

# Prikaz utjecaja sindromskih orofacijalnih rascjepa na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djeteta

---

**Kasalo, Valentina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Education and Rehabilitation Sciences / Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:158:165963>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Faculty of Education and Rehabilitation Sciences - Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu  
Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet

Diplomski rad

Prikaz utjecaja sindromskih orofacijalnih rascjepa na komunikacijski i jezično-  
govorni razvoj djeteta

Valentina Kasalo

Zagreb, lipanj 2022.

Sveučilište u Zagrebu  
Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet

Diplomski rad

Prikaz utjecaja sindromskih orofacijalnih rascjepa na komunikacijski i jezično-  
govorni razvoj djeteta

Valentina Kasalo

prof.dr.sc. Draženka Blaži

Zagreb, lipanj 2022.

## **Izjava o autorstvu rada**

Potvrđujem da sam osobno napisala rad *Prikaz utjecaja sindromskih orofacijalnih rascjepa na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djeteta* i da sam njegov autorica. Svi dijelovi rada, nalazi ili ideje koje su u radu citirane ili se temelje na drugim izvorima jasno su označeni kao takvi te su adekvatno navedeni u popisu literature.

Ime i prezime: Valentina Kasalo

Mjesto i datum: Zagreb, lipanj 2022.

## **Prikaz utjecaja sindromskih orofacijalnih rascjepa na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djeteta**

Valentina Kasalo

prof.dr.sc. Draženka Blaži

Sveučilište u Zagrebu, Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet, Odsjek za logopediju

**Sažetak:** Orofacijalni rascjepi ubrajaju se među najučestalije malformacije glave i vrata, a mogu zahvatiti usnu, alveolarni greben, tvrdo i meko nepce. Postoje dva tipa orofacijalnih rascjepa: sindromski i nesindromski rascjepi. Nesindromski rascjepi javljaju se kao izolirana teškoća, bez popratnih malformacija. Nasuprot tomu, sindromski orofacijalni rascjepi dio su multianomalijskih genetskih sindroma i dolaze u kombinaciji s anomalijama drugih organskih sustava. Poznato je oko 720 genetskih sindroma koji u sklopu kliničke slike imaju rascjepa, a većina njih izrazito je rijetka (Jagomägi, 2012). Cilj ovog rada je prikazati utjecaj sindromskih orofacijalnih rascjepa na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djeteta. U radu je ukratko objašnjeno kako se odvija uredan komunikacijski i jezični-govorni razvoj, na koji način nastaju orofacijalni rascjepi te kako mogu utjecati na komunikaciju, jezik i govor. Na temelju unaprijed postavljenih kriterija, izabrani su sljedeći genetski sindromi: sindrom delecije 22q11.2, Cornelia de Lange sindrom, Apertov sindrom, Treacher Collins sindrom, Dubowitz sindrom i Van der Woude sindrom. Svaki od njih ukratko je opisan, a pregledom dostupne znanstvene literature prikupljeni su podaci o utjecaju orofacijalnog rascjepa i ostalih anomalija povezanih s pojedinim sindromom na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djeteta.

**Ključne riječi:** orofacijalni rascjep, sindromski rascjep usne i/ili nepca, komunikacijski razvoj, jezični razvoj, govorni razvoj

## **The impact of syndromic orofacial clefts on communication, speech and language development in children**

Valentina Kasalo

prof.dr.sc. Draženka Blaži

University of Zagreb, Faculty of Education and Rehabilitation Sciences, Department of Speech and Language Pathology

**Summary:** Orofacial clefts are considered the most common head and neck area malformations that can affect the lip, the alveolar bone, the hard palate and the soft palate. There are two types of orofacial clefts: syndrome related clefts and non-syndromic clefts. Non-syndromic clefts occur as an isolated anomaly, without any other malformations. On the other hand, syndromic clefts occur as one component of multiple congenital anomaly syndromes. There are about 720 known congenital syndromes associated with orofacial clefts, but the majority of them are very rare (Jagomägi, 2012). The aim of this paper is to identify syndromic orofacial clefts' influence on communication, speech and language development in young children. This paper briefly describes the milestones of typical communication, language and speech development, it explains how orofacial clefts occur and what is their potential effect on the child's development of communication, speech and language. Based on previously formed criteria, six genetic syndromes were chosen: 22q11.2 deletion syndrome, Cornelia de Lange syndrome, Apert syndrome, Treacher Collins syndrome, Dubowitz syndrome and Van der Woude syndrome. Each of them is briefly described. Based on the available scientific literature, the impact of cleft and additional anomalies of each syndrome on communication, speech and language development in children is discussed.

**Key words:** orofacial cleft, syndromic cleft lip and palate, communication development, language development, speech development

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Embriionalni razvoj lica.....	2
3. Orofacijalni rascjepi.....	3
4. Uredan komunikacijski i jezično-govorni razvoj.....	6
5. Utjecaj orofacijalnih rascjepa na komunikacijski i jezično govorni razvoj.....	9
6. Sindrom delecije 22q11.2.....	11
6.1. Klinička slika sindroma delecije 22q11.2.....	11
6.2. Sindrom delecije 22q11.2 i orofacijalni rascjepi.....	16
6.3. Komunikacijski razvoj kod sindroma delecije 22q11.2.....	16
6.4. Jezično-govorni razvoj kod sindroma delecije 22q11.2.....	17
7. Cornelia de Lange sindrom.....	18
7.1. Klinička slika Cornelia de Lange sindroma.....	18
7.2. Cornelia de Lange sindrom i orofacijalni rascjepi.....	22
7.3. Komunikacijski razvoj kod Cornelia de Lange sindroma.....	22
7.4. Jezično-govorni razvoj kod Cornelia de Lange sindroma.....	24
8. Apertov sindrom.....	26
8.1. Klinička slika Apertovog sindroma.....	26
8.2. Apertov sindrom i orofacijalni rascjepi.....	29
8.3. Komunikacijski razvoj kod Apertovog sindroma.....	30
8.4. Jezično-govorni razvoj kod Apertovog sindroma.....	31
9. Treacher Collins.....	32
9.1. Klinička slika Treacher Collins sindroma.....	32
9.2. Treacher Collins sindrom i orofacijalni rascjepi.....	35
9.3. Komunikacijski razvoj kod Treacher Collins sindroma.....	35
9.4. Jezično-govorni razvoj kod Treacher Collins sindroma.....	36
10. Dubowitz sindrom.....	38
10.1. Klinička slika Dubowitz sindroma.....	38
10.2. Dubowitz sindrom i orofacijalni rascjepi.....	41
10.3. Komunikacijski razvoj kod Dubowitz sindroma.....	41

10.4. Jezično-govorni razvoj kod Dubowitz sindroma .....	41
11. Van der Woude sindrom .....	42
11.1. Klinička slika Van der Woude sindroma .....	42
11.2. Van der Woude sindrom i orofacijalni rascjepi .....	45
11.3. Komunikacijski razvoj kod Van der Woude sindroma .....	46
11.4. Jezično-govorni razvoj kod Van der Woude sindroma .....	46
12. Zaključak.....	47
13. Literatura.....	48



## 1. Uvod

Orofacijalni rascjepi ubrajaju se među najučestalije malformacije glave i vrata s ukupnom prevalencijom od 9.92 : 10 000 poroda (IPDTC, 2011). Mogu zahvatiti usnu, alveolarni greben, tvrdo i meko nepce. U oko tri četvrtine slučajeva javljaju se samostalno, kao izolirana teškoća kod zdravog novorođenčeta i tada ih nazivamo izoliranim (nesindromskim) rascjepima. Nasuprot njima su sindromski orofacijalni rascjepi koji se javljaju znatno rjeđe, a u kombinaciji s anomalijama drugih organskih sustava čine kliničku sliku nekog genetskog sindroma. Poznato je oko 720 sindroma koji u sklopu kliničke slike imaju orofacijalne rascjepe, a većina njih javlja se izrazito rijetko te zbog toga nisu do kraja istraženi (Jagomägi, 2012). Orofacijalni rascjepi utječu na mnoge aspekte djetetovog života – krenuvši od disanja i hranjenja u prvim tjednima, preko razvoja jezika i govora koji mogu kasniti što zbog strukturalnih oštećenja govornih organa, što zbog popratnog oštećenja sluha, pa sve do stvaranja slike o sebi i izgradnje socijalnih odnosa s vršnjacima. S obzirom na to da su praćeni još nekolicinom drugih teškoća, sindromski rascjepi mogli bi imati značajno veći utjecaj nego izolirani rascjepi na sve navedeno.

Cilj ovog rada je prikazati utjecaj orofacijalnih rascjepa koji se javljaju u sklopu sindroma na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djeteta. U uvodnom dijelu rada bit će ukratko objašnjeno kako se razvija lice i na koji način nastaju orofacijalni rascjepi te kako se odvija uredan komunikacijski, jezični i govorni razvoj, kao i moguća odstupanja. Detaljnim pregledom literature, na temelju unaprijed postavljenih kriterija, izabrano je šest genetskih sindroma koji će u radu biti detaljnije predstavljene. Kriteriji za izbor sindroma bili su sljedeći:

- prevalencija sindroma u općoj populaciji,
- učestalost pojave orofacijalnih rascjepa unutar kliničke slike sindroma,
- pridružene anomalije (npr. intelektualne teškoće, motoričke teškoće i sl.).

Na taj način izabrani su sindrom delecije 22q11.2, Cornelia de Lange sindrom, Apertov sindrom, Treacher Collins sindrom, Dubowitz sindrom i Van der Woude sindrom.

Kroz iznošenje dosadašnjih znanstvenih spoznaja, ovaj rad pokušat će dati odgovore na sljedeća problemska pitanja:

1. Kako orofacijalni rascjep i pridružene teškoće koje se javljaju u sklopu određenog sindroma utječu na komunikacijski razvoj djeteta?
2. Kako orofacijalni rascjep i pridružene teškoće koje se javljaju u sklopu određenog sindroma utječu na jezično-govorni razvoj djeteta?

## 2. Embrionalni razvoj lica

Na području vrata tijekom 4. i 5. tjedna intrauterinog razvoja nastaju ždrijelni lukovi koji se još nazivaju i branhijalnim ili škržnim lukovima, a sudjeluju u daljnjem oblikovanju vrata i lica. Svaki od tih lukova sastoji se od stanica koje potječu od neuralnog grebena i mezodermalnog mezenhima. Od stanica neuralnog grebena nastaju kosti i hrskavice lica i vrata, dok se od mezodermalnog mezenhima kasnije razvijaju mišići lica i vrata. Zbog toga svaki luk ima svoje vlastite mišiće, moždani živac i arteriju. Iz prvog para ždrijelnih lukova razvijaju se maksila i mandibula, slušne koščiće čekić i nakovanj te mišići za žvakanje. Iz drugog, trećeg i dijelom iz četvrtog para lukova razvija se jezik, a od hrskavičnih dijelova četvrtog i šestog luka nastat će laringealne hrskavice (Sadler, 2008).

Krajem 4. tjedna nastaje usna jamica (stomodeum), a oko nje se pojavljuju pravilno raspoređene izbočine mezenhima nastalog od stanica neuralnog grebena. To su zapravo nastavci lica razvijeni uglavnom iz prvog ždrijelnog luka. S lateralnih strana usne jamice nalaze se maksilarni (gornjočeljusni) nastavci, a s donje strane mandibularni (donjočeljusni) nastavci. S gornje strane je smješten čeonni nastavak na čijim lateralnim rubovima se počinju razvijati nosne plakode. U 5. tjednu gestacije se plakode pretvaraju u nosne jamice, a bujanjem mezenhima oko njih nastaju nove izbočine, tj. nosni nastavci. Tijekom sljedeća 2 tjedna maksilarni nastavci rastu i potiskuju medijalne nosne nastavke prema sredini lica. Kada se nosni nastavci spoje međusobno i s maksilarnim nastavcima, nastat će gornja usna. Nasuprot tomu, donja usna i čeljust nastat će spajanjem mandibularnih nastavaka u središnjoj liniji. Dio lica koji je nastao spajanjem medijalnih nosnih nastavaka naziva se intermaksilarni segment i čine ga: usni dio od kojeg se razvija filtrum

gornje usne, dio alveolarnog nastavka gornje čeljusti u kojem se nalaze sjekutići te trokutasto primarno nepce. Sekundarno nepce nastaje u 7. tjednu intrauterinog razvoja nakon što iz maksilarnih nastavaka izrastu nepčani nastavci položeni koso prema dolje koji se onda tijekom 7. tjedna podignu u vodoravan položaj i međusobno spoje. Primarno i sekundarno nepce spajaju se na mjestu koje nazivamo *foramen incisivum* ili incizivni otvor. Pod primarnim nepcem podrazumijevamo anatomske strukture koje se nalaze ispred incizivnog otvora, a to su: usna, zubni greben i manji dio tvrdog nepca. Nasuprot tomu, sekundarnom nepcu pripadaju strukture iza incizivnog otvora, odnosno ostatak tvrdog i meko nepce (Sadler, 2008).

