gemen EF, Verstegen RH, Wever PC, de VE. Both normal memory counts and decreased naive cells favor intrinsic defect over early senescence of Down syndrome T-lymphocytes. *Pediatr Res*. 2010.
159. Verstegen RH, Kusters MA, Gemen EF, de VE. Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatr Res*. 2010.
160. Li VS, Mattina T, Mauro L, Bianca S, Anfuso S, Ursino A, et al. Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome. *Childs Nerv Syst*. 1996;12:100-102.
161. Costa-Carvalho BT, Martinez RM, Dias AT, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:1587-1592.

162. Philip R, Berger AC, McManus NH, Warner NH, Peacock MA, Epstein LB. Abnormalities of the in vitro cellular and humoral responses to tetanus and influenza antigens with concomitant numerical alterations in lymphocyte subsets in Down syndrome (trisomy 21). *J Immunol.* 1986;136:1661-1667.
163. Vries de E. Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol.* 2006;145:204-214.
164. van Ditzhuijsen TJ, Kleijnen FM, Rijntjes PJ, van Loon AM, Yap SH. The prevalence of serological markers, hepatitis B virus DNA and elevated serum amino transferase values in institutionalized mentally handicapped males and females: an epidemiological study of HBV infection in residents with Down's syndrome or other forms of mental deficiency. *Eur J Epidemiol.* 1988;4:349-356.
165. Ahman L, Back E, Bensch K, Olcen P. Non-efficacy of low-dose intradermal vaccination against hepatitis B in Down's syndrome. *Scand J Infect Dis.* 1993;25:16-23.
166. van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. *Pediatrics.* 2006;118:1633-1639.
167. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J Pediatr.* 2005;147:748-752.
168. Juj H, Emery H. The arthropathy of Down syndrome: an underdiagnosed and under-recognized condition. *J Pediatr.* 2009;154:234-238.
169. Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJ, Newton R, Robinson ZF, Bingley PJ, et al. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes.* 2006;55:3185-3188.
170. Nisihara RM, Skare TL, Silva MB, Messias-Reason IT, Oliveira NP, Fiedler PT, et al. High positivity of anti-CCP antibodies in patients with Down syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007;26:2031-2035.
171. Requena-Silla Y, Rosenfield CG, Miller LC. Antiphospholipid antibodies and Down syndrome: a case series. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:575-578.
172. Soderbergh A, Gustafsson J, Ekwall O, Hallgren A, Nilsson T, Kampe O, et al. Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 2006;95:1657-1660.
173. Ramos Rosa Utiyama de S, Nisihara RM, Nass FR, Oliveira NP, Fiedler PT, de Messias-Reason IT. Autoantibodies in patients with Down syndrome: early senescence of the immune system or precocious markers for immunological diseases? *J Paediatr Child Health.* 2008;44:182-186.
174. Zwaan MC, Reinhardt D, Hitzler J, Vyas P. Acute leukemias in children with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55:53-70, x.
175. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A.* 2007;143:42-50.
176. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ. Lower neonatal screening thyroxine concentrations in down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1512-1515.
177. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr.* 1984;104:545-549.
178. Kempers MJ, Lanting CI, van Heijst AF, van Trotsenburg AS, Wiedijk BM, de Vijlder JJ, et al. Neonatal screening for congenital hypothyroidism based on thyroxine, thyrotropin, and thyroxine-binding globulin measurement: potentials and pitfalls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3370-3376.

179. van Trotsenburg AS, Kempers MJ, Endert E, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T. Trisomy 21 causes persistent congenital hypothyroidism presumably of thyroidal origin. *Thyroid*. 2006;16:671-680.
180. Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, Morris AD. Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young. *Arch Dis Child*. 2000;83:207-210.
181. van Trotsenburg AS. Early development and the thyroid hormone state in Down syndrome. Amsterdam: University of Amsterdam; 2006.
182. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR, Rall JE, Tyler FH. Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood. *J Pediatr*. 1975;86:675-682.
183. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Perez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:110-114.
184. Lavard L, Ranlov I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 1994;130:565-568.
185. Wong GW, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:547-550.
186. LaFranchi S, Hanna C. Graves' disease in the neonatal period and childhood. In: Braver-Man L, editor. *The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2005. 1049-1059.
187. Gruneiro de PL, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkielstain G, Heinrich JJ. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15:1543-1548.
188. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest*. 1995;18:35-40.
189. Crino A, Ciampalini P, DiGilio M, Obregon M, Giannotti A, Borrelli P. Abnormal thyrotropin secretion in Down's syndrome. In: Castells S, Wisniewski K, editors. *Growth hormone treatment in Down's syndrome*. John Wiley and sons; 1993. 101-109.
190. Castro L, Linares Garcia-Valdecasas R. A thyroid function study in subjects with Down's syndrome. *Aten Primaria*. 1999;23:87-90.
191. American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:442-449.
192. Prasher V, Haque MS. Misdiagnosis of thyroid disorders in down syndrome: time to re-examine the myth? *Am J Ment Retard*. 2005;110:23-27.
193. Brown R. The thyroid. In: Brook C, editor. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2009. 250-282.
194. Clement-de Boers A, Bongers-Schokking J, van Trotsenburg A. Argumenten voor en tegen thyroxine behandeling van jonge kinderen met Down syndroom van de neonatale periode tot de leeftijd van 2 jaar. SEK; 2008.
195. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. *Diabetologia*. 2006;49:1179-1182.
