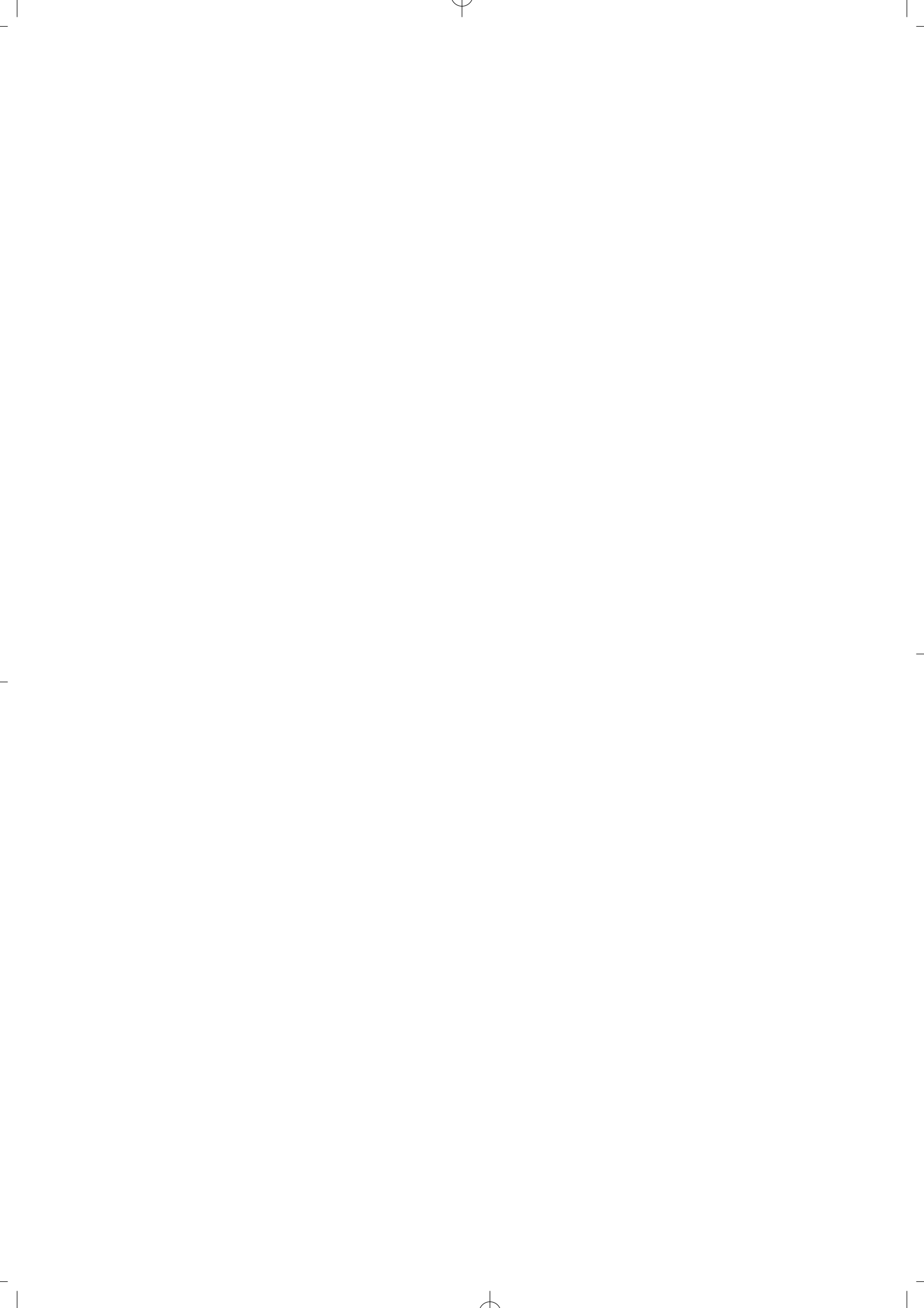


# 29. fejezet

## **Veleszületett rendellenességek**

*Szőnyi László*



## A veleszületett rendellenességek típusai

A veleszületett rendellenességek (VR) bármely életkorban jelentkezhetnek, de leggyakrabban újszülött korban manifesztálódnak, súlyos tüneteket okozva. A betegek egy része csecsemő-, illetve gyermekkorban meghal. Az érintettek másik részében a tünetek progrediálnak, és fiatal felnőtt korban súlyos sokszervi károsodást, fogyatékoságot, teljes munkaképtelenséget okoznak. Ezek a betegek egész életükben, folyamatosan a társadalom segítségére szorulnak. A VR-ek nem elhanyagolható csoportja csecsemő- és gyermekkorban nem vagy alig okoz tüneteket. Ezekben az esetekben a diagnózist munkaképes korban kell felállítani. Általában e kórképek természetes lefolyása enyhébb.