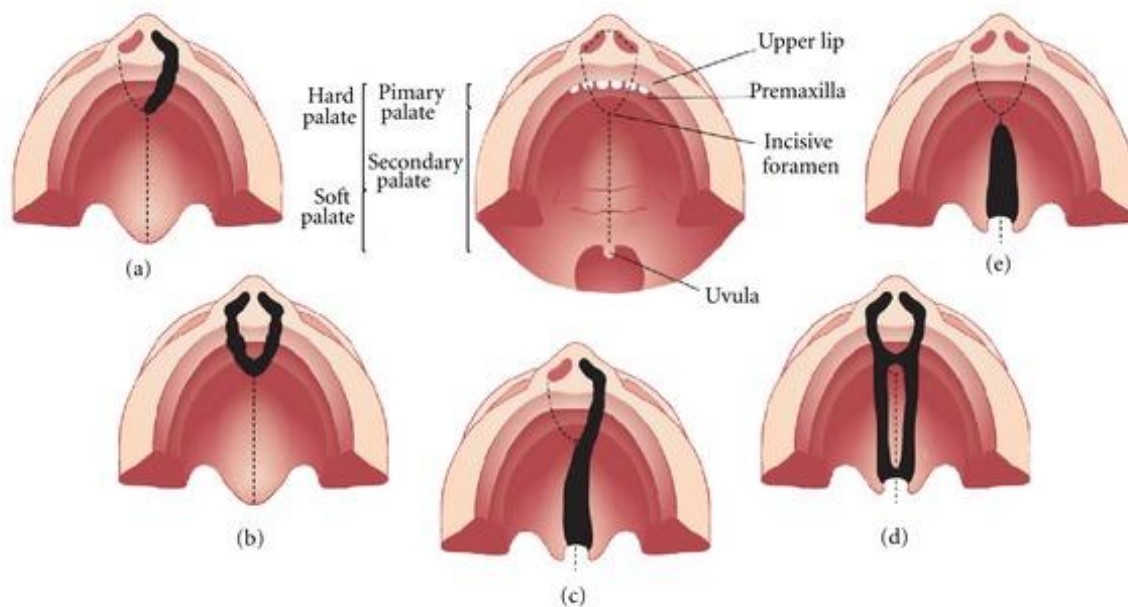
Kada se neki od nastavaka ne spoje zbog nedovoljnog rasta ili narušenog mehanizma spajanja, nastat će orofacijalni rascjep.

### 3. Orofacijalni rascjepi

Orofacijalni rascjepi mogu zahvatiti različite anatomske strukture unutar usne šupljine pa ih zato dijelimo na potpune - kada je zahvaćena usna, alveolarni greben, tvrdo i meko nepce, i djelomične - kada je zahvaćena samo jedna ili dvije od navedenih struktura. Također, mogu se podijeliti i po načelu lateralnosti - na unilateralne (jednostrane) i bilateralne (obostrane) rascjepe (ASHA). U kliničkoj praksi postoji nekoliko podjela predloženih od različitih autora i te podjele uglavnom su temeljene na anatomskom razvoju lica. Danas je najzastupljenija međunarodna klasifikacija rascjepa predložena od strane Međunarodne konferencije za plastičnu kirurgiju na međunarodnom kongresu plastične i rekonstrukcijske kirurgije u Rimu, 1967. godine (Jagomägi, 2012). Prema toj klasifikaciji, rascjepi se dijele na:

- rascjepe primarnog nepca
- rascjepe primarnog i sekundarnog nepca
- rascjepe sekundarnog nepca
- rijetke rascjepe lica

Radi preciznijeg opisa, mogu se dodati atributi potpuni/djelomični i jednostrani/obostrani (Slika 1.) Jagomägi (2012) smatra da je za kliničare nužno ovladavanje svim klasifikacijama i njihovo uspješno kombiniranje kako bi se postavila najtočnija dijagnoza i isplanirao optimalan tretman.



Slika 1. Tipovi rascjepa: a) jednostrani rascjep primarnog nepca, b) obostrani rascjep primarnog nepca, c) jednostrani rascjep primarnog i sekundarnog nepca, d) obostrani rascjep primarnog i sekundarnog nepca, e) rascjep sekundarnog nepca. Preuzeto s: [https://www.researchgate.net/figure/Representation-of-the-most-common-types-of-cleft-affecting-the-palate-a-Unilateral\\_fig1\\_233850263](https://www.researchgate.net/figure/Representation-of-the-most-common-types-of-cleft-affecting-the-palate-a-Unilateral_fig1_233850263) (25.5.2022.)

Orofacijalni rascjep pojavljuje se u otprilike 1 na 700 živorođene djece (ASHA). Prema izračunu International Perinatal Database of Typical Orofacial Clefts - IPDTC (2011) ukupna prevalencija orofacijalnih rascjepa iznosi 9.92 : 10 000 poroda. Rascjepi usne i nepca imaju prevalenciju od 6.64 : 10 000 poroda što ih čine duplo učestalijima od izoliranih rascjepa usne čija je prevalencija 3.28 : 10 000 poroda (IPDTC, 2011).

Najveća pojavnost zabilježena je na području Azije te kod pripadnika crvene rase, a najmanja na afričkom kontinentu (Jagomägi, 2012). Osim razlika među rasama, primijećene su i razlike među spolovima - orofacijalni rascjepi se u globalu dva puta češće javljaju kod dječaka nego kod djevojčica. Ali, ako gledamo isključivo izolirane rascjepe nepca, onda je prevalencija značajno

veća kod ženskog spola što ukazuje da bi u podlozi ovog poremećaja mogle biti mutacije vezane za X kromosom (Jagomägi, 2012).

Orofacijalni rascjepi mogu se javiti samostalno ili u kombinaciji s drugim tjelesnim malformacijama. Prema podacima IPDTC-a (2011), izolirani (nesindromski) rascjepi koji nisu praćeni drugim teškoćama najčešći su oblik i javljaju se u oko 77% slučajeva. Oko 16% rascjepa dolazi u kombinaciji s malformacijama drugih organskih sustava, a 7.3% ukupnog broja orofacijalnih rascjepa pojavljuje se u sklopu registriranih genetskih sindroma te ih nazivamo sindromskim rascjepima (IPDTC, 2011).

Pojam *sindrom* možemo definirati kao “više simptoma ili anomalija koji se zajedno pojavljuju i sačinjavaju određenu kliničku sliku tipičnu za neki poremećaj” (Hrvatski jezični portal). Cohen (1978) objašnjava da ako se određena anomalija češće pojavljuje unutar populacije pogođene sindromom nego u općoj populaciji, onda se ta anomalija može smatrati konstitutivnim dijelom sindroma. Poznato je 720 genetskih sindroma koji u sklopu kliničke slike imaju rascjepa (Jagomägi, 2012), a Huljev Frković (2015) navodi da ih je opisano oko 300 te da se za 75% njih zna točan genetski uzrok. Tu dolazimo do jedne od ključnih razlika između sindromskih i nesindromskih rascjepa - kod nesindromskih rascjepa točan uzrok je nemoguće utvrditi. Zahvaljujući obiteljskim studijama, postalo je jasno da kod nesindromskih rascjepa genetska komponenta igra vrlo važnu ulogu. Najbolji dokaz za to su istraživanja na blizancima koja su pokazala da konkordantnost kod jednojajčanih blizanaca iznosi 40-60%, dok je kod kod dvojajčanih blizanaca jednaka 4-5% (Jagomägi, 2012; Huljev Frković, 2015). Međutim, do danas za niti jedan gen nije potvrđeno da bi mogao samostalno biti odgovoran za pojavu nesindromskih orofacijalnih rascjepa, iako je postojalo sigurno više od 20 gena kandidata kao što su npr. MSX1, FOXE1, GLI2, JAG2, LHX8, SATB2, RYK1, itd. Testiranjem je potvrđeno da su samo kod 2-6% osoba stvarno prisutne mutacije na ovim genima (Jagomägi, 2012). Zato se smatra da je za nastanak izoliranog rascjepa potrebna interakcija više gena i okolišnih čimbenika. Okolišni čimbenici koji bi potencijalno mogli imati utjecaj na nastanak rascjepa su uzimanje vitamina i lijekova u trudnoći (pogotovo antiepileptika), konzumacija cigareta, alkohola i drugih opojnih sredstava, izloženost pesticidima i kemijskim otapalima te prehrambene navike i dob majke. Rascjepa se često povezivalo i s nedostatkom folata u trudnoći, međutim Huljev Frković (2015) objašnjava da je nedostatak folata dokazano važan faktor kada su u pitanju malformacije neuralne

cijevi i prirodene srčane mane, ali da za sada ne postoje čvrsti dokazi o povezanosti nastanka rascjepa i uzimanja folne kiseline prije i tijekom trudnoće. Zapravo za sve ove čimbenike moguće je pronaći istraživanja koja dokazuju njihovu važnu ulogu u nastanku rascjepa te istraživanja koja tu važnost negiraju (Jagomägi, 2012).

Sindromski rascjepi pojavljuju se dakle u sklopu genetskih sindroma. Među najistaknutijim sindromima koji u kliničkoj slici imaju orofacijalne rascjepe su: Apertov, Cruzonov, Fraserov i Sticklerov sindrom, fetalni alkoholni sindrom, sindromi Cornelia de Lange, Dubowitz, Franceschetti, Klippel-Feil, Treacher Collins i Van der Woude te sindrom delecije 22q11.2 (Cohen, 1978; Jagomägi, 2012). Neki od njih bit će detaljnije predstavljeni u nastavku ovog rada.

#### 4. Uredan komunikacijski i jezično-govorni razvoj

Komunikaciju možemo definirati kao razmjenu informacija pomoću socijalno prihvatljivih sustava simbola i ponašanja (Sharp i Hilenbrand, 2008). Dijete sa svojom okolinom počinje razmjenjivati informacije, odnosno poruke već od samog rođenja. Najprije se te poruke odnose na djetetova fiziološka stanja i potrebe (gladno je, mokro je, uplašeno je...) i dijete ih odašilje bez svjesne namjere, a osnovno sredstvo komunikacije je plač. Zbog toga što dijete još uvijek nije svjesno da svojim ponašanjem može utjecati na osobe u svojoj okolini i što poruke šalje bez namjere da ih okolina protumači na određeni način, ovo razdoblje naziva se fazom predintencijske komunikacije (Ljubešić, Capanec, 2012). Negdje između 9. i 12. mjeseca života, dijete počinje shvaćati da okolina reagira na njegov plač, smijanje i glasanje te ih počinje namjerno koristiti kako bi privuklo pažnju i izazvalo željenu reakciju sugovornika. Time dijete ulazi u fazu intencijske komunikacije i počinje komunicirati u različite svrhe (Ljubešić, Capanec, 2012). Ponekad svojom komunikacijom pokušava zatražiti nešto što mu je u tom trenutku potrebno (hrana, igračka, mijenjanje pelene...) ili odbiti nešto što ne želi - tada kažemo da dijete upotrebljava imperativne komunikacijske funkcije, odnosno komunicira u svrhu zadovoljenja potreba. S druge strane, ponekad će svoje oduševljenje ili zaokupljenost nečime poželjeti podijeliti sa sugovornikom, pokušavajući ga potaknuti da obrati pažnju na predmet njegovog interesa - tada možemo reći da

dijete koristi deklarativne komunikacijske funkcije, odnosno komunicira u svrhu podjele iskustva sa sugovornikom (Ljubešić, Capanec, 2012).

Nakon što djetetova komunikacija postane intencijska, počinju se mijenjati i komunikacijska sredstva kojima se koristi - prvotna nesimbolička sredstva komunikacije, zamjenjuju se naprednijim simboličkim komunikacijskim sredstvima, odnosno jezikom i govorom. Bez komunikacije, nema ni jezika ni govora jer uredna komunikacijska razmjena između djeteta i okoline temelj je za izgradnju jezika i pojavu govora (Ljubešić, Capanec, 2012).

“Jezik je sustav koji se sastoji od niza simbola s određenim značenjem i niza pravila kojima te simbole povezujemo” (Hržica i Peretić, 2015; str. 9). Taj simbolički sustav možemo podijeliti na pet međusobno povezanih razina koje se nazivaju sastavnicama jezika. Te sastavnice podrazumijevaju kombiniranje najmanjih jezičnih jedinica (fonologija) u riječi kojima se pridaje značenje (semantika), tvorbu novih oblika na sistematičan način (morfologija), njihovo slaganje u smislene cjeline (sintaksa) i korištenje na prihvatljiv način (pragmatika) (Sharp i Hilenbrand, 2008; Hržica i Peretić, 2015; str. 9). Jezik se sam po sebi može ostvariti na više načina - znakovima, pismom, taktilnom percepcijom,... Ali ljudska vrsta najsklonija je zvučnom ostvarenju jezika, odnosno govoru. Govor i jezik toliko su međusobno isprepleteni da se u općoj populaciji redovito smatraju sinonimima.

Kada se tek rodi, dijete percipira, ali i proizvodi glasove. Međutim, nad njihovom proizvodnjom nema kontrolu. U razdoblju između prvog i četvrtog mjeseca života, počinje stjecati kontrolu nad govornim organima i proizvoditi zvukove koji nalikuju na vokale (Sharp i Hilenbrand, 2008). Oko drugog ili trećeg mjeseca života javljaju se i prvi prepoznatljivi konsonanti, a tvore se uglavnom spontanom spuštanjem jezika u stražnji dio usne šupljine prilikom ležanja na leđima (Hoff, 2014). Te glasove okolina prepoznaje kao *k*, *g* ili *h*, pa se takva vrsta glasanja obično naziva gugutanjem/gukanjem. U istom periodu dijete počinje koristiti različite vrste plača za različite potrebe te reagirati smiješkom na poznata lica i glasove (Sharp i Hilenbrand, 2008). Oko četvrtog mjeseca života, nastupa tzv. faza vokalne igre, koja se u literaturi još naziva i fazom ekspanzije jer se u tom razdoblju značajno povećava broj i raznolikost glasova koje dijete proizvodi (Oller i Eilers, 1988). Ono postupno stječe sve više kontrole nad svojom produkcijom - izmjenjuje duže i kraće glasove, konsonante i vokale te tvori njihove kombinacije. Time dijete prelazi u kanoničku fazu (Oller i Eilers, 1988.) koja se još naziva i fazom redupliciranog brbljanja (6. do 9. mjeseci)

jer se sve češće u glasanju mogu prepoznati kombinacije poput ‘me-me’, ‘ba-ba’, ‘de-de’... Ova kombinacija konsonanta i vokala naziva se kanonički slog i za dijete nema nikakvo pravo značenje, stoga nije prava riječ, ali je vrlo važan pokazatelj njegove auditivne i motoričke zrelosti. Naime, kanonički slog je prvi razvojni pokazatelj u kojem se djeca s oštećenjem sluha razlikuju od čujuće djece (Oller i Eilers, 1988; Hoff, 2014).