196. Ohyama Y, Utsugi T, Uchiyama T, Hanaoka T, Tomono S, Kurabayashi M. Prevalence of diabetes in adult patients with Down's syndrome living in a residential home. *Diabetes Care*. 2000;23:705-706.
197. Bergholdt R, Nerup J, Pociot F. Fine mapping of a region on chromosome 21q21.11-q22.3 showing linkage to type 1 diabetes. *J Med Genet*. 2005;42:17-25.
198. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. 1988;81:102-110.

199. Cremers MJ, Tweel van der I, Boersma B, Wit JM, Zonderland M. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1996;40 (Pt 5):412-420.
200. van Buuren S., van Wouwe JP. WHO Child Growth Standards in action. *Arch Dis Child.* 2008;93:549-551.
201. Gameraen-Oosterom van HBM. Downsyndroom Groeistudie. Leiden: TNO; 2010.
202. Talma H, Schönbeck Y, Bakker B, Hirasing RA, Buuren van S. Groeidiagrammen 2010: handleiding bij het meten en wegen van kinderen en het invullen van groeidiagrammen. Leiden: TNO Kwaliteit van Leven; 2010.
203. Hermanussen M, Cole J. The calculation of target height reconsidered. *Horm Res.* 2003;59:180-183.
204. Fredriks AM, Buuren van S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, et al. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. *Pediatr Res.* 2000;47:316-323.
205. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240-1243.
206. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996;334:292-295.
207. Fleisch AF, Agarwal N, Roberts MD, Han JC, Theim KR, Vexler A, et al. Influence of serum leptin on weight and body fat growth in children at high risk for adult obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:948-954.
208. Magge SN, O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. *J Pediatr.* 2008;152:321-326.
209. Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Anneren G. Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr.* 1996;85:1102-1106.
210. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291-303.
211. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13-23.
212. Burke LM, Kalpakjian CZ, Smith YR, Quint EH. Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010;23:11-15.
213. Goldstein H. Menarche, menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1988;27:343-349.
214. Scola PS, Pueschel SM. Menstrual cycles and basal body temperature curves in women with Down syndrome. *Obstet Gynecol.* 1992;79:91-94.
215. Bauer J, Isojarvi JI, Herzog AG, Reuber M, Polson D, Tauboll E, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73:121-125.
216. Quint EH. Menstrual issues in adolescents with physical and developmental disabilities. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:230-236.
217. Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C:141-148.
218. Zuhlke C, Thies U, Bräulke I, Reis A, Schirren C. Down syndrome and male fertility: PCR-derived fingerprinting, serological and andrological investigations. *Clin Genet.* 1994;46:324-326.

219. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;27:449-458.
220. Murphy NA, Elias ER. Sexuality of children and adolescents with developmental disabilities. *Pediatrics.* 2006;118:398-403.
221. Servais L. Sexual health care in persons with intellectual disabilities. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12:48-56.
222. MEE Midden-Holland; www.meemiddenholland.nl; Geraadpleegd augustus 2010. 2010.
223. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; www.rijksoverheid.nl/vws; Geraadpleegd augustus 2010.
224. McPherson B, Lai SP, Leung KK, Ng IH. Hearing loss in Chinese school children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1905-1915.
225. Maroudias N, Economides J, Christodoulou P, Helidonis E. A study on the otoscopic and audiological findings in patients with Down's syndrome in Greece. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1994;29:43-49.
226. Dahle AJ, McCollister FP. Hearing and otologic disorders in children with Down syndrome. *Am J Ment Defic.* 1986;90:636-642.
227. Fulton RT, Lloyd LL. Hearing impairment in a population of children with Down's syndrome. *Am J Ment Defic.* 1968;73:298-302.
228. Meuwese-Jongejeugd A, Vink M, van ZB, Verschuure H, Eichhorn E, Koopman D, et al. Prevalence of hearing loss in 1598 adults with an intellectual disability: cross-sectional population based study. *Int J Audiol.* 2006;45:660-669.
229. Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009;46:76-82.
230. Haargaard B, Fledelius HC. Down's syndrome and early cataract. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1024-1027.
231. Tsiaras WG, Pueschel S, Keller C, Curran R, Giesswein S. Amblyopia and visual acuity in children with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:1112-1114.
232. Akinci A, Oner O, Bozkurt OH, Guven A, Degerliyurt A, Munir K. Refractive errors and strabismus in children with Down syndrome: a controlled study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009;46:83-86.
233. Stephen E, Dickson J, Kindley AD, Scott CC, Charleton PM. Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:513-515.
234. Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. *Singapore Med J.* 2006;47:14-19.
235. Wong V, Ho D. Ocular abnormalities in Down syndrome: an analysis of 140 Chinese children. *Pediatr Neurol.* 1997;16:311-314.
236. Fimiani F, Iovine A, Carelli R, Pansini M, Sebastio G, Magli A. Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:817-822.
237. Merrick J, Koslowe K. Refractive errors and visual anomalies in Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2001;6:131-133.
238. Gonzalez V, Ferrer NC, Ferrer NE, Pueyo SM, Bueno LJ, Vicente AE. [Ophthalmological exploration of children with Down's syndrome. Main results and comparison with a control group]. *An Esp Pediatr.* 1996;45:137-139.
239. Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, Yu YS. Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. *Eye.* 2002;16:710-714.
240. da Cunha RP, Moreira JB. Ocular findings in Down's syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1996;122:236-244.

241. Rahi JS, Dezateux C. National cross sectional study of detection of congenital and infantile cataract in the United Kingdom: role of childhood screening and surveillance. The British Congenital Cataract Interest Group. *BMJ*. 1999;318:362-365.