Az orvostudomány fejlődése következtében egyre több VR kezelhető. Számos súlyos, *veleszületett anyagcsere-betegség*ben szenvedő gyermek eléri a felnőttkort, mert sikerült olyan hatékony kezelést bevezetni, mely az eddig igen rossz kórjóslatú betegség prognózisát gyökeresen változtatta meg. Ebbe a csoportba tartozik az *I. típusú tyrosinaemia* és az *I. típusú glycogenosis*. Az e betegségekben szenvedőknek rendszeres gyógyszeres kezelés mellett jó az életminősége. E kórképek közé tartoznak az újszülöttkori tömegszűréssel diagnosztizálható betegségek, pl. a *phenylketonuria*, a *galactosaemia*, a *hypothyreosis* stb. A szűrhető betegségek körét jelentősen növelte a gázkromatográfia és a tömegspektrografia újszülöttkori szűrővizsgálati módszerként való bevezetése. Remények szerint e metodikák néhány éven belül Magyarországon is elérhetőek lesz-

nek. Gondot jelent, hogy néhány szűrhető betegség kezelése nem megoldott. A *szervátültetés* (vese-, csontvelő-, tüdő-, szív-, májátültetés) számos veleszületett anyagcsere-betegségben jelentene megfelelő kezelési módot.

A veleszületett rendellenességek lehetnek öröklöttek vagy szerettek. Az *örökletes kórképek* esetében a hibás genetikai kód hatására kóros molekula keletkezik. A mutáns molekula alapvető szerepet játszik az adott betegség patogenezisében. A örökletes kórképek legtöbbször súlyos betegség; számos kórkép az élettel összeegyeztethetetlen, és csupán egy részük kezelhető. A *szerzett veleszületett rendellenességek* in utero alakulnak ki a megtermékenyítéstől a születésig terjedő időszak alatt ható ártalmak hatására; súlyosságuk változó mértékű. Hatásuk a felnőttkorban ritkán észlelhető, így jelentőségük a munkaképesség szempontjából csekély. Kivételt képez az intrauterin fertőzés következtében kialakuló súlyos érzékszervi károsodás (*rubeola*).

A VR-ek születéskori incidenciája 5–6%. Veleszületett rendellenességek esetén a károsodások sokszerviek, komplexek, bizonyos károsodások már születéskor jelen vannak, más károsodások később alakulnak ki. Önmagában a patogenezis (mutáció vagy intrauterin fertőzés) ismerete csekély jelentőséggel bír az egészségkárosodás megítélés szempontjából. Ugyanakkor az is igaz, hogy a *VR-ek jelentős részében már korán tartós munkaképesség-csökkenés, fogyatékoság alakul ki, mely az évek során nem javul, sőt progrediál*. Fontos, hogy ezek egy részének kialakulása sejthető a diagnózis alapján.

Az öröklődő betegségeket tartalmazó adatbázis címszavainak a száma 2001. december 31-én 13 260 volt. Ezek részletes ismertetése megha-

ladja a fejezet kereteit. A világhálón az adatbázis szabadon hozzáférhető az Online Mendelian Inheritance in Man című honlapon.

## Öröklődő betegségek

Három csoportjukat különböztetjük meg.

A *kromoszóma-rendellenességek* oka egy vagy több kromoszóma hiánya, többlete vagy kóros szerkezete, melynek következménye jelentős mennyiségű genetikai anyag hiánya vagy többlete. E kórképek sok gén működését érintik.

A *monogénes öröklődésű betegségek* (mendeli szabályok szerint öröklődő kórképek) egyetlen génpár kóros működése következtében alakulnak ki. A mendeli öröklésmenet típusa alapján e betegségek három csoportba oszthatók: az *autoszomális domináns*, *autoszomális recesszív* és *X-kromoszómához kötött öröklődésű kórképek*.