Dok uči oponašati glasovne obrasce iz svoje okoline, dijete paralelno počinje o njima stvarati mentalne reprezentacije, odnosno pridavati im značenja. Drugim riječima - javlja se jezično razumijevanje. Hoff (2014) navodi da djeca u dobi od 5 mjeseci već pokazuju znakove razumijevanja vlastitog imena, a s 8 mjeseci razumiju i fraze kojima su često izložena. Ubrzo nakon toga, u dobi između 8 i 10 mjeseci, počinju razumijevati i značenje pojedinačnih riječi.

Nakon faze redupliciranog brbljanja, dolazi faza neredupliciranog brbljanja u kojoj dijete kombinira dva ili više različitih slogova (‘de-da’, ‘ba-na’, ...). U toj fazi prozodija počinje poprimati konture materinskog jezika pa glasanje sve više nalikuje pravim, ali besmislenim rečenicama koje nazivamo žargonom (Sharp i Hilenbrand, 2008; Hoff, 2014). Hoff (2014) smatra da većina djece prolazi kroz tranzicijsku fazu između brbljanja i pojave prve riječi, te da tijekom te faze koriste svoje vlastite protoriječi koje nisu dio djetetovog materinskog jezika, ali mu odgovaraju po fonološkim obilježjima i za dijete imaju određeno značenje, a mogu biti i praćene gestama (primjer: dijete kaže “njam” kada želi jesti). Prva prava riječ javlja se između 10. i 15. mjeseca života, najčešće oko prvog rođendana (Sharp i Hilenbrand, 2008). Prve riječi obično su vezane uz određeni kontekst zbog čega ih neki znanstvenici ne smatraju pravim riječima. Harris i suradnici (1988) su pomoću roditeljskih dnevnika došli do zaključka da je među prvim riječima najviše onih koje su kontekstualno vezane (22 od prvih 40 riječi), malo manje je nominalnih riječi (14 od 40 prvih riječi), a najmanje je onih koje su kontekstualno fleksibilne (samo 4 od prvih 40 riječi). Kontekstualno vezane riječi vrlo brzo postanu dekontekstualizirane, odnosno dijete ih nauči koristiti na različite načine i u različitim situacijama. Ispočetka usvajanje novih riječi ide polagano – usvaja se 8 do 11 riječi mjesečno (Hoff, 2014), ali taj se proces značajno ubrzava nakon što djetetov rječnik dosegne 50 riječi, obično oko 18. mjeseca života. U to vrijeme javlja se tzv. rječnički brzac tijekom kojeg je djetetu dovoljno da jedanput bude izloženo nekoj riječi kako bi je naučilo i tada u prosjeku usvaja 22 do 37 riječi mjesečno (Hoff, 2014). Oko druge godine počinje kombinirati riječi u dvočlane, a zatim i tročlane iskaze (Sharp i Hilenbrand, 2008). U tom razdoblju



djetetov govor obično nazivamo telegrafskim govorom jer su izostavljene funkcionalne riječi i gramatičko markiranje (Hoff, 2014). Rani dječji govor obiluje fonološkim procesima koji su uobičajena razvojna pojava, mogu se podijeliti u dvije kategorije – procese nad cijelom riječi (pojednostavljanje riječi ili sloga) i procese mijenjanja segmenta (promjene u segmentima unutar riječi ili sloga) (Blaži, 2011; prema Maldini, 2017). Fonološki procesi nad cijelom riječi trebali bi nestati oko četvrte godine, a procesi nad segmentima s oko četiri i pol godine (Maldini, 2017). Ako se fonološki procesi zadrže predugo, govorimo o fonološkom poremećaju. U dječjem govoru prisutne su i artikulacijske pogreške u vidu omisija (izostavljanje nekog glasa), supstitucija (zamjena nerazvijenog glasa glasom koji već postoji), distorzija (iskrivljavanje izgovora) (Vuletić, 1987). Kod neke djece artikulacijske pogreške spontano nestaju zahvaljujući maturaciji, dok kod druge djece zahtijevaju logopedsku terapiju. Smatra se da bi dijete starije od pet i pol godina trebalo pravilno izgovarati sve glasove hrvatskog jezika (Vuletić, 1987), a temelje materinskog jezika usvojiti do treće godine.

Razvoj komunikacije, jezika i govora kod svakog je djeteta individualan jer taj je proces pod velikim utjecajem okoline, djetetovih najranijih iskustava, ali i organskih čimbenika kao što su eventualna oštećenja središnjeg živčanog sustava, anomalije govornih i slušnih organa, kognitivne sposobnosti, itd.

## 5. Utjecaj orofacijalnih rascjepa na komunikacijski i jezično govorni razvoj

Jedan od čimbenika koji mogu utjecati na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djeteta je i prisutnost orofacijalnog rascjepa. Budući da su orofacijalni rascjepi strukturalna oštećenja govornih organa, kao takvi najviše utječu na razvoj govora. Zbog toga je govor djece s rascjepom često karakteriziran abnormalnom nazalnom rezonancom, atipičnom produkcijom konsonanata i izmijenjenom kvalitetom glasa (Nagarajan, Savitha i Subramaniyan, 2009). Abnormalna nazalna rezonanca uglavnom je uzrokovana velofaringealnom disfunkcijom, tj. nepotpunim zatvaranjem velofaringealnog sfinktera koji se nalazi između orofarinksa i nazofarinksa. Do velofaringealne disfunkcije može doći zbog strukturalnih abnormalnosti, odnosno manjka tkiva (velofaringealna insuficijencija) ili zbog motoričkih odstupanja, odnosno manjka pokretljivosti (velofaringealna inkompetencija) (Nagarajan i sur., 2009). Najčešće posljedice koje ovaj poremećaj ostavlja na

govor su hipernazalna rezonancija, čujni/vidljivi protok zračne struje kroz nos, slabi ili izostavljeni konsonanti, kraće rečenice i artikulacijske kompenzacije (Nagarajan i sur., 2009). Artikulacijske kompenzacije ili odstupanja najčešće se odnose na smanjenu proizvodnju okluziva zbog nemogućnosti stvaranja dovoljno jakog intraoralnog tlaka, pojačanu upotrebu glotalnih glasova i učestale stražnje distorzije konsonanata (Chapman, 1993; Chapman, Hardin-Jones, Schulte i Halter, 2001; Scherer, Oravkinova i McBee, 2013). Artikulacijska odstupanja koja se javljaju kod djece s rascjepima mogu se podijeliti na artikulacijske pogreške koje su posljedica strukturalnih odstupanja (eng. *obligatory errors*) i nemoguće ih je ispraviti dok se ne otklone strukturalne zapreke te na artikulacijske pogreške koje predstavljaju naučene kompenzacijske mehanizme (eng. *compensatory errors*), a zadržavaju se u govoru čak i kada za to više ne postoje anatomske razlozi (ASHA).

Zbog povećanog respiratornog i mišićnog napora kojim se tijekom govora pokušava nadoknaditi disfunkcija velofaringealnog sfinktera, glas djece s rascjepom može trpjeti posljedice u vidu smanjenog intenziteta, promuklosti i zadihanosti. Ova obilježja mogu čak djelomično zamaskirati hipernazalnost u glasu što će otežati njezinu perceptualnu procjenu i dijagnosticiranje (Nagarajan i sur., 2009).

Chapman i sur. (2001) zaključili su da djeca s rascjepom zaostaju za svojim vršnjacima urednog razvoja kada je u pitanju kanoničko brbljanje koje se do 9. mjeseca života pojavi kod njih nešto manje od 60%. Razlike su prisutne i u kvalitativnim obilježjima proizvedenih slogova - djeca s rascjepom proizvode više glotalnih glasova, ali manje konsonanata, naročito okluziva, kliznika i velara. Scherer, Oravkinova i McBee (2013) potvrdili su ove rezultate, otkrivši da, iako je kod djece s rascjepima u dobi od 6 do 12 mjeseci vidljiv napredak u brbljanju, kanonički slogovi koje proizvode nisu jednako kompleksni kao kanonički slogovi njihovih vršnjaka bez rascjepa.

Kod većine djece s rascjepom, prva riječ pojavi se tek nakon operacije nepca, odnosno oko tri mjeseca kasnije nego kod djece urednog razvoja (Estrem i Broen, 1989).

Kod oko tri četvrtine djece s rascjepom nepca javljaju se rekurentne upale srednjeg uha iz kojih se kod većine njih (89.7%) razvije oštećenje sluha (Flynn, Möller, Jönsson i Lohmander, 2009). Oštećenje sluha negativno utječe ne samo na djetetovu percepciju govora iz okoline, već i na kontrolu vlastite jezične proizvodnje o kojoj, u slučaju težeg oštećenja sluha, ne dobiva dovoljno kvalitetan *feedback*.

U fonološkom razvoju djece s rascjepima postoji kašnjenje, ali ne i devijantnost. Svi fonološki procesi koje koriste, prisutni su i kod djece urednog razvoja. U dobi od 3-4 godine, broj tih fonoloških procesa značajno je veći nego kod njihovih vršnjaka urednog razvoja, ali do pete godine razlika postane zanemariva (Chapman, 1993).

Kašnjenje u jezično-govornom razvoju može uzrokovati potencijalne teškoće u socijalnim interakcijama i komunikaciji. Scherer, Boyce i Martin (2013) ispitali su učestalost komunikacijskih činova, kanoničkih vokalizacija i upotrebu riječi u dobi od 17 do 34 mjeseca kod djece s nesindromskim orofacijalnim rascjepima. Njihovi rezultati pokazali su da tijekom zadanog vremenskog perioda stopa komunikacijskih činova raste s 1.49 u minuti (u dobi 17-19 mjeseci) do 3.07 u minuti (u dobi 29-34 mjeseca). Međutim, ovi rezultati nalaze se negdje između rezultata koje postižu djeca urednog razvoja i rezultata djece s razvojnim zaostajanjem što navodi na zaključak da djeca s rascjepima, bez obzira na uredan kognitivni status, ipak pokazuju kašnjenje za vršnjacima po pitanju rane komunikacije. Također, pokazalo se da su djeca s rascjepom tijekom komunikacijskih činova sklona koristiti manje riječi, a više gesti. Zbog toga autori sugeriraju da jedan od ciljeva logopedске terapije kod ove djece bude i povezivanje postojećih neverbalnih komunikacijskih sredstava s novim riječima kako bi se potaknulo njihovo korištenje.

## 6. Sindrom delecije 22q11.2

### 6.1. Klinička slika sindroma delecije 22q11.2

Sindrom delecije 22q11.2 (skraćeno 22q11.2DS) zajednički je naziv za nekoliko sindroma koji su u prošlosti smatrani nepovezanim poremećajima, iako su im se fenotipska obilježja značajno preklapala. Početkom devedesetih godina 20. stoljeća znanstvenici su pomoću fluorescentne hibridizacije *in situ* (FISH metoda) otkrili da je svaki od tih sindroma nastao brisanjem genetskog materijala s dugog kraka 22. kromosoma (McDonald-McGinn i sur., 2015). Tako je otkriveno da konotrunkalne anomalije lica, DiGeorgeov sindrom, velokardiofacijalni sindrom te dio osoba s Opitz G/BBB sindromom i Caylerovim kardiofacijalnim sindromom u podlozi imaju istu

etiologiju. Iako je njihov fenotipski izričaj prilično varijabilan, etiologija koju dijele čini ih jedinstvenim poremećajem – poremećajem koji danas nazivamo sindrom delecije 22q11.2.

Sindrom delecije 22q11.2 je najčešći oblik kromosomske delecije s prevalencijom koja se kreće od 1 : 3 000 do 1 : 6 000 živorođene djece te 1 : 1000 fetusa (McDonald-McGinn i sur., 2015). U sklopu njegove kliničke slike najčešće se javlja triada DiGeorgeovog sindroma, a to su prirođene srčane anomalije, imunodeficijencija i hipokalcemija. Osim toga, često su prisutne anomalije tvrdog i mekog nepca, psihijatrijski poremećaji i motorički deficiti te rjeđe gastrointestinalne i genitourinarne anomalije.

Prirođene srčane anomalije su prisutne kod 75% do 80% osoba sa sindromom delecije 22q11.2 i često su prvi simptom koji probudi sumnju i kasnije dovede do dijagnoze 22q11.2DS (McDonald-McGinn i sur., 2001; McElhinney, McDonald-McGinn, Zackai i Goldmuntz, 2001; McDonald-McGinn i sur., 2015). Na temelju pregleda nekoliko istraživanja s velikim brojem ispitanika, Unolt i suradnici (2018) navode Fallotovu tetralogiju kao najčešći oblik prirođene srčane greške kod osoba s 2q11.2DS. Fallotova tetralogija podrazumijeva ventrikularni septalni defekt, opstrukciju izlaznog dijela desnog srca te hipertrofiju desne klijetke i jašuce aorte, a prisutna je kod 20-45% pojedinaca s 22q11.2DS. Ostale zabilježene anomalije su ventrikularni septalni defekt koji se javlja samostalno ili u kombinaciji s plućnom atrezijom, prekinuti luk aorte i arterijski trunkus (Unolt i sur., 2018). McElhinney i sur. (2001) naglašavaju da je poželjno napraviti screening na kardiovaskularna oštećenja kod svih osoba kojima se 22q11.2DS ne otkrije u novorođenačkoj dobi, nego kasnije u životu jer od 29 osoba koje su sudjelovale u njihovom istraživanju, čak njih 11 imalo je srčane anomalije. Kardiovaskularni problemi su i najčešći uzrok smrti kod ove populacije, navode Repetto i sur. (2014). U njihovoj petnaestogodišnjoj studiji, kardiovaskularni problemi u kombinaciji s drugim komplikacijama bili su uzrok smrti u čak 78% slučajeva, dok su u 46% slučajeva bili isključivi uzrok smrti.