242. Courage ML, Adams RJ, Reyno S, Kwa PG. Visual acuity in infants and children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:586-593.
243. John FM, Bromham NR, Woodhouse JM, Candy TR. Spatial vision deficits in infants and children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1566-1572.
244. Courage ML, Adams RJ, Hall EJ. Contrast sensitivity in infants and children with Down syndrome. *Vision Res*. 1997;37:1545-1555.
245. Little JA, Woodhouse JM, Lauritzen JS, Saunders KJ. Vernier acuity in Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:567-572.
246. Little JA, Woodhouse JM, Lauritzen JS, Saunders KJ. The impact of optical factors on resolution acuity in children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3995-4001.
247. Cregg M, Woodhouse JM, Pakeman VH, Saunders KJ, Gunter HL, Parker M, et al. Accommodation and refractive error in children with Down syndrome: cross-sectional and longitudinal studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:55-63.
248. Woodhouse JM, Cregg M, Gunter HL, Sanders DP, Saunders KJ, Pakeman VH, et al. The effect of age, size of target, and cognitive factors on accommodative responses of children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2479-2485.
249. Haugen OH, Hovding G, Lundstrom I. Refractive development in children with Down's syndrome: a population based, longitudinal study. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:714-719.
250. Stewart RE, Woodhouse JM, Cregg M, Pakeman VH. Association between accommodative accuracy, hypermetropia, and strabismus in children with Down's syndrome. *Optom Vis Sci*. 2007;84:149-155.
251. Al-Bagdady M, Stewart RE, Watts P, Murphy PJ, Woodhouse JM. Bifocals and Down's syndrome: correction or treatment? *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29:416-421.
252. Stewart RE, Margaret WJ, Trojanowska LD. In focus: the use of bifocal spectacles with children with Down's syndrome. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2005;25:514-522.
253. Cregg M, Woodhouse JM, Stewart RE, Pakeman VH, Bromham NR, Gunter HL, et al. Development of refractive error and strabismus in children with Down syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1023-1030.
254. Yurdakul NS, Ugurlu S, Maden A. Strabismus in Down syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006;43:27-30.
255. Haugen OH, Hovding G. Strabismus and binocular function in children with Down syndrome. A population-based, longitudinal study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:133-139.
256. Jacobs SM, Green-Simms A, Diehl NN, Mohny BG. Long-term follow-up of acquired nonaccommodative esotropia in a population-based cohort. *Ophthalmology*. 2011;118:1170-1174.
257. Simonsz HJ, Kolling GH. Best age for surgery for infantile esotropia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011;15:205-208.
258. Yahalom C, Mechoulam H, Cohen E, Anteby I. Strabismus surgery outcome among children and young adults with Down syndrome. *J AAPOS*. 2010;14:117-119.
259. Wagner RS, Caputo AR, Reynolds RD. Nystagmus in Down's syndrome. *Ophthalmology*. 1990;97:1439-1444.
260. Verbuch-Heller L, Dell'Osso LF, Jacobs JB, Remler BF. Latent and congenital nystagmus in Down syndrome. *J Neuroophthalmol*. 1999;19:166-172.

261. Bagheri A, Aletaha M, Abrishami M. The effect of horizontal rectus muscle surgery on clinical and eye movement recording indices in infantile nystagmus syndrome. *Strabismus*. 2010;18:58-64.
262. Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:594-600.
263. Liyanage S, Barnes J. The eye and Down's syndrome. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008;69:632-634.
264. Salvio CC, Hida WT, Filho JV, Cunha M, dos Santos AJ. [Congenital epiphora in patients with Down syndrome]. *Arq Bras Oftalmol*. 2007;70:423-427.
265. Doyle SJ, Bullock J, Gray C, Spencer A, Cunningham C. Emmetropisation, axial length, and corneal topography in teenagers with Down's syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:793-796.
266. Haugen OH, Hovding G, Eide GE. Biometric measurements of the eyes in teenagers and young adults with Down syndrome. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:616-625.
267. Vincent AL, Weiser BA, Cupryn M, Stein RM, Abdoell M, Levin AV. Computerized corneal topography in a paediatric population with Down syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33:47-52.
268. Nordan LT. Keratoconus: diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin*. 1997;37:51-63.
269. Grunauer-Kloevekorn C, Duncker GI. [Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223:493-502.
270. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van visuele stoornissen bij verstandelijk gehandicapten. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten.; 1997.
271. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, et al. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*. 2007;26:390-397.
272. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:356-360.
273. Faschinger C, Kleinert R, Wedrich A. [Corneal melting in both eyes after simultaneous corneal cross-linking in a patient with keratoconus and Down syndrome]. *Ophthalmologe*. 2010;107:951-955.
274. Russell-Eggitt I. Childhood Glaucoma. In: Taylor D, editor. Pediatric ophthalmology. 2nd ed. Wiley-Blackwell; 1997.
275. Yokoyama T, Tamura H, Tsukamoto H, Yamane K, Mishima HK. Prevalence of glaucoma in adults with Down's syndrome. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50:274-276.
276. <http://www.dsmig.org.uk/library/articles/keypoints-vision.html> geraadpleegd augustus 2010.
277. Haugen OH, Hovding G, Riise R. [Ocular changes in Down syndrome]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2004;124:186-188.
278. <http://www.cardiff.ac.uk/optom/eyeclinic/downssyndromegroup/downssyndromemain.html> Geraadpleegd augustus 2010.