A *poligénes* és a *multifaktoriális öröklődésű betegségek* több gén és több környezeti és/vagy endogén tényező hatására alakulnak ki. Noha számos multifaktoriális öröklődésű betegség mutat családi halmozódást, az öröklődés menete nem „számítható ki”, de a betegség rokonokban való megjelenésének kockázata kisebb, mint a monogénes betegségek esetében.

A három betegségcsoport eltérő feladatokat jelent a betegségek diagnosztikája, a genetikai tanácsadás, a kezelés és az egészségkárosodás, illetve a fogyatékoság megítélése tekintetében.

Az öröklődő betegségek döntő többsége a *gyermekgyógyászat* kompetenciájába tartozik: az érintettek betegségének diagnózisát általában gyermekkorban állítják fel.; az esetek többségében felnőttkorban jelentős javulás nem várható. E gyermekek társadalmi beilleszkedésének segítése a *szociálpédiátria* feladata.

## Kromoszóma-rendellenességek

Az emberi kromoszómakészlet 46 kromoszómából áll, 44 (22 pár) *autoszóma* és 2 (1 pár) *ne-*

*mi kromoszóma*. A nőknek két X nemi kromoszómája van (XX), míg a férfiak egy X és egy Y nemi kromoszómával rendelkeznek (XY). A kromoszómák nagyságuk, szerkezetük alapján megkülönböztethetők. A kromoszómaaberrációk a kromoszómakészlet valamely elemének többletével, hiányával vagy átrendeződésével járnak, ezek a rendellenességek fénymikroszkóppal is detektálhatók.

A kromoszómaaberrációk a veleszületett rendellenességek legsúlyosabb formái, az étellel gyakran összeegyeztethetetlenek, és sokszor intrauterin elhaláshoz vezetnek. Születéskori incidenciájuk 0,65%. Az első trimeszterben bekövetkezett spontán vetélések abortátumainak kromoszómavizsgálata a magzatok 50–60%-ban kromoszómaaberrációt igazolt. A nemi kromoszómák számbeli eltérése az életet kevésbé veszélyeztet. Az autoszómák rendellenességei közel egyenlő arányban számbeli és szerkezeti eltérések, míg a nemi kromoszómák aberrációi döntően számbeli rendellenességek.

## Számbeli kromoszómaeltérések (numerikus aberrációk)

A számbeli eltérések jelenthetik a haploid kromoszómaszerelvény egész számú (*poliploidia*) vagy nem egész számú megtöbbszöröződését (*aneuploidia*). A poliploidia leggyakoribb formái a *triploidia* (3n) és a *tertaploidia* (4n). Az aneuploidiát egy vagy több kromoszóma többlete (*triszómia*) vagy hiánya (*monoszómia*) okozhatja.

## Autoszomális triszómiák

**Down-kór.** Az autoszomális triszómiák leggyakoribb formája; a 21-es kromoszóma triszómiája. A mentális retardációk 3–5%-áért felelős. A betegség születéskori gyakorisága 0,13%. A korszerű diagnosztikai és kezelési módszereknek köszönhetően a betegek életkilátásai jelentősen javultak.

**Patau-szindróma.** A 13-as kromoszóma triszómiája. Születéskori gyakorisága 0,01%. Az érintett embriók 1%-a születik meg, a többi intrauterin elhal. A megszületettek életkilátásai rosszak: közülük minden második egy hónapon belül, a többiek egy éven belül meghalnak.

**Edwards-szindróma.** A 18-as kromoszóma triszómiája. Születéskori gyakorisága 0,01%. A magzatok 95%-a intrauterin elhal. A megszületett gyermekek döntő többsége is csak hetekig-hónapokig él.

## A nemi kromoszómák számbeli eltérései

Az Y-és az X-kromoszóma számbeli eltérései a magzat életét kevésbé veszélyeztetik, ezért születéskori incidenciájuk magas (0,25–0,3%).