Imunodeficijencija je prisutna kod otprilike 75% osoba s 22q11.2DS, a uzrokovana je aplazijom ili hipoplazijom timusa i posljedičnim smanjenjem broja T-limfocita (McDonald-McGinn i sur., 2015). Zbog nje se kod djece s ovim sindromom javljaju učestale infekcije, smanjena proizvodnja antitijela, astma, alergije, a mogu se razviti i bolesti poput idiopatske trombocitopenične purpore (ITP) i anemije, juvenilnog reumatoidnog artritisa ili bolesti štitne žlijezde. Imunodeficijencija je

uzrok smrti u otprilike 12% slučajeva, a ako dolazi u kombinaciji s drugim komplikacijama taj postotak se penje na 23.7% (Repetto i sur., 2014).

Hipokalcemija se javlja kod oko 50% osoba s 22q11.2DS i uzrokovana je hipoparatiroidizmom (McDonald-McGinn i sur., 2015). Simptomi hipokalcemije mogu uključivati umor, stridor, teškoće hranjenja pa čak i epileptične napadaje i tetaniju (Grand i sur., 2017).

Ponekad se mogu javiti i gastrointestinalne komplikacije, kongenitalna dijafragmalna hernija, anomalije genitourinarnog trakta te laringealne i očne anomalije. Češće su prisutni deficiti u gruboj i finoj motorici, zaostajanje u jezično-govornom razvoju, teškoće učenja i psihijatrijski poremećaji (Niklasson, Rasmussen, Oskarsdottir, Gillberg, 2001; McDonald-McGinn i sur., 2015). Oko 25% osoba sa 22q11.2DS ima dijagnosticiranu shizofreniju, a na svakih 100 do 200 slučajeva shizofrenije, javi se 1 slučaj uzrokovan delecijom 22q11.2 (McDonald-McGinn i sur., 2015).

Kao što je već rečeno, sva fenotipska obilježja 22q11.2 delecije vrlo su varijabilna i nisu kod svih pojedinaca izražena u jednakoj mjeri, a ponekad nisu uopće niti prisutna. To vrijedi i za kraniofacijalne značajke ovog sindroma koje također variraju od jasno uočljivih do slabo izraženih, kao što je vidljivo na Slici 2. i Slici 3. Neke značajke koje se mogu javiti su: mikrostomija, izražena asimetrija lica tijekom plakanja (eng. *asymmetric crying facies*), spljoštenost jagodičnih kostiju, mikrognatija, uske palpebralne fisure, hipertelorizam, spuštene kapci i epikantalni nabori, okrugli vršak nosa i hipoplastična nosna krila, deformirane i posteriorno rotirane uške (McDonald-McGinn i sur., 2015).



Slika 2. Fenotipska varijabilnost 22q11.2DS. Preuzeto s: [https://www.researchgate.net/figure/Facial-features-of-individuals-with-16p112-deletion-a-case-1-b-case-2-c-case-3-d\\_fig4\\_38090869](https://www.researchgate.net/figure/Facial-features-of-individuals-with-16p112-deletion-a-case-1-b-case-2-c-case-3-d_fig4_38090869) (25.5.2022.)



Slika 3. Fenotipska varijabilnost 22q11.2DS. Preuzeto s: [https://www.researchgate.net/figure/Facial-features-of-individuals-with-16p112-duplications-a-case-1-b-case-2-c-case\\_fig5\\_38090869](https://www.researchgate.net/figure/Facial-features-of-individuals-with-16p112-duplications-a-case-1-b-case-2-c-case_fig5_38090869) (25.5.2022.)

Kognitivne sposobnosti osoba s 22q11.2DS variraju od prosječnih do značajno oštećenih. Prema Solot i sur. (2001) kod oko 80% predškolaca s 22q11.2DS prisutno je blago ili značajno odstupanje od prosjeka na testovima općih kognitivnih sposobnosti. Kod djece školske dobi, generalni kvocijent inteligencije u prosjeku je jednak 73, dok je verbalni IQ nešto veći i iznosi 77.8. Baylis, Munson i Moller (2008) navode u svojoj studiji još nekoliko istraživanja u kojima je zabilježena premoć verbalne nad generalnom inteligencijom (Swillen i sur., 1997 prema Baylis i sur., 2008; Gerdes i sur., 1999 prema Baylis i sur., 2008; Moss i sur., 1999 prema Baylis i sur., 2008; Woodin i sur., 2001 prema Baylis i sur., 2008;). Niklasson i sur. (2001) objašnjavaju da je takav odnos verbalnog i generalnog kvocijenta inteligencije specifičan za tzv. neverbalne teškoće učenja koje se manifestiraju deficitima u vizualno-prostornoj orijentaciji, motoričkim vještinama, organizaciji i matematičkim sposobnostima, ali i u neverbalnoj komunikaciji i socijalnoj percepciji. U njihovom istraživanju, više od polovice sudionika imalo je IQ manji od 70, odnosno blage intelektualne teškoće, dok su Perrson i sur. (2006) dobili nešto bolje rezultate te je u njihovom istraživanju prosječni IQ bio jednak 78. Iz svega navedenog jasno da su kognitivne sposobnosti u ovoj skupini zaista varijabilne, ali sveukupni je dojam da se ipak većina osoba s 22q11.2DS nalazi unutar širih granica prosjeka.

Sindrom delecije 22q11.2 se u 90 do 95% slučajeva pojavljuje *de novo* što znači da nije naslijeđen od roditelja, a u slučaju da roditelj ima 22q11.2DS, rizik prenošenja na dijete iznosi čak 50% (McDonald-McGinn i sur., 2001). Iz tog razloga McDonald-McGinn (2001) upozorava da bi prevalencija ovog sindroma u budućnosti mogla dodatno rasti jer rizik od nasljeđivanja je značajan, a napredak medicine pozitivno utječe na preživljavanje i kvalitetu života osoba s 22q11.2DS, što im posljedično ostavlja i veće mogućnosti za zasnivanje obitelji. Također, važno je spomenuti da nemali broj osoba s delecijom 22q11.2 za svoje stanje sazna tek nakon što dobije dijete ili brata/sestru s izraženijom kliničkom slikom sindroma. Iako su obično prisutne teškoće poput srčanih anomalija, delecija 22q11.2 ne bude prepoznata kao uzrok teškoće jer na licu nema prepoznatljivih obilježja sindroma. Danas se parovima kod kojih postoji rizik za deleciju 22q11.2 preporuča genetičko savjetovanje, a ako se tijekom gestacije kod fetusa uoče srčane ili kraniofacijalne malformacije može se provesti i prenatalni probir.

Velika većina osoba s 22q11.2DS doživi odraslu dob, ali postoje slučajevi preuranjene smrti (median = 40 godina) kojoj se ponekad ne može utvrditi točan uzrok. Nedugo nakon rođenja umre

oko 4% oboljele novorođenčadi, a najčešći uzroci su malformacije srca (u 87% slučajeva) i dišnih putova ili hipokalcemija (McDonald-McGinn i sur., 2015).

## 6.2. Sindrom delecije 22q11.2 i orofacijalni rascjepi

Uz već nabrojane simptome, u otprilike 75% slučajeva prisutna je neka anomalija tvrdog ili mekog nepca. Rascjep usne i nepca prisutan je u 1-2% slučajeva, rascjep nepca bez rascjepa usne javlja se u otprilike 10% slučajeva, dok se velofaringealna insuficijencija javlja kod 12,5-30% osoba sa sindromom delecije 22q11.2 (McDonald-McGinn i sur., 2015). Nastavno na anomalije nepca, javljaju se problemi sa žvakanjem, gutanjem, sluhom te govorno-jezičnim razvojem.

## 6.3. Komunikacijski razvoj kod sindroma delecije 22q11.2

Kod populacije sa sindromom delecije 22q11.2 uočen je povećan broj psihičkih i ponašajnih problema. Uz ranije spomenutu shizofreniju kao najtežu dijagnozu u ovom području, prisutni mogu biti i anksioznost, opsesivno-kompulzivni poremećaj te poremećaj pažnje i hiperaktivnosti (Niklasson i sur., 2001; Persson i sur., 2006; McDonald-McGinn i sur., 2015; Solot i sur., 2019). Uz sve navedeno, relativno česti su i deficiti u socijalnim ponašanjima i građenju socijalnih odnosa. Simptome autizma, Fine i sur. (2005) uočili su kod 22 od ukupno 98 djece s 22q11.2DS koliko je sudjelovalo u njihovom istraživanju. Uz primjenu *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)* zaključili su da 14 djece zadovoljava kriterije za dijagnozu poremećaja iz spektra autizma (PSA), od toga kod 11 njih bi dijagnoza 'autizam' bila najprikladnija. Niklasson i sur. (2001) te Perrson i sur. (2006) u svojim istraživanjima dobili su još veće postotke djece sa simptomima PSA. Kod ove djece povećana je vjerojatnost da autizam ostane neprepoznat jer skrbnici simptome mogu pripisivati primarnoj dijagnozi delecijskog sindroma 22q11.2 ili čestim hospitalizacijama koje djetetu reduciraju socijalne kontakte, upozoravaju Fine i sur. (2005).



#### 6.4. Jezično-govorni razvoj kod sindroma delecije 22q11.2

Brbljanje kod novorođenčadi s 22q11.2DS često je reducirano ili čak odsutno, a prva riječ se ponekad pojavi tek s dvije ili tri godine (Solot i sur., 2001). Odgođena pojava rečenice kao i njezina reducirana duljina i kompleksnost, također su uobičajene i u skladu s dokazima da su kod ove djece ekspresivne vještine uvijek lošije od receptivnih (Solot i sur, 2001; Persson i sur, 2006). Dyce i sur. (2002) su kroz retrospektivnu studiju na uzorku od 102 osobe s 22q11.2 DS, kod više od 70% njih uočili značajno govorno-jezično zaostajanje. Solot i sur. (2001) tvrde da se zaostajanje u jezično govornom razvoju proteže i u školsku dob, a Persson i sur. (2006) to potvrđuju navodeći da jezične teškoće još više dolaze do izražaja kada dijete krene u školu. Neka djeca na testovima jezične procjene pokazuju rezultate u granicama urednosti, ali na specifičnim zadacima kao što je prepričavanje ili razumijevanje pročitanoga mogu se uočiti značajna odstupanja. Tako će tek oko 10% njih zadatak prepričavanja po slikama dovršiti u skladu s očekivanjima za dob, dok će ostali proizvoditi kratke i jednostavne rečenice, bogate gramatičkim pogreškama i fonološkim procesima (Persson, 2006). U dobi od 5 do 8 godina, oko 50% djece s 22q11.2DS ovladalo je izgovorom svih konsonanata, a Persson i sur. (2006) ističu da fonološki procesi koji su prisutni ukazuju na usporen, ali ne i na devijantan razvoj.

Za jezično-govorna odstupanja barem kod dijela ispitanika moglo bi biti odgovorno oštećenje sluha čija incidencija unutar ovog sindroma ide čak do 60% (Verheij, Derks, Stegeman i Thomeer, 2017). Na nastanak oštećenja sluha može utjecati nekoliko faktora. Prvi je, naravno, rascjep nepca koji u velikom broju slučajeva uzrokuje disfunkciju Eustahijeve tube i rekurentne upale srednjeg uha. Međutim, kod 22q11.2DS rekurentne upale uha mogle bi biti povezane i s imunodeficijencijom koja je jedno od osnovnih obilježja toga poremećaja. Treći razlog mogle bi biti prirodene malformacije uha (Loss i sur., 2016). U najvećem broju slučajeva radi se o konduktivnom oštećenju, nešto rjeđe o mješovitom oštećenju i tek povremeno o senzorneuralnom oštećenju sluha (Dyce i sur., 2002; McDonald-McGinn i sur., 2015; Verheij i sur., 2017.; Solot i sur., 2019), ali kod svakog od njih imperativ nam je pravovremeno otkrivanje i dodjela odgovarajućeg pomagala. Osim za oštećenje sluha, rascjep nepca gotovo je uvijek odgovoran i za velofaringealnu disfunkciju koja uzrokuje pojačanu nazalnost u glasu, ali ta je nazalnost iz nekog razloga značajno jača kod djece s 22q11.2DS, nego kod djece s nesindromskim rascjepom nepca (Baylis, Watson i Moller, 2009). Izraženost velofaringealne disfunkcije, kao i neverbalni IQ, u

jakoj su negativnoj korelaciji s artikulacijskim teškoćama. Drugim riječima, što je velofaringealna insuficijencija ozbiljnija i neverbalni IQ niži, broj pravilno artikuliranih glasova bit će manji (Baylis i sur., 2008). Na artikulaciju mogu utjecati i motorička odstupanja koja su uočljiva kod ovog sindroma. Baylis i Shriberg (2019) dijagnosticirali su neki oblik motoričkih govornih teškoća kod 14 od ukupno 17 djece i adolescenata s 22q11.2DS koji su sudjelovali u njihovom istraživanju. Kod većine se radilo o dječjoj dizartriji. U roditeljskim izvještajima navodili su se i problemi s gutanjem i brzinom govora.