279. Maatta T, Kaski M, Taanila A, Keinanen-Kiukaanniemi S, Iivanainen M. Sensory impairments and health concerns related to the degree of intellectual disability in people with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*. 2006;11:78-83.
280. Hassmann E, Skotnicka B, Midro AT, Musiatowicz M. Distortion products otoacoustic emissions in diagnosis of hearing loss in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1998;45:199-206.
281. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C:131-140.

282. Chen YJ, Fang PC. Sensory evoked potentials in infants with Down syndrome. *Acta Paediatr.* 2005;94:1615-1618.
283. Blaser S, Propst EJ, Martin D, Feigenbaum A, James AL, Shannon P, et al. Inner ear dysplasia is common in children with Down syndrome (trisomy 21). *Laryngoscope.* 2006;116:2113-2119.
284. Widen JE, Folsom RC, Thompson G, Wilson WR. Auditory brainstem responses in young adults with Down syndrome. *Am J Ment Defic.* 1987;91:472-479.
285. Venail F, Gardiner Q, Mondain M. ENT and speech disorders in children with Down's syndrome: an overview of pathophysiology, clinical features, treatments, and current management. *Clin Pediatr (Phila).* 2004;43:783-791.
286. Draaiboek neonatale gehoorscreening: [http://www.rivm.nl/pns/gehoorscreening/geraadpleegd augustus](http://www.rivm.nl/pns/gehoorscreening/geraadpleegd%20augustus). 2010.
287. Evenhuis H. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van slechthoorenheid bij verstandelijk gehandicapten. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten.; 1995.
288. Amerikaanse richtlijn 'Health supervision in children with Down Syndrome: <http://www.aappolicy.aappublications.org> geraadpleegd augustus. 2010.
289. Engelse richtlijn voor gehoorproblemen bij kinderen met Down Syndroom <http://www.dsmig.org.uk/library/articles> geraadpleegd augustus. 2010.
290. Notitie jeugdgezondheidszorg "speciale zorg voor speciale kinderen" <http://ajnl.artsennet.nl> geraadpleegd augustus. 2010.
291. Iino Y, Imamura Y, Harigai S, Tanaka Y. Efficacy of tympanostomy tube insertion for otitis media with effusion in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1999;49:143-149.
292. Selikowitz M. Short-term efficacy of tympanostomy tubes for secretory otitis media in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1993;35:511-515.
293. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;61:199-205.
294. Fitzgerald DA, Paul A, Richmond C. Severity of obstructive apnoea in children with Down syndrome who snore. *Arch Dis Child.* 2007;92:423-425.
295. Ng DK, Hui HN, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM, et al. Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome. *Singapore Med J.* 2006;47:774-779.
296. Shott SR, Amin R, Chini B, Heubi C, Hotze S, Akers R. Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:432-436.
297. de Miguel-Diez J, Villa-Asensi JR, varez-Sala JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: polygraphic findings in 108 children. *Sleep.* 2003;26:1006-1009.
298. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Poulton S, Zimmerman MB, Sedars E. Prospective polysomnographic analysis of obstructive sleep apnea in down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157:655-660.
299. Guimaraes CV, Donnelly LF, Shott SR, Amin RS, Kalra M. Relative rather than absolute macroglossia in patients with Down syndrome: implications for treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatr Radiol.* 2008;38:1062-1067.
300. Shott SR, Donnelly LF. Cine magnetic resonance imaging: evaluation of persistent airway obstruction after tonsil and adenoidectomy in children with Down syndrome. *Laryngoscope.* 2004;114:1724-1729.
301. Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:175-181.

302. Merrell JA, Shott SR. OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2007;71:1197-1203.
303. Fischer-Brandies H, Schmid RG, Fischer-Brandies E. Craniofacial development in patients with Down's syndrome from birth to 14 years of age. *Eur J Orthod.* 1986;8:35-42.
304. Oliveira AC, Paiva SM, Campos MR, Czeresnia D. Factors associated with malocclusions in children and adolescents with Down syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;133:489-8.
305. Fischer-Brandies H. Cephalometric comparison between children with and without Down's syndrome. *Eur J Orthod.* 1988;10:255-263.
306. Quintanilla JS, Biedma BM, Rodriguez MQ, Mora MT, Cunqueiro MM, Pazos MA. Cephalometrics in children with Down's syndrome. *Pediatr Radiol.* 2002;32:635-643.
307. Proffit W, Fields H. Contemporary orthodontics. Third ed. St Louis: Mosby; 2004.
308. Van der Linden F. Gebitsontwikkeling (deel I). Alphen aan den Rijn: Stafleu & Tholen; 1979.
309. Ondarza A, Jara L, Bertonati MI, Blanco R. Tooth malalignments in Chilean children with Down syndrome. *Cleft Palate Craniofac J.* 1995;32:188-193.
310. Harrison JE, Ashby D. Orthodontic treatment for posterior crossbites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;CD000979.
311. Lagravere MO, Major PW, Flores-Mir C. Long-term dental arch changes after rapid maxillary expansion treatment: a systematic review. *Angle Orthod.* 2005;75:155-161.
312. Carlstedt K, Henningsson G, Dahllof G. A four-year longitudinal study of palatal plate therapy in children with Down syndrome: effects on oral motor function, articulation and communication preferences. *Acta Odontol Scand.* 2003;61:39-46.
313. Asokan S, Muthu MS, Sivakumar N. Oral findings of Down syndrome children in Chennai city, India. *Indian J Dent Res.* 2008;19:230-235.
314. Hennequin M, Faulks D, Veyrone JL, Bourdiol P. Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review. *Dev Med Child Neurol.* 1999;41:275-283.