**Turner-szindróma (X-monoszómia, 45X).** Az egyik leggyakoribb nemikromoszóma-aberráció. Születéskori incidenciája 0,1%. A klinikai tünetekre a *sokszervi érintettség* jellemző (alacsony növény, nyaki redő, pajzs alakú mellkas, szexuális infantilizmus, osteoporosis, hipertonia). A kezelés legfontosabb eleme a hormonpótlás. A méh, a hüvely és az emlők növekedésének biztosításához a hiányzó ösztrogén pótlása a legfontosabb, ezt 10–12 éves kor körül célszerű elkezdni. A legnehezebb feladat az infertilitás kezelése.

**Klinefelter-szindróma (47, XXY).** Születéskori incidenciája 0,1%. Létrejötté összefügg az anya életkorával.

## Monogénes öröklődésű kórképek

Egy génpár által meghatározott örökletes betegségek. Az egyetlen gén mutációja által meghatározott jelleg autoszomális domináns (AD), autoszomális recesszív (AR) vagy X-kromoszómához kötött öröklődés szerint adódik át az utódnak. Több mint 5000 kórkép tartozik ide.

Többségük ritka betegség, azonban a mortalitás és morbiditás fontos okát képezik.

A monogénes öröklődésű betegségek születéskori gyakorisága 1% körüli, ebből 0,7% domináns, 0,25% recesszív és 0,04% X-hez kötött öröklődésű. A monogénes öröklődésű betegségek negyede már az újszülöttkorban tüneteket okoz, az esetek 90%-ában az első tünetek a pubertásig manifesztálódnak. A rendellenességek 10%-a csak a pubertás után okoz tüneteket.

A betegségek valamivel több mint felében egynél több szervrendszer érintett, az esetek 57%-ában a születéskor várható átlagos élettartam jelentősen megrövidül. Különösen igaz ez a AR és az X-hez kötött öröklődésű mutató betegségekre. A betegek 70%-ában károsodik a reprodukív kapacitás. A jobb életkilátással jellemezhető kórképek döntő többsége is a munkaképesség csökkenésével, fogyatékossággal jár.

Az örökletes kórképekben gyakran több szerv, szervrendszer betegszik meg. Leggyakrabban – az esetek több mint harmadában – az *idegrendszer* érintett. Ez sokszor *mentális retardációt* jelent. A kórképek 20–30%-ában az *izomzat*, a *szem* és a *bőr* betegszik meg. A monogénes betegségek 10–20%-ában érintett a *vérbérelés*, az *urogenitális rendszer* és az *anyagcsere*. Az esetek kevesebb mint 10%-ában érintett a *légzőrendszer*, az *endokrin rendszer*, a *keringés* és a *gasztrointesztinális traktus*. Ezek az adatok az mutatják, hogy a monogénes öröklődésű kórképekre a sokszervi érintettség és a sokszínű klinikai megjelenés jellemző.

## AD öröklődésű mutató kórképek

Több AD öröklődésű mutató kórképre jellemző, hogy a betegség sokszor késői életkorban, a harmadik-negyedik életévben jelenik meg (pl: Huntington-chorea, felnőtt típusú polycisztás betegség). A diagnózist általában felnőttkorban állítják fel. Ezekben a betegségekben fontos a kóros gén kimutatása a betegség manifesztálódása és az utódokba való továbbörökítése előtt. A domi-

náns mutációk által érintett géntermékek már akkor is klinikai tüneteket eredményeznek, ha csupán 50%-uk kóros. A domináns betegségek mutáns génjei kulcsfontosságú struktúrfehérjéket vagy olyan fehérjéket kódolnak, amelyek összetett anyagcsere-folyamatokat szabályoznak. Az e csoportba tartozó legfontosabb kórképek: achondroplasia, craniostenosziok, osteogenesis imperfecta, Marfan-szindróma, sphaerocytosis, Alagille-szindróma (29.1. táblázat).

29.1. táblázat. Az autoszomális domináns öröklődésű betegségek jellemzői

A betegség homo- és heterozigótákban egyaránt manifesztálódik.
Az érintett egyén legalább egyik szülője beteg.
A beteg utódaiban – nemtől függetlenül – 50%-os a betegség kialakulásának valószínűsége.
A beteg egészséges utódainak utódai nem lesznek betegek.
A betegség mindkét nemben egyforma gyakoriságú.
A betegség minden generációban megjelenik. Nemzedékátugrás nincs.
Ugyanazon családon belül a betegség súlyossága változó lehet.
Az új mutációk száma az apa életkorával nő.
A születéskori gyakoriság 1%. Ez a leggyakoribb monogénes öröklési forma.
A betegek életkilátásai többnyire nem rosszak.