Motorički deficiti i pretjerano naprezanje laringealnih mišića mogu ostaviti negativne posljedice na kvalitetu glasa. Solot i sur. (2019) glas djece s 22q11.2DS opisuju kao hrapav, promukao i zadihan, sa smanjenom glasnoćom i povišenom frekvencijom te uočljivim vokalnim zamorom. Dyce i sur. (2002) kod svojih ispitanika pronašli su i strukturalna odstupanja poput glotične i subglotične stenoze, paralize glasnica, vokalnih nodula, laringealnog rascjepa, itd.

## 7. Cornelia de Lange sindrom

### 7.1. Klinička slika Cornelia de Lange sindroma

Cornelia de Lange sindrom rijetki je genetski poremećaj kojeg u prvom redu karakteriziraju intelektualne teškoće, problemi u ponašanju, sitan rast, malformacije ekstremiteta i, naravno, specifične crte lica.

Do sada je identificirano pet gena čije mutacije dovode do pojave Cornelia de Lange sindroma. Najistaknutiji je gen NIPBL koji se nalazi na petom kromosomu i čije mutacije se mogu pronaći u 60-85% osoba s ovim sindromom. Zatim geni SMC1A i HDAC8 koji se nalaze na X-kromosomu, a mutacije svakog od njih prisutne su u otprilike 5% slučajeva. Kod manje od 1% osoba javljaju se mutacije na genu SMC3 koji se nalazi na desetom kromosomu te na genu RAD21 koji se nalazi na osmom kromosomu. Za oko 30% osoba s Cornelia de Lange sindromom nije pronađena mutacija koja bi mogla biti u podlozi sindroma (Boyle, Jespersgaard, Brøndum-Nielsen, Bisgaard i Tümer, 2014; Avagliano i sur., 2019).

Kada je riječ o Cornelia de Lange sindromu, u velikom dijelu literature naglašava se razlika između tzv. klasičnih slučajeva i blagih slučajeva sindroma. Kod klasičnih slučajeva je klinička slika potpuna i prisutna su (gotovo) sva fenotipska obilježja koja će biti objašnjena u nastavku, dok se kod blagih slučajeva pojedine karakteristike izostaju i sindrom bude prepoznat tek naknadno. Težina kliničke slike ovisi u prvom redu o genu na kojem se mutacija dogodila pa tako osobe s mutacijama SMC3 i RAD21 uglavnom imaju manje izražene teškoće nego osobe s mutacijom NIPBL gena (Avagliano i sur., 2019).

Na temelju podataka prikupljenih iz 16 europskih država u razdoblju od 1980. do 2003. godine, Barišić i suradnici (2008) izračunali su da prevalencija ovog sindroma, kada se radi o klasičnim tipovima, iznosi 1.24 : 100 000 živorođenih. Kada se u obzir uzmu i slučajevi s blažom kliničkom slikom i svi pojedinci kod kojih je dijagnoza postavljena nakon prve godine života, prevalencija raste na 1.6 - 2.2 : 100 000 živorođenih. Iako se smatra da je mogućnost nasljeđivanja 2-5%, Barišić i sur. (2008) tijekom svoje studije nisu pronašli niti jedan slučaj nasljeđivanja sindroma.

U sklopu kliničke slike, najčešće se javljaju malformacije ekstremiteta koje su prisutne kod čak 73.1% osoba s Cornelia de Lange sindromom (Barišić i sur., 2008). Češće se radi o malformacijama gornjih ekstremiteta, odnosno ruku, a mogu varirati od sindaktilije i polidaktilije preko nerazvijenosti/skraćenosti udova pa sve do njihovog potpunog nedostatka (Slika 4.).

Druga česta malformacija su prirođene srčane greške za koje Boyle i sur. (2014) navode da se javljaju u 20-35% slučajeva, a Barišić i sur. (2008) kod čak 45.2% slučajeva. Najčešće se spominju ventrikularni septalni defekt, atrijski septalni defekt i Fallotova tetralogija. Pojavljuju se još i genitourinarne anomalije i oštećenja središnjeg živčanog sustava, a kod velike većine prisutni su i problemi gastrointestinalnog sustava, osobito gastroezofagealni refluks (Berney, Ireland i Burn, 1999; Kline i sur., 2007; Barišić i sur., 2008; Marchisio i sur., 2008; Boyle i sur., 2014).

Od vanjskih karakteristika, uočljiv je sitan stas koji je posljedica usporenog rasta i razvoja prenatalno i postnatalno. Prema istraživanju Kline i sur. (2007) oko 63% osoba s Cornelia de Lange sindromom nalazi se ispod 5. centila po svim parametrima rasta, a njih čak 98% nalazi se ispod 5. centila kada je u pitanju visina. Kod velikog broja oboljelih uočljiva je mikrocefalija i kratak vrat. Linija kose obično počinje nisko na čelu i završava nisko na vratu te je kod ovih osoba gotovo



pokazuju veće kognitivne deficite (IQ se kreće u rasponu od 18 do 76) nego osobe s blagim CdL tipom (IQ u rasponu od 37 do 115) (Basile i sur.; 2007).

Kao obilježja Cornelia de Lange sindroma navode se i poremećaji pažnje, sklonost agresiji i autoagresiji, češća pojava kompulzivnih misli i ponašanja, ekstremna sramežljivost, anksioznost, emocionalna nestabilnost, poremećaji spavanja, visoka tolerancija na bol i oslabljene reakcije na zvuk. I ove teškoće, kao i kognitivni deficiti, izraženije su kod osoba s klasičnim CdL tipom, nego kod onih s blagim CdL tipom. Prema Basile i sur. (2007) s porastom kronološke dobi raste i učestalost disruptivnih i antisocijalnih ponašanja, anksioznosti i komunikacijskih teškoća kod djece s Cornelia de Lange sindromom. Ponašanja koja inače pripisujemo poremećajima iz spektra autizma, kod ove su djece često prisutna, ali stagniraju tijekom odrastanja.

Ovi rezultati usklađeni su s Bhuiyan i sur. (2006) koji smatraju da s povećanjem kronološke dobi dolazi do sniženja adaptivnih funkcija, a oni koji su na nižoj razini adaptivnog funkcioniranja pokazuju i više poremećaja u ponašanju. Berney i sur. (1999) također su uočili razlike u ponašanju kod mlađe i starije djece s CdL. Naime, čak 82% njihovih ispitanika starijih od 12 godina bilo je sklono samoozljeđivanju, a istu sklonost pokazivalo je gotovo duplo manje (42%) ispitanika koji su bili mlađi od 12 godina.

Međutim, Srivastava i suradnici (2014) su na temelju svog istraživanja došli su do potpuno oprečnih zaključaka. Oni smatraju da kod djece s CdL sindromom s porastom kronološke dobi postaju izraženija ponašanja karakteristična za PSA, ali da ne dolazi do značajnog porasta maladaptivnih ponašanja. Ono u čemu se slažu i jedni i drugi je da postoji potreba za provođenjem longitudinalnih studija kako bi se precizirali trendovi promjena u ponašanju tijekom odrastanja, ali i kako bismo otkrili uzroke koji su u podlozi. Sada se kao mogući uzroci nameću komunikacijski i kognitivni deficiti koji onemogućavaju jasno izražavanje potreba te prisutnost gastroezofagealnog refluksa i drugih iritabilnih vanjskih podražaja. Ali kroz kvalitetnu longitudinalnu studiju, moglo bi se utvrditi postoji li neki specifičan obrazac starenja kod osoba s Cornelia de Lange sindromom koji uzrokuje dostizanje razvojnog platoa u adolescenciji ili možda čak regresiju već usvojenih vještina (Srivastava i sur., 2014).

Slučajeve s jasnije izraženom kliničkom slikom moguće je prepoznati prenatalno, pomoću ultrazvučnog pregleda. Ako je sindrom već prisutan u obitelji, preporučljivo je otići na genetičko

savjetovanje kako bi se utvrdilo postoji li potreba za prenatalnim testiranjima. Prema Barišić i sur. (2008) stopa fetalne smrtnosti kod Cornelia de Lange sindroma iznosi 2.8%, a stopa smrtnosti u prvom tjednu života iznosi oko 8.6%. Kvaliteta života i trajanje životnog vijeka ovih osoba ovisi o težini kliničke slike, ali i o skrbi okoline.

## 7.2. Cornelia de Lange sindrom i orofacijalni rascjepi

Još jedna popratna karakteristika ovog sindroma su i orofacijalni rascjepi. U već spomenutoj studiji profesorice Barišić i sur. (2008) rascjep nepca uočen je kod 21.7% ispitanika. Godinu ranije, Kline i sur. (2007) objavili su istraživanje u kojem je od ukupno 49 adolescenata i odraslih osoba s Cornelia de Lange sindromom, njih 18 (37%) imalo rascjep nepca. U 11 slučajeva radilo se o otvorenom, a u preostalim 7 o submukoznom rascjepu nepca. Drugi podaci o prevalenciji orofacijalnih rascjepa unutar CdL sindroma nisu pronađeni jer je većina dostupne literature bazirana na studijama pojedinačnih slučajeva što je potpuno razumljivo s obzirom na učestalost ovog sindroma. Osobni dojam je da se u studijama slučajeva koje se mogu pronaći u online bazama znanstvenih radova dosta često navodi i rascjep nepca kao dio kliničke slike te je iz toga razloga Cornelia de Lange sindrom i uvršten u ovaj rad.

## 7.3. Komunikacijski razvoj kod Cornelia de Lange sindroma

Komunikacijski razvoj uvelike ovisi o intelektualnom statusu. Teža klinička slika, odnosno klasični tip sindroma za sobom gotovo uvijek vuče i teže intelektualne teškoće koje su u pozitivnoj korelaciji s pojavom ponašanja koja inače uočavamo kod poremećaja iz spektra autizma - slaba socijalna odgovorljivost, stereotipije, rigiditet, ograničeni interesi i abnormalna osjetljivost na senzoričke podražaje. Gotovo sva istraživanja potvrdila su da se ova ponašanja kod djece s Cornelia de Lange sindromom javljaju učestalije nego kod njihovih neurotipičnih vršnjaka ili vršnjaka s drugim genetskim sindromima, kao što je npr. Cri du Chat (Moss i sur., 2008). Međutim, prevalencije koje navode istraživači razlikuju se od studije do studije, najvjerojatnije zbog primjene različitih dijagnostičkih postupaka i kriterijskih ljestvica.

U istraživanju koje su Berney i sur. (1999) proveli na 49 djece s CdL, navodi se da 18 djece (odnosno 37%) ima jako izražene simptome autizma po ICD-10, dok kod 23 djece (47%) simptomi nisu bili prisutni.

Basile i sur. (2007) su pomoću ljestvica *The Autism Behaviour Checklist (ABC)* i *Childhood Autism Rating Scale (CARS)*, uočili kod oko 50% svojih ispitanika značajke autizma, odnosno teškoće u komunikaciji i socijalnim odnosima te repetitivna ponašanja. Ali, navedene deficite pokazivali su samo ispitanici s izraženijim kognitivnim deficitima (umjerene do vrlo teške intelektualne teškoće). U istom istraživanju, čak 14 od ukupno 56 djece s Cornelia de Lange sindromom nije pokazivalo nikakve znakove intencijske komunikacije, iako je prosječna dob ispitanika bila 10 godina i 7 mjeseci.

Moss i suradnici (2008) su svojim istraživanjem obuhvatili 34 osobe s Cornelia de Lange sindromom. Njih 25, odnosno 73.5%, je na *The Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)* pokazalo karakteristike koje bi mogle ukazivati na dijagnozu poremećaja iz spektra autizma. Od tih 25 ispitanika, čak njih 21 (odnosno 61.8% od ukupnog broja ispitanika) na *ADOS-u* je ostvarilo rezultat koji bi ukazivao na dijagnozu 'autizam'. Iste ispitanike testirali su i pomoću *Social Communication Questionnaire (SCQ)* testa na kojem 23.5% ispitanih pokazalo je znakove autizma, a 41.1% znakove PSA.

Oliver i sur., (2008) primjenjujući *CARS*, zaključili su da se kod djece s CdL u 32.1% slučajeva javljaju karakteristike 'teškog autizma' što je značajno češće nego u kontrolnoj skupini u kojoj se 'teški autizam' javljao u 7.1% slučajeva. Inače, kontrolnu skupinu u tom istraživanju činilo je ukupno 46 djece - od toga 25 bez medicinskih dijagnoza i 21 dijete s dijagnozama poput autizma, cerebralne paralize, Downovog sindroma, Landau-Kleffner sindroma, itd. Također primjenjujući *CARS* na uzorku od 41 djeteta s Cornelia de Lange sindromom, Srivastava i sur. (2014) su dijagnosticirali neki oblik autizma kod njih čak 34, što bi u postotcima bilo preko 82%.

Dakle, sudeći prema pregledanoj literaturi, prevalencija autističnih karakteristika i ponašanja unutar Cornelia de Lange sindroma varira od 30 do 80%.