315. Chawla HS, Suri S, Utreja A. Is tongue thrust that develops during orthodontic treatment an unrecognized potential road block? *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2006;24:80-83.
316. Shapira J, Stabholz A. A comprehensive 30-month preventive dental health program in a pre-adolescent population with Down's syndrome: a longitudinal study. *Spec Care Dentist.* 1996;16:33-37.
317. Smithpeter J, Covell D, Jr. Relapse of anterior open bites treated with orthodontic appliances with and without orofacial myofunctional therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;137:605-614.
318. Backman B, Grever-Sjolander AC, Bengtsson K, Persson J, Johansson I. Children with Down syndrome: oral development and morphology after use of palatal plates between 6 and 48 months of age. *Int J Paediatr Dent.* 2007;17:19-28.
319. Lopez-Perez R, Borges-Yanez SA, Lopez-Morales P. Anterior open bite and speech disorders in children with Down syndrome. *Angle Orthod.* 2008;78:221-227.
320. Townsend GC. Tooth size in children and young adults with trisomy 21 (Down) syndrome. *Arch Oral Biol.* 1983;28:159-166.
321. Cohen MM, Sr., Cohen MM, Jr. The oral manifestations of trisomy G-1 (Down syndrome). *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1971;7:241-251.
322. Desai SS. Down syndrome: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:279-285.
323. de Moraes ME, de Moraes LC, Dotto GN, Dotto PP, dos Santos LR. Dental anomalies in patients with Down syndrome. *Braz Dent J.* 2007;18:346-350.

324. Bell E, Townsend G, Wilson D, Kieser J, Hughes T. Effect of Down syndrome on the dimensions of dental crowns and tissues. *Am J Hum Biol.* 2001;13:690-698.
325. Shapira J, Chaushu S, Becker A. Prevalence of tooth transposition, third molar agenesis, and maxillary canine impaction in individuals with Down syndrome. *Angle Orthod.* 2000;70:290-296.
326. Reuland-Bosma W, Reuland MC, Bronkhorst E, Phoa KH. Patterns of tooth agenesis in patients with Down syndrome in relation to hypothyroidism and congenital heart disease: an aid for treatment planning. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2010;137:584-589.
327. Acerbi AG, de FC, de Magalhaes MH. Prevalence of numeric anomalies in the permanent dentition of patients with Down syndrome. *Spec Care Dentist.* 2001;21:75-78.
328. Polder BJ, Van't Hof MA, Van der Linden FP, Kuijpers-Jagtman AM. A meta-analysis of the prevalence of dental agenesis of permanent teeth. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2004;32:217-226.
329. Endo T, Ozoe R, Yoshino S, Shimooka S. Hypodontia patterns and variations in craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients. *Angle Orthod.* 2006;76:996-1003.
330. Endo T, Yoshino S, Ozoe R, Kojima K, Shimooka S. Association of advanced hypodontia and craniofacial morphology in Japanese orthodontic patients. *Odontology.* 2004;92:48-53.
331. van Wijk AJ, Tan SP. A numeric code for identifying patterns of human tooth agenesis: a new approach. *Eur J Oral Sci.* 2006;114:97-101.
332. Lustig JP, Yanko R, Zilberman U. Use of dental implants in patients with Down syndrome: a case report. *Spec Care Dentist.* 2002;22:201-204.
333. Karoussis IK, Kotsovilis S, Fourmousis I. A comprehensive and critical review of dental implant prognosis in periodontally compromised partially edentulous patients. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18:669-679.
334. Bradley C, McAlister T. The oral health of children with Down syndrome in Ireland. *Spec Care Dentist.* 2004;24:55-60.
335. Cheng RH, Leung WK, Corbet EF, King NM. Oral health status of adults with Down syndrome in Hong Kong. *Spec Care Dentist.* 2007;27:134-138.
336. Amerongen AV, Veerman EC. Saliva--the defender of the oral cavity. *Oral Dis.* 2002;8:12-22.
337. Bell EJ, Kaidonis J, Townsend GC. Tooth wear in children with Down syndrome. *Aust Dent J.* 2002;47:30-35.
338. Sakellari D, Arapostathis KN, Konstantinidis A. Periodontal conditions and subgingival microflora in Down syndrome patients. A case-control study. *J Clin Periodontol.* 2005;32:684-690.
339. maral Loureiro AC, Oliveira CF, Eustaquio da CJ. The impact of periodontal disease on the quality of life of individuals with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2007;12:50-54.
340. Reuland-Bosma W. [Periodontal disease in Down's syndrome]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 1990;97:468-471.
341. Amano A, Kishima T, Kimura S, Takiguchi M, Ooshima T, Hamada S, et al. Periodontopathic bacteria in children with Down syndrome. *J Periodontol.* 2000;71:249-255.
342. Reuland-Bosma W, van der Reijden WA, van Winkelhoff AJ. Absence of a specific subgingival microflora in adults with Down's syndrome. *J Clin Periodontol.* 2001;28:1004-1009.

343. Zigmond M, Stabholz A, Shapira J, Bachrach G, Chaushu G, Becker A, et al. The outcome of a preventive dental care programme on the prevalence of localized aggressive periodontitis in Down's syndrome individuals. *J Intellect Disabil Res.* 2006;50:492-500.
344. Chaushu S, Chaushu G, Zigmond M, Yefenof E, Stabholz A, Shapira J, et al. Age-dependent deficiency in saliva and salivary antibodies secretion in Down's syndrome. *Arch Oral Biol.* 2007;52:1088-1096.