## AR öröklésmentet mutató kórképek

Az adott jelleg kialakításáért felelős gén mindkét alléljának mutációja esetén, azaz homozigótákban alakul ki a betegség. Az AR öröklődésű kórképek klinikailag súlyosak, korán okoznak klinikai tüneteket. A diagnózist általában gyermekkorban állítják fel. A betegségek többségében ismert az alapvető biokémiai eltérés. Az érintett enzimek egy része a szervezet lebontó anyagcsere-folyamataiban vesz részt. Érdekes, hogy van néhány gyakori AR öröklődésű kór-

kép, pl. a mucoviscidosis, a thalassaemia, a sarlósejtes anaemia. Ennek a paradoxonnak az lehet az oka, hogy a hordozó állapot bizonyos előnnyel jár a nem hordozó állapottal szemben. A mucoviscidosis heterozigóta állapot kedvező a hasmenésekkel szemben. A sarlósejtes anaemiára heterozigóták fokozott védelemmel rendelkeznek a maláriával szemben (29.2. táblázat).

29.2. táblázat. Az autoszomális recesszív öröklődésű betegségek jellemzői

A betegség homozigótákban manifesztálódik.
Az érintett egyed szülei egészségesek.
A beteg utódai, ha a másik szülő nem beteg, nem lesznek betegek.
Ha a házaspár mindkét tagja heterozigóta az adott génre nézve, minden utódjuk esetében 25% a homozigóta egészséges, 25% a homozigóta beteg, 50% a heterozigóta egészséges (génhordozó) genotípus kialakulásának a valószínűsége.
A férfiak és a nők egyelő arányban érintettek.
A betegség a családfán horizontális elrendeződést mutat.
Egyazon családon belül a betegség általában egyforma súlyossággal fordul elő.
A vérroknházasságból származó utódok körében a betegség gyakorisága nő.
A születéskori gyakoriság 0,25%.
A betegek életkilátásai többnyire rosszak.

## X-kromoszómához kötötten öröklődő kórképek

Az e csoportba sorolható betegségek kialakulásáért felelős gének az X-kromoszómán helyezkednek el, ezért a betegség kockázata és súlyossága a két nemben különbözik. A nők – két X kromoszómájuk lévén – a mutáns génre nézve egyaránt lehetnek heterozigóták vagy homozigóták, így esetükben mind a domináns (XD), mind a recesszív (XR) öröklésmentet érvényesülhet. A férfiak ezzel szemben egyetlen X-kromoszómával rendelkeznek, így már egy kóros gén esetében kialakul a teljes klinikai kép, tekintet nélkül arra, hogy az adott gén a nőkben dominánsnak vagy recesszívnek bizonyul-e. Ezek szerint tehát

az X-kromoszómához kötött domináns vagy recesszív öröklésment megkülönböztetésnek csak a nők esetében van értelme. A betegség súlyossága az XR és XD esetekben eltérő. Az XR relatív enyhe, míg az XD súlyos, a fiúkban csaknem mindig letális (29.3. és 29.4. táblázat).

**29.3. táblázat. Az X-kromoszómához kötött domináns (XD) öröklődésű betegségek jellemzői**

A betegség hemizigóta férfiakban és a heterozigóta nőkben egyaránt manifesztálódik.
Az érintett egyed egyik szülője szintén beteg.
A heterozigóta nők gyermekei – nemüktől függetlenül – 50% eséllyel lesznek betegek.
Beteg férfi minden lánya beteg, fiai egészségesek.
Ugyanazon a családon belül állandó, a két nemből eltérő az expresszivitás.
A betegség a heterozigóta nőkben kevésbé súlyos, mint hemizigóta férfiakban; a nőkben változatos expresszivitás jellemzi.
A családfán belül az esetek vertikális elrendeződést mutatnak.
Az új mutáció keletkezésére speciális predispozíció nem ismert.
A kórképek összesített populációs gyakorisága igen alacsony.
A betegek életkilátásai rosszak, e betegségek gyakran már in utero letálisak.