Međutim, uočljive su razlike između autizma unutar Cornelia de Lange sindroma i tipičnog autizma. Moss i sur. (2008) su analizom rezultata na subtestovima došli do zaključka da se njihovi ispitanici razlikuju od osoba koje imaju isključivo poremećaj iz spektra autizma. Oni smatraju da se loši rezultati na nekim dijelovima *ADOS-a* mogu se opravdati ekstremnom stidljivošću i anksioznošću osoba s CdL koje neki autori (Goodban, 1999; Basile i sur., 2007) navode kao vrlo česte karakteristike. Analizirajući postignuća svojih ispitanika na *CARS-u* i *VABS-u*, Srivastava i sur. (2014) također su zaključili da osobe s CdL pokazuju atipičan autistični obrazac, odnosno da se njihovi simptomi ipak dosta razlikuju od simptoma osoba koje imaju klasični autizam. Međutim, oni zauzimaju stav da bi za socijalne deficite u ovoj populaciji mogle biti odgovorne abnormalnosti u veličini i građi mozga - prvenstveno frontalnog režnja, hipotalamusa i amigdale.

#### 7.4. Jezično-govorni razvoj kod Cornelia de Lange sindroma

Zbog kongenitalnih malformacija slušnih organa, ali i zbog rascjepa nepca te posljedično loše ventilacije srednjeg uha, kod ove populacije češće se javljaju oštećenja sluha koja variraju od konduktivnih do senzoneuralnih. Na uzorku od 50 djece s CdL starosti od 1 do 18 godina, Marchisio i sur. (2008) dijagnosticirali su upalu srednjeg uha s iscjerkom kod njih 47. Oštećenje sluha već je bilo prisutno kod 80% djece, od toga se kod 60% njih radilo o čistom konduktivnom oštećenju sluha, a kod 20% je bilo pridruženo i senzoneuralno oštećenje sluha. Senzoneuralno oštećenje sluha, Kline i sur. (2007) zabilježili su kod čak 65% svojih ispitanika, s tim da su njihovim istraživanjem bile obuhvaćene i odrasle osobe s Cornelia de Lange sindromom.

Oštećenja sluha, pogotovo kada su prisutna u ranoj životnoj dobi, snažno utječu na razvoj jezika i govora. Goodban (1993) navodi da je samo 21% djece s Cornelia de Lange sindromom, koji su bili stariji od 4 godine i imali dijagnozu oštećenja sluha, moglo proizvesti dvočlane iskaze. S druge strane, 70% djece s Cornelia de Lange sindromom koji su bili stariji od 4 godine, ali su imali blago ili nikakvo oštećenje sluha, proizvodilo je dvočlane iskaze. Goodban (1993) također spominje i neobjašnjivo poboljšanje sluha kod nekoliko dječaka i djevojčica čije su dijagnoze unutar prve dvije godine života napredovale od teškog oštećenja sluha do blagog oštećenja sluha. Ni u jednom drugom izvoru literature ne spominju se ovakva zapažanja, što pobuđuje sumnju u točnost dijagnostičkih postupaka u spomenutim slučajevima.



Kombinacija oštećenja sluha, intelektualnih teškoća, motoričkih deficita i orofacijalnih rascjepa mora se negativno odraziti na jezik i govor. Jezični deficiti prisutni su i kod djece koja na testovima inteligencije pokazuju uredne ili približno uredne kognitivne sposobnosti, a jezična proizvodnja uvijek je znatno pogođenija nego jezično razumijevanje (Goodban, 1993.; Kline i sur., 2007; Marchisio i sur., 2008; Oliver i sur., 2008)

Oko 30-40% djece s Cornelia de Lange sindromom spada u tzv. *late talkers*, a 25-30% njih uopće ne govori (Boyle i sur., 2014). Prema Goodban (1993), čak 33% djece s CdL starije od 4 godine, u svom ekspresivnom rječniku ima samo 1-2 riječi ili se prva riječ još nije niti pojavila. Prisutna je i diskrepanca između leksičkog i sintaktičkog znanja. Naime, čak i ona djeca kod kojih je ekspresivni rječnik nešto bolji, gotovo ne kombiniraju riječi u rečenice. S druge strane, oni koji su sposobni oblikovati rečenice, gotovo uvijek ne znaju oblikovati pitanja (Goodban, 1993). Tek kod 3-4% djece s Cornelia de Lange sindromom jezično-govorni razvoj teče uredno i jezične sposobnosti dođu u granice normale (Goodban, 1993; Boyle i sur., 2014)

Goodban (1993) jezične sposobnosti povezuje i sa socijalnom odgovorljivošću djeteta (veća socijalna odgovorljivost = bolje jezične sposobnosti) i malformacijama gornjih ekstremiteta (samo 9% djece s malformacijama ruku je u dobi iza 4 godine koristilo dvočlane iskaze). Isto tako, smatra da dob u kojoj je dijete počelo sjediti i hodati može biti prediktor jezičnih sposobnosti. Naime, ona djeca koja su počela samostalno sjediti s 18 ili manje mjeseci i oni koji su počeli hodati s 30 ili manje mjeseci, kasnije su postizali bolje rezultate na testovima jezičnih sposobnosti (Goodban, 1993). Ovi rezultati ne iznenađuju. U skladu s već ranije navedenim zaključcima o utjecaju težine kliničke slike, odnosno klasičnog i blagog tipa sindroma, na psihomotorni i jezično-govorni razvoj. Teža klinička slika podrazumijevat će veće malformacije ekstremiteta i veće kognitivno zaostajanje, a onda posljedično i sporiji motorički i jezično-govorni razvoj.

Govor može biti pod velikim utjecajem orofacijalnog rascjepa, ako je rascjep prisutan. U ovih 20-40% djece s Cornelia de Lange koji imaju rascjep (Kline i sur., 2007; Barišić i sur., 2008) možemo očekivati pojačanu nazalnost, kao i distorzije većine glasova, naročito alveolara i palatala. Kroz

literaturu se gotovo uvijek provlače zapažanja o lošoj artikulaciji i smanjenoj razumljivosti govora što je sasvim očekivano s obzirom na teškoće koje karakteriziraju ovaj sindrom.

Istraživanja iz druge polovice prošlog stoljeća ističu neobičan plač novorođenčadi s CdL sindromom, koji karakterizira niska frekvencija, smanjena glasnoća i guturalan prizvuk (Moore, 1970; Goodban, 1993). Ako počnu govoriti, glas ove djece zadržava taj guturalni prizvuk i ima nešto nižu frekvenciju te sniženu glasnoću. Snižena glasnoću bi možda mogla povezana i s ekstremnom sramežljivošću i anksioznošću koje su prisutne kod ovih osoba.

Ezofagealni refluks i endokrine anomalije koji se javljaju kod ovog sindroma, svakako mogu ostaviti posljedice i na glas. Objasnjavajući utjecaj hormona na razvoj djece s CdL, Kline i sur. (2007) između ostalog navode i da se kod dječaka glas ne produbljuje u pubertetu.

## 8. Apertov sindrom

### 8.1. Klinička slika Apertovog sindroma

Apertov sindrom, koji se može naći i pod nazivom akrocefalosindaktilija, genetski je poremećaj karakteriziran u prvom redu koštanim defektima, točnije kraniosinostozom i sindaktilijom. Sindrom se nasljeđuje autosomno dominantno, ali većina zabilježenih slučajeva pojavljuje se *de novo* i uzrokovana je mutacijama očinskog porijekla. Do sada su potvrđene dvije vrste mutacija - S252W i P253R, koje se događaju na receptoru 2 fibroblastnog faktora rasta na 10. kromosomu (Ibrahimi, Chiu, McCarthy i Mohammadi, 2005; Fearon i Podner, 2013).

Prevalencija Apertovog sindroma iznosi 15.5 : 1 000 000 živorođene djece (Cohen i sur., 1992).

Kao što je već rečeno, najvažnije obilježje ovog sindroma je prerano srastanje lubanjskih šavova koje utječe na oblik glave i lica, potencijalno uzrokujući povećanje intrakranijalnog tlaka i trajne posljedice na razvoj mozga. Koronarna sutura zatvara se prerano, dok metopična i sagitalna ostaju širom otvorene te se prilagođavaju daljnjem rastu mozga zbog čega se mijenja cjelokupni izgled glave (Slika 5.). Dolazi do hipoplazije srednjeg lica, malformacija maksile i palatalnih struktura, redukcije nazofaringealnog prostora, hipertelorizma i egzoftalmusa. Promjene se događaju i unutar lubanje jer se oblik mozga suptilno mijenja i javljaju se malformacije *corpus callosa* i

limbičkih struktura te abnormalnosti u građi girusa, bijele i sive tvari (Cohen i Kreiborg, 1993; Hanieh i David, 1993). Zbog neusklađenosti između veličine lubanje i veličine mozga, prisutan je rizik od povećanja intrakranijalnog tlaka, hidrocefalusa i ventrikulomegalije. Ovi problemi u današnje vrijeme se dosta uspješno rješavaju operacijskim zahvatima.

Drugo najvažnije obilježje Apertovog sindroma je sindaktilija - kongenitalna anomalija koja se očituje srastanjem prstiju na rukama i nogama, a javlja se kod svih osoba s ovim sindromom (Hanieh i David, 1993). Sindaktilija je obično prisutna i na rukama i na nogama, simetrična je i obuhvaća minimalno drugi, treći i četvrti prst (Cohen i Kreiborg, 1993). Smatra se da su kompleksniji slučajevi sindaktilije uzrokovani P253R mutacijom, dok mutacija S252W više korelira s orofacijalnim rascjepima (Ibrahimi i sur., 2005; Fearon i Podner, 2013).

Od ostalih obilježja izdvajaju se cervikalne fuzije koje su prisutne kod čak 68% osoba s ovim sindromom te ograničena mobilnost ramenog pojasa, a u nekim slučajevima i laktova. Kod oko 10% osoba prisutni su kardiovaskularni i genitourinarni problemi (Cohen i Kreiborg, 1993; Fearon i Podner, 2013). Cohen i Kreiborg (1993) izvještavaju o gastrointestinalnim problemima kod samo 1,5% svojih pacijenata, dok s druge strane Fearon i Podner (2013) navode da gotovo svi oboljeli pate od ezofagealnog refluksa koji u ekstremnim slučajevima može dovesti laringealnog edema i time uzrokovati opstrukciju dišnih putova. Opstrukcije dišnih putova mogu biti uzrokovane i ranije spomenutom hipoplazijom maksile ili suženjem nazofaringealnog i orofaringealnog prostora, a mogu dovesti do opstruktivne apneje pri spavanju i komplikacija prilikom operativnih zahvata. Prema Cohen i Kreiborg (1993) opstrukcije i ostali problemi respiratornog sustava javljaju se tek kod 1,5% osoba s Apertovim sindromom. Uobičajeni su i dermatološki problemi u vidu akni i seboreičnog dermatitisa, te pojačano znojenje (Cohen i Kreiborg, 1993; Allam i sur., 2011)



Slika 5. Apertov sindrom. Preuzeto s: <https://www.chop.edu/conditions-diseases/apert-syndrome> (25.5.2022.)

Uz Apertov sindrom su se otpočetak vezivale intelektualne teškoće, međutim noviji medicinski pristupi usmjereni su na vrlo rane kranijalne operacije koje mozgu omogućavaju normalan rast što se pozitivno odražava i na kognitivni razvoj (Renier i sur., 1996; Allam i sur., 2011). Čini se da su intelektualne sposobnosti u ovoj populaciji variraju od urednih do sniženih, ovisi o različitim organskim i okolinskim faktorima. Renier i sur. (1996) utvrdili su da prosječni IQ kod djece s Apertovim sindromom, starije od 3 godine, iznosi 62 što bi odgovaralo blagim intelektualnim teškoćama. S druge strane, Shipster, Hearst, Dockrell, Kilby i Hayward (2002) su testirali 8 djece s Apertovim sindromom i dobili rezultate u rasponu od 88 do 107, odnosno unutar granica normale. Međutim, kod gotovo sve testirane djece ipak su postojala odstupanja u pažnji, koncentraciji i finoj motorici.

Kao faktor koji ima najviše utjecaja na intelektualne sposobnosti, Renier i sur. (1996) ističu dob u kojoj je dijete podvrgnuto operaciji. Naime, 50% djece operirane prije prve godine života imalo je IQ veći od 70. Isto postignuće ostvarilo je tek 7.1% one djece koja su bila operirana nešto kasnije u životu. Pomoću magnetne rezonancije, utvrdili su da malformacije *corpus callosa* i ventrikula ne utječu na intelektualne sposobnosti osoba s Apertovim sindromom, ali da

malformacije *septuma pelluciduma* imaju vrlo značajan efekt. Kao treći faktor koji utječe na intelektualna postignuća kod djece s Apertovim sindromom, izdvojili su poticaje okoline.

Fearon i Podner (2013) sugeriraju da bi ponovljeno izlaganje općoj anesteziji moglo imati negativan utjecaj na mozak male djece. U svojoj studiji ustanovili su da djeca s Apertovim sindromom u prosjeku imaju više od jednog operativnog zahvata godišnje te da postoji značajna korelacija između broja operacija kojima je dijete podvrgnuto u vrlo ranoj dobi i razvojnog kašnjenja. Autori predlažu da se ne izvode operativni zahvati koji nisu nužni ili da se operativni postupci kombiniraju. Iako se iz korelacijskog istraživanja ne smiju izvlačiti zaključci, njihova zabrinutost djeluje opravdanom, s tim da se nameće drugo pitanje - jesu li djeca kojoj je potreban veći broj operacija ispoljavala i veće teškoće od samog početka te na neki način bila 'predodređena' za veća razvojna zaostajanja?

Stopa smrtnosti nije točno utvrđena, ali se pretpostavlja da je nešto viša nego u prosječnoj generaciji. Osobe s Apertovim sindromom mogu doživjeti odraslu dob, a vjerojatno i starost, uz odgovarajuće saniranje zdravstvenih problema koji dolaze uz ovaj genetski poremećaj.