345. Yoshihara T, Morinushi T, Kinjyo S, Yamasaki Y. Effect of periodic preventive care on the progression of periodontal disease in young adults with Down's syndrome. *J Clin Periodontol.* 2005;32:556-560.
346. Teitelbaum AP, Pochapski MT, Jansen JL, Sabbagh-Haddad A, Santos FA, Czlusniak GD. Evaluation of the mechanical and chemical control of dental biofilm in patients with Down syndrome. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2009;37:463-467.
347. Zaldivar-Chiapa RM, rce-Mendoza AY, De LR-R, Caffesse RG, Solis-Soto JM. Evaluation of surgical and non-surgical periodontal therapies, and immunological status, of young Down's syndrome patients. *J Periodontol.* 2005;76:1061-1065.
348. Van der Velden. The Dutch periodontal screening index validation and its application in The Netherlands. *J Clin Periodontol.* 2009;36:1018-1024.
349. Lopez-Perez R, Lopez-Morales P, Borges-Yanez SA, Maupome G, Pares-Vidrio G. Prevalence of bruxism among Mexican children with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2007;12:45-49.
350. Lobbezoo F, Naeije M. [Etiology of bruxism: morphological, pathophysiological and psychological factors]. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2000;107:275-280.
351. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord.* 2011;13:1-7.
352. Smigielska-Kuzia J, Sobaniec W, Kulak W, Bockowski L. Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome. *J Child Neurol.* 2009;24:416-420.
353. Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, et al. Infantile spasms in Down syndrome--effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res.* 2003;55:21-27.
354. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia.* 2010;51:2168-2174.
355. Ferlazzo E, Adjien CK, Guerrini R, Calarese T, Crespel A, Elia M, et al. Lennox-Gastaut syndrome with late-onset and prominent reflex seizures in trisomy 21 patients. *Epilepsia.* 2009;50:1587-1595.
356. Roach ES, Golomb MR, Adams R, Biller J, Daniels S, Deveber G, et al. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Stroke.* 2008;39:2644-2691.
357. de Borchgrave V, Saussu F, Depre A, De Berker DA. Moyamoya disease and Down syndrome: case report and review of the literature. *Acta Neurol Belg.* 2002;102:63-66.
358. Jea A, Smith ER, Robertson R, Scott RM. Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: outcome after surgical revascularization. *Pediatrics.* 2005;116:e694-e701.
359. Merrick J, Ezra E, Josef B, Hendel D, Steinberg DM, Wientroub S. Musculoskeletal problems in Down Syndrome European Paediatric Orthopaedic Society Survey: the Israeli sample. *J Pediatr Orthop B.* 2000;9:185-192.

360. Ohsawa T, Izawa T, Kuroki Y, Ohnari K. Follow-up study of atlanto-axial instability in Down's syndrome without separate odontoid process. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989;14:1149-1153.
361. Cremers MJ, Beijer HJ. No relation between general laxity and atlantoaxial instability in children with Down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1993;13:318-321.
362. Livingstone B, Hirst P. Orthopedic disorders in school children with Down's syndrome with special reference to the incidence of joint laxity. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;74-76.
363. Ali FE, Al-Bustan MA, Al-Busairi WA, Al-Mulla FA, Esbaita EY. Cervical spine abnormalities associated with Down syndrome. *Int Orthop*. 2006;30:284-289.
364. Pueschel SM, Scola FH, Tupper TB, Pezzullo JC. Skeletal anomalies of the upper cervical spine in children with Down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1990;10:607-611.
365. Olson JC, Bender JC, Levinson JE, Oestreich A, Lovell DJ. Arthropathy of Down syndrome. *Pediatrics*. 1990;86:931-936.
366. Concolino D, Pasquzzi A, Capalbo G, Sinopoli S, Strisciuglio P. Early detection of podiatric anomalies in children with Down syndrome. *Acta Paediatr*. 2006;95:17-20.
367. Prasher VP, Robinson L, Krishnan VH, Chung MC. Podiatric disorders among children with Down syndrome and learning disability. *Dev Med Child Neurol*. 1995;37:131-134.
368. Dugdale TW, Renshaw TS. Instability of the patellofemoral joint in Down syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1986;68:405-413.
369. Mendez AA, Keret D, MacEwen GD. Treatment of patellofemoral instability in Down's syndrome. *Clin Orthop Relat Res*. 1988;148-158.
370. Bettuzzi C, Lampasi M, Magnani M, Donzelli O. Surgical treatment of patellar dislocation in children with Down syndrome: a 3- to 11-year follow-up study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2009;17:334-340.
371. Mizobuchi RR, Galbiatti JA, Quirici NF, Milani C, Fujiki EN, de Oliveira HC, et al. Ultrasonographic study of the femoro-patellar joint and its attachments in infants from birth to 24 months of age. Part II: children with Down syndrome. *J Pediatr Orthop B*. 2007;16:266-268.
372. Bennet GC, Rang M, Roye DP, Aprin H. Dislocation of the hip in trisomy 21. *J Bone Joint Surg Br*. 1982;64:289-294.
373. Shaw ED, Beals RK. The hip joint in Down's syndrome. A study of its structure and associated disease. *Clin Orthop Relat Res*. 1992;101-107.
374. Hresko MT, McCarthy JC, Goldberg MJ. Hip disease in adults with Down syndrome. *J Bone Joint Surg Br*. 1993;75:604-607.