*XD öröklődésmentű* a D-vitamin-rezisztens rachitis, a pseudohypoparathyreosis, az incontinentia pigmenti, a Goltz-szindróma, az ornitinttranszkarbamiláz-hiány.

*XR öröklődésmentű* kórképek: haemophilia A és B, Duchenne- és Becker-féle muszkuláris dystrophia, az MPS II. típusa, a fargilis X szindróma.

**29.4. táblázat. Az X-kromoszómához kötött recesszív (XR) öröklődésű betegségek jellemzői**

A betegség csaknem kizárólag hemizigótákban manifesztálódik.
A beteg fiú szülei egészségesek.
Heterozigóta nő és egészséges férfi utódai körében a lány heterozigóta (hordozó) genotípusának kialakulási valószínűsége 50%-a, a fiú betegségéé 50%.
Beteg férfi gyermekei – ha a feleség nem heterozigóta – nem lehetnek betegek; a lányai obligát heterozigóták.
A család egészséges férfi tagjai nem örökök tovább a betegséget.
Beteg nő csak beteg férfi és hordozó nő házasságából születhet.
Ugyanazon családon belül a betegség súlyossága férfiakban állandó, nőkben változó.
A heterozigóta nők a betegség enyhe tüneteit mutathatják.
A születéskori gyakoriság 0,15%.
A betegek életkilátásai nem egységesek; lehetnek jók, de lehetnek kifejezetten rosszak is.

## ***Poligénes öröklődésű kórképek, multifaktoriális kóreredetű megbetegedések***

Azokat a betegségeket, melyek poligénes öröklődésűek és kialakulásunkban környezeti tényezők is szerepet játszanak, multifaktoriális kóreredetű megbetegedéseknek tartjuk. A patogenezis lényege, hogy sok génpár együttesen hajlamosítja az egyént a környezeti faktorok által kiváltott betegségre (29.5. táblázat).

A poligénes öröklődésű kórképek általában felnőttkorban manifesztálódnak. A munkaképesség megítélése szempontjából ez a veleszületett rendellenességek legfontosabb csoportja. A genetikai vizsgálatok eredményei jelenleg nem nyújtanak segítséget az egészségkárosodás mértékének megítélésében. Ebbe a betegségcsoportba sorolhatók a veleszületett izolált malformatiók, a modern társadalom betegségei (hypertonia, iszkémiás szívbetegség stb.) és a pszichiátriai kórképek jelentős része (pl. szkizofrénia, depresszió stb.).

### 29.5. táblázat. A poligénes öröklődésű betegségek jellemzői

A betegség sok gén és a környezet kölcsönhatása eredőjeként alakul ki.
Az egyik szülő az esetek 1–15%-ában maga is beteg.
Ha az egyik szülő egészséges, a másik szülő beteg, a születendő utód betegségének valószínűsége 1–15%.
A betegség a két nemben sokszor eltérő gyakoriságú.
A betegség családfán való elrendeződése nem jellegzetes.
A betegség ugyanazon a családon belül változó súlyosságú formákban fordulhat elő.
A vérrokonházasságokból született utódok körében a genetikai terheltség és a betegség gyakorisága nő.
A betegségek összesített populációs gyakorisága magas: veleszületett fejlődési rendellenességek esetében 1,2%, krónikus betegségek esetében 15%.
Az így öröklődő betegségek általában nem súlyosak.

## Intrauterin károsodás következtében kialakuló betegségek

Az ivarsejtek genetikai állományának kóros eltéréseit *gametopathiak*nak nevezzük. Ha valamilyen noxa az ivarsejtek genomját érintő mutációt hoz létre, azt a következő nemzedék már a tulajdonság jellege által meghatározott módon továbbörökíti.

A *blastopathiak* kialakulásának ideje a terhesség első két hete. A károsító tényezők általában nem okoznak rendellenességet, mert a károsító hatás többnyire a zigóta életképtelenségére vezet; az anya általában nem is szerez tudomást terhességéről.