## 8.2. Apertov sindrom i orofacijalni rascjepi

Palatalne abnormalnosti kod Apertovog sindroma vrlo su česte. Obično se radi o visokom nepcu koje se očituje kod gotovo svih osoba s ovim sindromom (Peterson i Pruzansky, 1974; Shipster i sur., 2002). Od ostalih anomalija, javljaju se uglavnom uvula bifida u 26-32% slučajeva te rascjepi mekog nepca u oko 23% slučajeva (Peterson i Pruzansky, 1974; Fearon i Podner, 2013)

S obzirom na otvorene i submukozne rascjepe mekog nepca, te na njegovu povećanu duljinu i debljinu kod ovih osoba (Peterson i Pruzansky, 1974), očekivali bismo pojavu velofaringealne inkompetencije, međutim Fearon i Podner (2013) navode da nitko od njihovih 135 ispitanika nije imao takav problem. Pomalo zabrinjavajuće podatke iznose Bordbar, Blumenow, Duncan i Richardson (2012), navodeći da od četvero djece s Apertovim sindromom i rascjepom nepca, troje njih je nakon operacije srednjeg lica doživjelo pogoršanje velofaringealne funkcije. Isto se dogodilo kod dvoje od ukupno troje djece s Apertovim sindromom koja nisu imala pridruženi rascjep nepca.

### 8.3. Komunikacijski razvoj kod Apertovog sindroma

O komunikacijskom razvoju djece s Apertovim sindromom podataka gotovo uopće nema. Autori Morey-Canellas, Sivagamasundari i Barton (2002) opisuju slučaj sedmogodišnjeg dječaka s Apertovim sindromom, intelektualnim teškoćama te oštećenjima sluha i vida koji je pokazivao deficite u upotrebi jezika u socijalne svrhe, inzistirajući na njemu interesantnim temama i koristeći pomalo stereotipne jezične konstrukcije. Jezično razumijevanje apstraktnih ideja i pojmova bilo je ograničeno, a intonacija i upotreba gesti prikladna. Odnosi s vršnjacima i razumijevanje tuđih emocionalnih reakcija nisu bili u skladu s očekivanjima za dob, isto kao i igra koja je još uvijek bila na razini funkcionalne igre. Dječakovi interesi bili su primjereni uzrastu (video snimke Walt Disney crtića), ali pretjeranog intenziteta. Pokazivao je veliki otpor prema promjenama, a u trenucima frustracije koračao bi naprijed-nazad, dok bi u trenucima uzbuđenosti i dosade mahao ručicama. Na temelju navedenih simptoma, multidisciplinarni tim donio je odluku o dijagnozi autizma.

Druga studija, čiji su autori Cengiz i Ergoren (2018), vrlo šturo opisuje trogodišnjeg dječaka bez kontakta očima i bilo kakve verbalne ili neverbalne komunikacije s okolinom. Pomoću *The Ankara Developmental Screening Inventory (ADSI)*, autori su ustanovili da je dječak na razvojnoj razini od 13-15 mjeseci. Taj podatak ne govori nam ništa o odnosu socio-emocionalnog i kognitivnog funkcioniranja kod ovog djeteta te preostaje samo vjerovati autorima da se stvarno radi o komorbidnoj dijagnozi Apertovog sindroma i autizma.

Treći pronađeni izvor literature spominje dječaka koji je imao dvojnu dijagnozu Apertovog i Aspergerovog sindroma. Obilježja koja navode autori su prazan, zureći pogled, izostanak emocionalnih reakcija, sramežljivost i iritabilnost, teškoće u slijedenju uputa i loša koordinacija (Scroggins, Litchke i Liu, 2016).

Ako razmislimo o svemu što je prethodno napisano o Apertovom sindromu, jasno je da postoje dovoljno dobri razlozi da nas eventualne komunikacijske teškoće kod djece s ovim sindromom ne iznenade. Dismorfične crte lica mogu jako utjecati na djetetovo samopouzdanje i sliku o sebi te mogu biti kočnica u građenju odnosa s vršnjacima. Osim toga, učestale hospitalizacije zbog

operativnih zahvata i drugih zdravstvenih problema donekle smanjuju količinu i raznolikost socijalnih interakcija u periodu kada su one nužne za uredan daljnji socio-emocionalni razvoj. Hoće li se teškoće na kraju manifestirati ili neće, svakako ovisi i o brojnim drugim čimbenicima, krenuvši od inteligencije pa do poticaja okoline.

#### 8.4. Jezično-govorni razvoj kod Apertovog sindroma

Kod genetskih sindroma koji utječu na građu kraniofacijalnih struktura, uočljiv je trend povećane prevalencije oštećenja sluha. Tako je i s Apertovim sindromom kod kojeg se kongenitalno oštećenje sluha pojavljuje u 3-6% slučajeva, a više od 56% osoba s ovim sindromom prije 20. godine života razvije trajno konduktivno oštećenje sluha koje varira od blagog do umjerenog (Rajenderkumar, Bamiou i Sirimanna, 2005). U podlozi oštećenja sluha najčešće su disfunkcija Eustahijeve tube i rekurentne upale srednjeg uha, a kod Apertovog sindroma mogle bi biti prisutne i abnormalnosti u građi slušnih košćica (Shipster i sur., 2002.; Rajenderkumar i sur., 2005)

Oštećenje sluha i kognitivno zaostajanje dobar su razlog za pojavu jezičnih deficita, međutim kod Apertovog sindroma se jezični deficiti javljaju i onda kada neverbalni testovi inteligencije pokazuju uredan rezultat. U istraživanju Shipster i sur. (2002) provedenom na 10 djece s Apertovim sindromom, 80% djece demonstriralo je umjerene do teške deficite u jezičnoj proizvodnji. Jezično razumijevanje bilo je oštećeno kod 40% njihovih ispitanika, a kod 20% jezični razvoj tekao je uredno. Podsjetimo se da su sva djeca u tom istraživanju imala neverbalni IQ unutar granica normale što ukazuje da je kod većine sudionika ovog istraživanja prisutan očiti nesrazmjer između verbalnih i neverbalnih sposobnosti. Također, kod sve djece su se manifestirala fonološka odstupanja različitog tipa. Najčešće se radilo ispuštanju zadnjeg konsonanta, ozvučavanju bezvučnih glasova te prednjim distorzijama velarnih i palatoalveolarnih glasova. Artikulacijske pogreške bile su prisutne kod svih desetero djece što je i očekivano s obzirom na strukturalne abnormalnosti u području usne šupljine koje su uobičajene za ovaj sindrom. Sva djeca iz istraživanja Shipster i sur. (2002) imala su sniženu kvalitetu glasa u vidu smanjene glasnoće ili vlažnog i zadihanog prizvuka, a kod dvoje je čak bila prisutna i diplofonija.

Kada govorimo o glasu osoba s rascjepom nepca, bez obzira radi li se o sindromskom ili nesindromskom rascjepu, osnovno obilježje gotovo uvijek je hipernazalnost. Međutim kod

kraniosinostoza, kao što je Apertov sindrom, javlja se suprotno obilježje glasa, tj. hiponazalnost. Do hiponazalnosti dolazi zbog respiratornih opstrukcija i smanjenja orofaringealnog i nazofaringealnog prostora, a prisutna je bez obzira na rascjep nepca. (Bordbar i sur., 2012).

## 9. Treacher Collins

### 9.1. Klinička slika Treacher Collins sindroma

Treacher Collins genetski je poremećaj karakteriziran isključivo malformacijama na području glave i vrata. Često se naziva i mandibularna dizostoza, iako se ta kraniofacijalna malformacija ne pojavljuje isključivo kod ovog sindroma, nego i kod drugih poremećaja.

U skoro 60% slučajeva Treacher Collins sindrom nastaje *de novo* mutacijom, a u preostalim slučajevima nasljeđuje se autosomno dominantno (Thompson, Anderson i David, 2009). Mutacije se najčešće događaju na genu TCOF1, a mogu se dogoditi i na POLR1D i POLR1C (Vincent i sur., 2013). Fenokopiju ovog sindroma kod laboratorijskih životinja moguće je izazvati primjenom retinske kiseline, što znači da bi ona potencijalno mogla imati teratogeno djelovanje i kod čovjeka (Sadler, 2008).

Prevalencija sindroma iznosi oko 1 : 50 000 živorođene djece, a fetalna smrtnost prema istraživanju Thompson i sur. (2009) mogla bi biti oko 1:47.

Osobe s Treacher Collins sindromom imaju vrlo karakteristične crte lica uzrokovane hipoplazijom jagodičnih kostiju i mandibule te usmjerenošću palpebralnih fisura prema dolje (Slika 6.).

Hipoplazija jagodičnih kostiju javlja se u 81-94% slučajeva, a označava nedovoljno razvijene jagodične (zigomatske) kosti koje kod težih slučajeva sindroma mogu u potpunosti nedostajati i tada govorimo o aplaziji (Thompson i sur., 2009; Trainor, Dixon i Dixon, 2009). Ova malformacija tretira se kirurškim tretmanom najčešće u dobi od 5 do 7 godina.

Mandibularna hipoplazija označava nedovoljno razvijenu donju čeljusti koja se javlja u 78-89% slučajeva i uzrok je nastanku otvorenog zagriža s prednje strane zubala koji se negativno odražava na izgovor i žvakanje. Zbog hipoplazije mandibule i farinksa, nastaju opstrukcije dišnih putova



koje uzrokuju velike teškoće s disanjem i gutanjem pa je kod jednog dijela djece s Treacher Collins sindromom u prvim tjednima ili kasnije u životu potrebno izvršiti traheostomiju ili koristiti ventilacijsku masku s pozitivnim tlakom. Traheostoma kod većine ostaje prisutna sve dok se ne izvrši mandibularna distrakcija pomoću koje se, između ostalog, smanji i opstrukcija na razini baze jezika (kod granja nazofarinksa i hipofarinksa) (Asten, Akre i Persson, 2014). Kako bi se olakšala nutricija, može se uvesti nazogastrična sonda ili gastrostoma, ali samo u slučajevima kada je to nužno (Thompson i sur., 2009).

Palpebralne fisure usmjerene su prema dolje kod 89-100% osoba s Treacher Collins sindromom, a donji kapci su nerazvijeni kod 43-69% njih. Uz to se javljaju i anomalije suznih kanala koje mogu uzrokovati pretjerano suženje očiju, ptoza gornjeg očnog kapka, nedostatak trepavica na nerazvijenom donjem kapku te različiti stupnjevi oštećenja vida (Thompson i sur., 2009; Trainor i sur., 2009).

Još jedna izrazito učestala pojava kod Treacher Collins sindroma su malformacije vanjskog i srednjeg uha koje se javljaju kod 64-87% osoba (Thompson i sur., 2009). Uške su obično loše pozicionirane i nedovoljno razvijene što se može odraziti na prohodnost zvukovoda, a u nekim slučajevima prisutne su i anomalije slušnih košćica. Opseg deformiteta vanjskog uha i općenita težina kliničke slike sindroma u pozitivnoj su korelaciji s težinom oštećenja sluha (Thompson i sur., 2009; Asten i sur., 2014). Rekonstrukciji uški i zvukovoda obično se pristupa oko šeste godine života, a rezultati ne moraju uvijek biti sasvim zadovoljavajući kako po pitanju audiološkog, tako i po pitanju estetskog ishoda (Trainor i sur., 2009). Gotovo sve osobe s Treacher Collins sindromom imaju provedbeno oštećenje sluha, a nešto manji broj osoba pati od mješovitog tipa oštećenja (Vallino-Napoli, 2002; Thompson i sur., 2009; Trainor i sur., 2009; Asten i sur., 2014). Oštećenja uglavnom variraju od umjerenih do umjereno teških.

Od ostalih teškoća, mogu se izdvojiti i displazija i aplazija žlijezda slinovnica koje su prisutne kod ukupno 48% osoba s Treacher Collins sindromom, a za posljedicu imaju smanjenu proizvodnju sline (Østerhus i sur., 2012), što sekundarno može utjecati na gutanje i kvalitetu glasa.

U pregledanoj literaturi ne spominju se abnormalnosti u funkciji ostalih organskih sustava kao niti odstupanja u psihosocijalnom i motoričkom razvoju.



Slika 6. Treacher Collins sindrom. Preuzeto s: [https://www.plasticsurgery.theclinics.com/article/S0094-1298\(18\)30102-0/fulltext](https://www.plasticsurgery.theclinics.com/article/S0094-1298(18)30102-0/fulltext) (25.5.2022.)

Inteligencija osoba s Treacher Collins sindromom gotovo uvijek je uredna. Thompson i sur. (2009) su u svom uzorku od 46 ispitanika, pronašli 2 čiji je neverbalni kvocijent inteligencije bio niži od prosjeka. Vincent i sur. (2014) opisuju dvoje djece kod kojih su uz mandibulofacijalnu dizostozu bile prisutne i intelektualne teškoće. Na temelju niza genetskih testiranja i eksperimenata na miševima, autori su došli do zaključka da bi intelektualne teškoće kod Treacher Collins sindroma mogle biti uzrokovane delecijom gena CAMK2A ili EFTUD2 na 5q32 kromosomu.

Kao i uvijek, genetičko savjetovanje preporučuje se za sve parove kod kojih bi mogao postojati rizik za rođenje djeteta s Treacher Collins sindromom. Neka facijalna obilježja ovog poremećaja moguće je uočiti pomoću ultrazvuka, ali za potvrdu da se radi o Treacher Collins sindromu potrebno je napraviti genetsko testiranje. Pouzdanost genetskih testova je upitna s obzirom na to

da većina mutacija nastaje *de novo*. Osim toga, nije utvrđena veza genotip-fenotip pa i ako otkrijemo mutacije, ne možemo znati koliko će teška biti oštećenja (Trainor i sur., 2009).