375. Buzzi UH, Ulrich BD. Dynamic stability of gait cycles as a function of speed and system constraints. *Motor Control*. 2004;8:241-254.
376. Dietz FR, Albanese SA, Katz DA, Dobbs MB, Salamon PB, Schoenecker PL, et al. Slipped capital femoral epiphysis in down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2004;24:508-513.
377. Bosch P, Johnston CE, Karol L. Slipped capital femoral epiphysis in patients with Down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2004;24:271-277.
378. Milbrandt TA, Johnston CE. Down syndrome and scoliosis: a review of a 50-year experience at one institution. *Spine*. 2005;30:2051-2055.
379. Pueschel SM, Scola FH. Atlantoaxial instability in individuals with Down syndrome: epidemiologic, radiographic, and clinical studies. *Pediatrics*. 1987;80:555-560.
380. Ferguson RL, Putney ME, Allen BL, Jr. Comparison of neurologic deficits with atlanto-dens intervals in patients with Down syndrome. *J Spinal Disord*. 1997;10:246-252.

381. Pueschel SM, Herndon JH, Gelch MM, Senft KE, Scola FH, Goldberg MJ. Symptomatic atlantoaxial subluxation in persons with Down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1984;4:682-688.
382. Tredwell SJ, Newman DE, Lockitch G. Instability of the upper cervical spine in Down syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1990;10:602-606.
383. Parfenchuck TA, Bertrand SL, Powers MJ, Drvaric DM, Pueschel SM, Roberts JM. Posterior occipitoatlantal hypermobility in Down syndrome: an analysis of 199 patients. *J Pediatr Orthop*. 1994;14:304-308.
384. Pueschel SM, Moon AC, Scola FH. Computerized tomography in persons with Down syndrome and atlantoaxial instability. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17:735-737.
385. Nader-Sepahi A, Casey AT, Hayward R, Crockard HA, Thompson D. Symptomatic atlantoaxial instability in Down syndrome. *J Neurosurg*. 2005;103:231-237.
386. Roy M, Baxter M, Roy A. Atlantoaxial instability in Down syndrome--guidelines for screening and detection. *J R Soc Med*. 1990;83:433-435.
387. Cremers MJ, Bol E, Roos de F, Gijn van J. Risk of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability. *Lancet*. 1993;342:511-514.
388. Wellborn CC, Sturm PF, Hatch RS, Bomze SR, Jablonski K. Intraobserver reproducibility and interobserver reliability of cervical spine measurements. *J Pediatr Orthop*. 2000;20:66-70.
389. Selby KA, Newton RW, Gupta S, Hunt L. Clinical predictors and radiological reliability in atlantoaxial subluxation in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1991;66:876-878.
390. Karol LA, Sheffield EG, Crawford K, Moody MK, Browne RH. Reproducibility in the measurement of atlanto-occipital instability in children with Down syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:2463-2467.
391. Birrer RB. The Special Olympics athlete: evaluation and clearance for participation. *Clin Pediatr (Phila)*. 2004;43:777-782.
392. Brockmeyer D. Down syndrome and craniovertebral instability. Topic review and treatment recommendations. *Pediatr Neurosurg*. 1999;31:71-77.
393. Cohen WI. Atlantoaxial instability. What's next? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:119-122.
394. Pueschel SM. Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998;152:123-125.
395. Tassone JC, Duey-Holtz A. Spine concerns in the Special Olympian with Down syndrome. *Sports Med Arthrosc*. 2008;16:55-60.
396. Hata T, Todd MM. Cervical spine considerations when anesthetizing patients with Down syndrome. *Anesthesiology*. 2005;102:680-685.
397. Meitzner MC, Skurnowicz JA. Anesthetic considerations for patients with Down syndrome. *AANA J*. 2005;73:103-107.
398. Dourmishev A, Miteva L, Mitev V, Pramatarov K, Schwartz RA. Cutaneous aspects of Down syndrome. *Cutis*. 2000;66:420-424.
399. Barankin B, Guenther L. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *J Cutan Med Surg*. 2001;5:289-293.
400. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology*. 2002;205:234-238.
401. Madan V, Williams J, Lear JT. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:623-629.
402. Daneshpazhooh M, Nazemi TM, Bigdeloo L, Yoosefi M. Mucocutaneous findings in 100 children with Down syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2007;24:317-320.
403. Butterworth T. Dermatologic disorders in institutionalized mental defectives. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1971;7:178-185.

404. Carter DM, Jegasothy BV. Alopecia areata and Down syndrome. *Arch Dermatol.* 1976;112:1397-1399.
405. Baccichetti C, Lenzini E, Pegoraro R. Down syndrome in the Belluno district (Veneto region, northeast Italy): age distribution and morbidity. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:84-86.
406. Scherbenske JM, Benson PM, Rotchford JP, James WD. Cutaneous and ocular manifestations of Down syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:933-938.
407. Ercis M, Balci S, Atakan N. Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clin Genet.* 1996;50:317-320.
408. Schepis C, Siragusa M, Palazzo R, Batolo D, Romano C. Milia-like idiopathic calcinosis cutis: an unusual dermatosis associated with Down syndrome. *Br J Dermatol.* 1996;134:143-146.
409. Nijhawan A, Baselga E, Gonzalez-Ensenat MA, Vicente A, Southern JF, Camitta BM, et al. Vesiculopustular eruptions in Down syndrome neonates with myeloproliferative disorders. *Arch Dermatol.* 2001;137:760-763.