Az *embryopathiak* a terhesség 2. hetétől a 8–12. hétig terjedő periódusa alatt, az intenzív organogenezis fázisában ható ártalmak hatására alakulnak ki, s az éppen differenciálódó sejtcsoportokat károsítják. Azoknak a szerveknek a súlyos fejlődési rendellenességét okozzák, amelyek az adott fázisban intenzíven fejlődnek (leggyakrabban a szem, a szív és a fül érintett). A súlyos ártalom az embrió pusztulásához vezet.

A *foetopathiak* a terhesség 8–12. hetétől a születésig terjedő időszakban ható ártalmak hatására keletkeznek. Ilyenkor a magzat intenzív növekedése, érése áll az előtérben. A legtöbb foetopathia intrauterin fertőzés következtében jön létre. A jellemző tünetek: microcephalia, icterus, hepatomegalia, purpurák stb.

A terhesség alatt ható károsító tényezők lehetnek endogének és exogének. A noxa lehet kórokozó (vírusok, baktérium, protozoon), fizikai ágens (ionizáló sugárzás, hő, mechanikai hatás), gyógyszer, vegyszer, alkohol, kábítószer és anyai betegség (anyai diabetes mellitus, anyai phenylketonuria, autoimmun betegség stb.). A klinikai kép igen különböző súlyosságú lehet: az enyhe tünetektől a letális kimenetelig változhat.

## Az egészségkárosodás megítélésének szempontjai két különböző örökletes genetikai rendellenesség példáján

Az öröklődő betegségben szenvedők speciális gondjait jól tükrözi 21-es triszómia és a cisztikus fibrosis (mucoviscidosis) példája. Önmagában a diagnózis nem elegendő a munkaképesség-csökkenés és az egészségkárosodás mértékének megítélésére. Mindkét betegségre jellemző, hogy a diagnózist gyermekkorban állítják fel (az esetek döntő többségében az élet első évében), s az érintettek jelentős része megéri a felnőttkort. E betegek 18 éves korukig jogosultak a felemelt családi pótlékra.

Mindkét betegségre jellemző a sokszervi érintettség. Oki kezelés egyik esetben sem áll rendelkezésre, de a hatékony palliatív kezelés mellett az élettartam mind a két betegségben egyre hosszabb. A leglényegesebb különbség a két kórkép között, hogy a 21-es triszómia értelmi fogyatékossgal jár, és a betegek nem vagy csak nagyon korlátozottan képesek önálló életvitelre. A mucoviscidosisban szenvedők intel-



lektusa megtartott, és ha azt egyéb szervi károsodások nem akadályozzák, a érintett személyek akár egyetemi diplomát is szerezhetnek. (Több mucoviscidosisban szenvedő dolgozik pl. orvosként.)

**21-es triszómia.** A leggyakoribb humán kromoszóma-rendellenességet a harmadik 21-es kromoszóma jelenléte okozza. Ez a leggyakoribb, mentális retardációt okozó öröklődő betegség. A kórkép gyakori, incidenciája 1:600–800. A 21-es triszómia kialakulásának kockázata az anya életkorával nő.

A betegek diszomorfiás külleme jellemző a betegsége: a diagnózis az esetek 75–85%-ában a külső (fenotípusos) jegyek alapján felállítható. A jellegzetes küllem a munkaképességet nem befolyásolná, de ebből a szempontból a minden beteg esetében fennálló mentális retardáció jelentősége a döntő. A mentális retardáció már az élet első hónapjaiban nyilvánvalóvá válik. *Morgan* adatai szerint az intelligenciakvóciens e betegségben a kor előrehaladtával folyamatosan csökken. Ugyanez figyelhető meg a fejlődési és szociális kvóciens esetében is. A mentális retardációt mélyíti, súlyosbítja a születéstől észlelhető izomhypotonia, ám ez utóbbi progresszióját a környezeti tényezők jelentősen befolyásolják. Kimutatták, hogy az intézetben gondozott Down-szindrómás gyermekek mentális funkcióinak romlása gyorsabb ütemű, mint az otthon nevelkedő, hasonló genetikai károsodást elszenvedett gyermekeké. Az izomhypotonia következtében a későbbi életkorban az esetek 15–20%-ában kialakul az atlantookcipitális ízület instabilitása, további tüneteket okozva: 21-es triszómiás betegek 1–13%-ában eszméletvesztéssel járó görcsök léphetnek föl.