410. Newman JS, Fung MA. Elastosis perforans serpiginosa in a patient with trisomy 21. *Dermatol Online J.* 2006;12:5.
411. Wilms A, Dummer R. [Elastosis perforans serpiginosa in Down syndrome]. *Hautarzt.* 1997;48:923-925.
412. Vivier du A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity, and Down's syndrome. *Br Med J.* 1975;1:191-192.
413. Jacobs S, Grussendorf-Conen EI. [Disseminated eruptive syringomas in Down syndrome]. *Hautarzt.* 2004;55:70-72.
414. Hoffmann R, Happle R. [Alopecia areata. 1: Clinical aspects, etiology, pathogenesis]. *Hautarzt.* 1999;50:W222-W231.
415. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:549-566.
416. Storm W. Celiac disease and alopecia areata in a child with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2000;44 (Pt 5):621-623.
417. McCulloch AJ, Ince PG, Kendall-Taylor P. Autoimmune chronic active hepatitis in Down's syndrome. *J Med Genet.* 1982;19:232-234.
418. Tazi-Ahnini R, di Giovine FS, McDonagh AJ, Messenger AG, Amadou C, Cox A, et al. Structure and polymorphism of the human gene for the interferon-induced p78 protein (MX1): evidence of association with alopecia areata in the Down syndrome region. *Hum Genet.* 2000;106:639-645.
419. Hoffmann R, Happle R. [Alopecia areata. Part 2: Therapy]. *Hautarzt.* 1999;50:W310-W315.
420. Happle R. Proposed guidelines for the management of alopecia areata. *Ned Tijdschr Derm Venereol.* 2000;10:353-355.
421. Schepis C, Barone C, Lazzaro Danzuso GC, Romano C. Alopecia areata in Down syndrome: a clinical evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:769-770.
422. Kubeyinje EP. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs. *East Afr Med J.* 1994;71:674-675.
423. Sethuraman G, Malhotra AK, Sharma VK. Alopecia universalis in Down syndrome: response to therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2006;72:454-455.
424. Hatamochi A, Ueki H. Successful treatment of alopecia areata with dinitrochlorobenzene in a patient with Down's syndrome. *J Dermatol.* 1984;11:191-193.
425. Norton SA, Demidovich CW, III. Down syndrome, alopecia universalis, and trachyonychia. *Pediatr Dermatol.* 1993;10:187-188.
426. Finn OA, Grant PW, McCallum DI, Raffle EJ. A singular dermatosis of Mongols. *Arch Dermatol.* 1978;114:1493-1494.

427. Kavanagh GM, Leeming JP, Marshman GM, Reynolds NJ, Burton JL. Folliculitis in Down's syndrome. *Br J Dermatol*. 1993;129:696-699.
428. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, Doyle JJ, Nasim S, Taub JW, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood*. 2006;107:4606-4613.
429. Uhara H, Shiohara M, Baba A, Shiohara J, Saida T. Transient myeloproliferative disorder with vesiculopustular eruption: Early smear is useful for quick diagnosis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:869-871.
430. Allen TD. The non-neurogenic neurogenic bladder. *J Urol*. 1977;117:232-238.
431. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard*. 1995;33:54-56.
432. Skotko BG, Levine SP. What the other children are thinking: brothers and sisters of persons with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C:180-186.
433. Buckley S. Living with Down syndrome. *Down Syndrome Issues and Information*. 2000.
434. Cuskelly M, Hauser-Cram P, Riper van M. Families of children with Down Syndrome: what we know and what we need to know. *Down Syndrome Res Pract*. 2009;12:105-113.
435. Spiker D, Hopmann MR. The effectiveness of early intervention for children with Down Syndrome. In: Guralnick MJ, editor. The effectiveness of early intervention. Baltimore: Paul H Brookes Publishing Co.; 1997.
436. Pelchat D, Bisson J, Ricard N, Perreault M, Bouchard JM. Longitudinal effects of an early family intervention programme on the adaptation of parents of children with a disability. *Int J Nurs Stud*. 1999;36:465-477.
437. Pelchat D, Lefebvre H, Proulx M, Reidy M. Parental satisfaction with an early family intervention program. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2004;18:128-144.
438. Pueschel SM. Towards optimal mental health of persons with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract*. 1998;5:43-46.
439. Rix J, Paige-Smith A. Approaches to supporting children's learning in childhood- the role of parents and professionals. Voordracht op 4th International Conference on developmental issues in Down Syndrome: early intervention and school education- from research to practice. 2005.
440. Guralnick MJ. Effectiveness of early intervention for vulnerable children: a developmental perspective. *Am J Ment Retard*. 1998;102:319-345.
441. Guralnick MJ. The system of early intervention for children with developmental disabilities. Handbook of mental retardation and developmental disabilities. 2006.
442. Nilholm C. Early intervention with children with Down syndrome- past and future issues. *Down Syndrome Res Pract*. 1996;4:51-58.
443. Fekkes M, Verrips GH, Hirasing RA. A nation-wide study into health-related quality of life (HRQOL) in children with Down syndrome. In: Graaf de EAB, Vermeer A, Heijmans HSA, Schuurman MIM, editors. Down Syndrome behind the Dykes: research in the Netherlands. Amsterdam: VU University Press; 1998. 67-74.
444. Gennep van ATG, Vermeer A, Meulen van der BF, Janssen CGC. Early intervention for young children with developmental disabilities: a longitudinal effect study. In: Graaf de EAB, Vermeer A, Heijmans HSA, Schuurman MIM, editors. Down Syndrome behind the Dykes: research in the Netherlands. Amsterdam: VU University Press; 1998. 123-132.