**Egyéb rendellenességek.** A Down-szindrómások leggyakoribb szervi rendellenessége a *kongenitális szívbetegség*, mely az esetek mintegy 40%-ában jelenik meg. A rendellenességek széles skálája figyelhető meg. (A vitiumok szerepe a mortalitásban a vártnál kisebb.) Lényegesen ritkábban, 5% alatti gyakorisággal figyelhető meg a gasztrointesztinális rendszer fejlődési rendellenességei

(duodenumatresia, duodenumstenosis, pancreas anulare, Hirschprung-betegség). Régóta ismert, hogy a *leukaemia* kialakulásának kockázata a DS-betegekben 10–18-szorosa a normális populáció kockázatának. Az *immunológiai eltérések* szintén gyakoribbak a DS-betegek körében.

A DS-betegek átlagos élettartama 1929-ben 9 év volt; a világ fejlett országaiban ma 40–50 év körüli. Az élettartamot jelentősen korlátozza a súlyos szívfejlődési rendellenesség. A tanulmányok nagy része a 21-es triszómiás betegek várható élettartamát alacsonyabbnak tartja, mint a más, mentális retardációval járó kórképben szenvedőké. A halál közvetlen oka az esetek 30–40%-ában légzőrendszeri megbetegedés, pneumonia, 30–35%-ában szívbetegség, 2–15%-ában egyéb fertőzés, 2–9%-ában rosszindulatú daganat.

### **Cisztikus fibrosis (CF, mucoviscidosis).**

CF a fehér népesség leggyakoribb életet veszélyeztető monogénes öröklődésű betegsége. Gyakorisága a fehérekben 1:2500, a feketékben 1:17 000. A betegsége a légutak krónikus obstruktív gyulladása, emésztési zavar, hypotrophia jellemző. A kóros gén a 7. kromoszóma hosszú karján található. A gén a cisztikus fibrosis transzmembrán regulátort (CFTR, a kloridionpumpa működéséért felelős fehérje) kódolja. A működészavar következtében az exokrin mirigyek szekréta sűrű, viszkózus és rendkívül tapadós lesz, mely váladékfelhalmozást, a mirigyek pusztulását, fibrosist okozza.

A *légzőszervi tünetek* az élet első évében megjelennek és progrediálnak. Az emésztőnedvek kóros összetétele következtében *malabsorptio* és *malnutritio* alakul ki. Az esetek jelentős részében különböző mértékű *májkárosodás* is tapasztalható.

Az *exokrin hasnyálmirigy károsodása* a születéstől fogva fennáll. Ez a delta F508-mutációt hordozókban gyakran kialakul. Az exokrin funkció romlása mellett *diabetes mellitus* megjelenése is lehetséges.

A *CF prognózis*a az utóbbi 20–30 évben jelentősen javult. Az Amerikai Egyesült Államokban az összesített átlagos élettartam 30 év körüli.

A férfiak túlélése valamivel meghaladja a nőkét. A CF-ben szenvedő gyermekek legnagyobb része az iskolában jó teljesítményt nyújt, közülük sokan folytatnak tanulmányokat felsőfokú oktatási intézményben. Egyre többen választanak hivatást és alapítanak családot.

A statisztikák szerint munkaképes korban alakulnak ki a *sokszervi károsodások*, melyek sokszervi elégtelenséghez és halálhoz vezetnek. A szervátültetés új lehetőséget jelenthet a mucoviscidosisban szenvedők számára. Az USA-ban a tüdőátültetések 16,6%-ában, a májátültetések 0,3%-ában volt az indikáció mucoviscidosis. A szervátültetés javítja a betegek életkilátásait.

## A veleszületett rendellenességek okozta károsodások értékelése

A betegségek szervi progresszióját a *környezeti tényezők* jelentősen befolyásolják. A *progresszió* üteme betegenként különböző. Veleszületett rendellenességek esetén a szervek, szervrendszerek vizsgálatát esetenként gyakran el kell végezni a korrekt állapotfelmérés céljából.

- A veleszületett rendellenességek következtében kialakult funkciókárosodásokat a minősítés általános szabályai szerint kell értékelni, többszörös károsodások esetén az értékeket kombinálni kell