## 9.2. Treacher Collins sindrom i orofacijalni rascjepi

Prema većini istraživanja, orofacijalni rascjepi javljaju su kod otprilike jedne trećine osoba s Treacher Collins sindromom (Thompson i sur., 2009; Trainor i sur., 2009; Asten i sur., 2014). No, Vallino-Napoli (2002) u uzorku od 30 osoba s Treacher Collins sindromom, pronašla je njih 18 s nekom vrstom rascjepa što nas dovodi do pojavnosti od čak 60%. Najčešće se pojavljuje otvoreni rascjep nepca, nešto rjeđe submukozni rascjep i uvula bifida, ali rascjep usne izrazito rijetko. Učestalost velofaringealne disfunkcije također je oko 30%, a većina osoba ima vrlo visoko tvrdo nepce (Vallino-Napoli, 2002; Thompson i sur., 2009; Asten i sur., 2014). Operacija rascjepa kod djece s Treacher Collins sindromom često se izvodi u nešto kasnijoj dobi nego što je uobičajeno. Razlog su problemi s dišnim putovima i komplikacije koje bi oni mogli izazvati. Zbog toga je prosječna dob za operaciju nepca u ovoj populaciji 25 mjeseci (Thompson i sur., 2009).

## 9.3. Komunikacijski razvoj kod Treacher Collins sindroma

Pretraživanje znanstvenih baza u pokušaju pronalaska opsežnijih informacija o komunikacijskom razvoju kod Treacher Collins sindromom nije dalo gotovo nikakve rezultate.

Pronađena je tek kratka objava s 25. kongresa europskih psihijatara da je primjena niskih doza kvetiapina (vrsta antipsihotika) pozitivno utjecala na ponašanje djeteta s Treacher Collins sindromom kod kojeg postoji sumnja na autizam. Informacije o djetetovom kognitivnom statusu niti simptomima koji ukazuju na autizam nisu navedene, a autori ističu kako Treacher Collins nije dijagnoza koja se inače povezuje s poremećajima iz spektra autizma te da također nisu nigdje u literaturi pronašli nijedan sličan slučaj.

Massi i sur. (2016) opisuju dječaka iz Brazila koji zbog teških kraniofacijalnih i respiratornih anomalija nije mogao govoriti, ali je pokazivao savršeno uredan komunikacijski obrazac. Dječak je vrlo rado stupao u interakciju ne samo s članovima obitelji, nego i s članovima logopedskog tima i drugim osobama iz svoje okoline, a nedostatak govora nadoknađivao je odgovarajućim

gestama, facijalnim ekspresijama i vokalizacijama, pokazujući na taj način da je njegovo jezično razumijevanje uredno.

Dakle, čini se da se komunikacijski razvoj kod djece s Treacher Collins sindromom uglavnom odvija uredno, u skladu s razvojnim miljokazima.

Eventualne probleme u interakciji s vršnjacima i ostatkom socijalne okoline možemo očekivati zbog dismorfčnih crta lica koje u vršnjacima mogu probuditi znatiželju, podsmijeh pa čak i strah. Takve reakcije mogle bi narušiti djetetovu sliku o sebi i potaknuti distanciranje od vršnjaka i izbjegavanje socijalnih interakcija. Kako se to ne bi dogodilo, važno je raditi na inkluziji i osnaživanju djeteta za nošenje s izazovima socijalnih odnosa. Arndt, Travis, Lefebvre, i Munro (1987). utvrdili su i da operativni zahvati koji pridonose poboljšanju fizičkog izgleda, izravno djeluju na poboljšanje samopouzdanja i adaptivnog funkcioniranja kod djece s Treacher Collins sindromom, pogotovo u prvoj godini poslije operativnog zahvata.

#### 9.4. Jezično-govorni razvoj kod Treacher Collins sindroma

Osim istraživanja o komunikacijskom razvoju, zanemarena su i istraživanja jezičnog razvoja kod djece s Treacher Collins sindromom.

Pretraživanje online baza ovaj put je donijelo studiju slučaja (Poorjavad, 2011) iz Irana koja opisuje osmogodišnju djevojčicu s Treacher Collins sindromom i obostranim umjerenim oštećenjem sluha. U njenom govoru su, uz hipernazalnost i artikulacijske pogreške, bili prisutni značajni morfosintaktički deficiti te čak 22 fonološka procesa čija je prisutnost u perzijskom jeziku prihvatljiva do treće godine života. Navedeni jezično-govorni deficiti, u kombinaciji s oštećenjem sluha i poremećajem pažnje i hiperaktivnosti, loše su se odražavali na djevojčičina akademska postignuća, a to je nešto što se uvijek želi izbjeći.

Na temelju literature koja se bavi Treacher Collins sindromom, može se zaključiti da su osobe s ovim poremećajem gotovo uvijek verbalne, ali preciznijih podataka o razvoju pojedinih jezičnih sastavnica kod ovih osoba nema. Možda to znači da se jezični razvoj, kao i komunikacijski i kognitivni, odvija uredno pa tu činjenicu nije ni potrebno naglašavati. Ipak, s obzirom na to da uz ovaj sindrom gotovo uvijek ide i oštećenje sluha, hipoteza da bi jezični razvoj mogao biti usporen

zbog oštećenja sluha nije nelogična. Istraživanja koja su se bavila oštećenjima sluha kod djece bez komorbiditeta, pokazala su da na njihovo usvajanje jezika mogu značajno ili manje značajno utjecati različiti faktori kao što su: dob u kojoj je postavljena dijagnoza i dodijeljeno slušno pomagalo, obrazovanje roditelja, izloženost znakovnom jeziku i simultanoj komunikaciji, itd. (Fitzpatrick, Crawford, Ni, i Durieux-Smith, 2011). Fitzpatrick i sur. (2011) utvrdili su da djeca s oštećenjem sluha, u dobi od četiri i pet godina, na svim jezičnim testovima postižu lošije rezultate nego njihovi vršnjaci urednog sluha, ali da su te razlike statistički značajne samo kod djece s teškom i dubokom nagluhošću. Prema tim podacima, djeca s Treacher Collins sindromom čije oštećenje sluha obično varira od umjerenog do umjereno teškog (Vallino-Napoli, 2002) ne bi trebala na testovima jezične procjene značajno odstupati od vršnjaka urednog razvoja. Ipak, da bi se ove pretpostavke potvrdile ili odbacile, potrebno je najprije provesti kvalitetno istraživanje.

Govor djece s Treacher Collinsom uglavnom je jako oštećen iz više razloga. Prvi razlog je mandibularna hipoplazija i otvoreni zagriz koji se s godinama pogoršava, a negativno utječe na artikulaciju alveolara, palatala, dentala, labiodentala i bilabijala. Čak 60% artikulacijskih pogrešaka uočenih kod djece s Treacher Collins sindromom posljedica je nepravilnog zagriža, stoga ne iznenađuje činjenica da su najčešća vrsta pogrešaka interdentalne distorzije (Vallino-Napoli, 2002). Nerazvijenost i loša pozicija mandibule uzrokuju abnormalno pozicioniranje jezika unutar usne šupljine i ograničavaju mu opseg pokreta što se također negativno odražava na artikulaciju. Vallino-Napoli (2002) uočila je u govoru djece s Treacher Collins sindromom i pogreške koje se ne mogu objasniti isključivo strukturalnim odstupanjima te ih je definirala kao artikulacijsko-fonološke pogreške. Njihova pojavnost se s godinama smanjuje, dok pojavnost artikulacijskih pogrešaka uzrokovanih strukturalnim odstupanjima, odnosno otvorenim zagrizom i velofaringealnom disfunkcijom raste.

Drugi problem je poremećena rezonancija koja se javlja kod 77% osoba s Treacher Collins sindromom, a uzrokovana je rascjepom nepca ili opstrukcijom dišnih putova (Vallino-Napoli, 2002). Hipernazalnost je pojava koje je prisutna uvijek kada je rascjep nepca praćen velofaringealnom disfunkcijom, a Asten i sur. (2014) izvijestili su da je bila prisutna kod čak 9 od ukupno 19 sudionika u njihovom istraživanju. S druge strane Vallino-Napoli (2002) izvještava da se u njezinom istraživanju hipernazalnost manifestirala kod samo 5 od ukupno 30 sudionika. Uzrok

ovako velikoj razlici mogao bi ležati u tome što je Vallino-Napoli kod velikog broja (40%) svojih sudionika dijagnosticirala tzv. prigušenu rezonancu (eng. *muffled resonance*) za koju sama navodi da po obilježjima interferira s hipernazalnošću, a nastaje zbog hipoplazije farinksa i lošeg položaja jezika unutar usne šupljine. Asten i sur. (2014) odbijaju koristiti izraz prigušena rezonanca uz obrazloženje da u kliničkoj praksi još uvijek nije jasno definirano što se smatra prigušenom rezonancom i kako se ona dijagnosticira. Kod 32% svojih ispitanika dijagnosticirali su tzv. miješanu nazalnost koja predstavlja kombinaciju između hipernazalnosti i hiponazalnosti. Polovica ispitanika kojima je dijagnosticirana miješana nazalnost imala je rascjep nepca. Hiponazalnost je kod Treacher Collins sindroma može se javiti zbog opstrukcije gornjih dišnih putova, a prevalencija joj je u oba istraživanja jednaka prevalenciji hipernazalnosti i iznosi 17% (Vallino-Napoli, 2002), odnosno 47% (Asten i sur., (2014)

Treći problem koji se može javiti u govoru djece s ovim sindromom je smanjena kvaliteta glasa. Karakteristike kojima se može opisati glas kod djece i odraslih s Treacher Collins sindromom su - promuklost, zadihanost, škripavost, reducirana vokalna fleksibilnost i sl. Smanjena kvaliteta glasa mogla bi biti povezana s ranije spomenutom suhoćom usne šupljine uzrokovanom hipoplazijom žlijezda slinovnica ili s pretjeranim mišićnim naprezanjem kojim se kompenziraju anomalije rezonantnih šupljina (Østerhus i sur., 2012; Asten i sur., 2014).

Navedeni artikulacijski i rezonancijski problemi mogu jako negativno utjecati na razumljivost govora, ali istraživanja ipak pokazuju da je kod odraslih osoba s Treacher Collins sindromom razumljivost sasvim uredna, dok kod djece i adolescenata varira (Asten i sur., 2014).

## 10. Dubowitz sindrom

### 10.1. Klinička slika Dubowitz sindroma

Dubowitz sindrom je izrazito rijedak genetski poremećaj kojemu još uvijek nije otkriven točan uzrok. Tsukahara i Opitz (1996) na temelju pregleda 141 zabilježenog slučaja nisu pronašli niti jedan konzistentan faktor (npr. teratogen iz okoliša, dob roditelja, komplikacije u trudnoći i pri porodu) koji bi se mogao smatrati odgovornim za pojavu ovog poremećaja. Citogenetičke analize

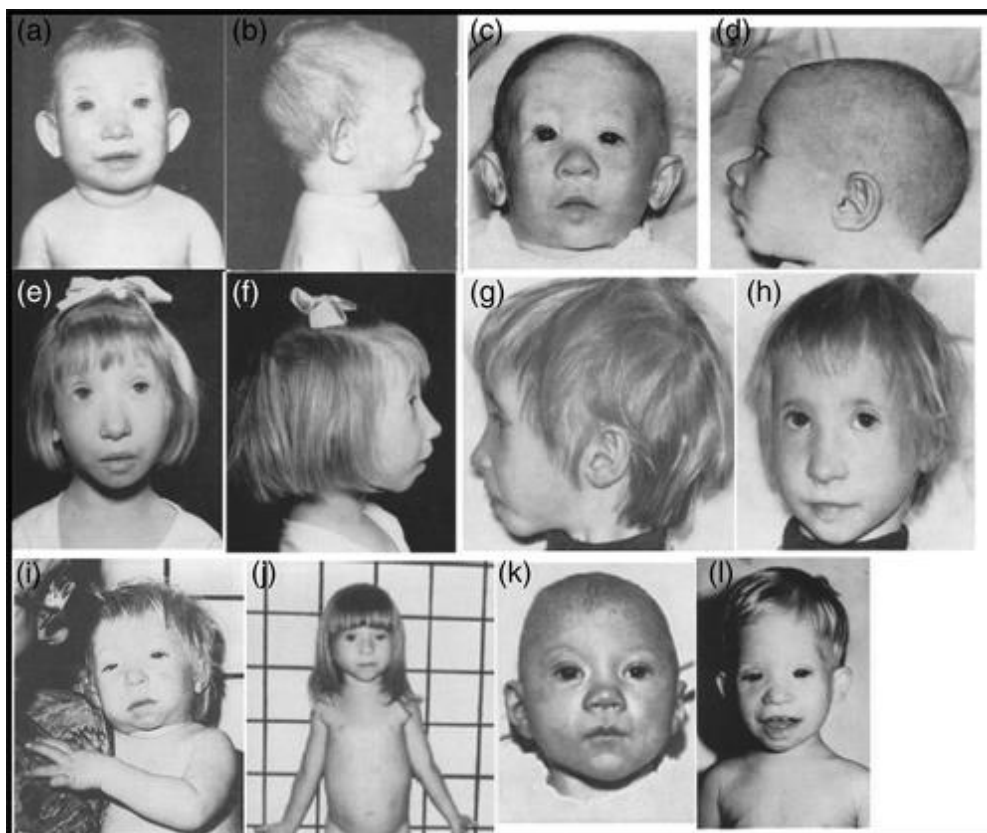
i laboratorijski nalazi također nisu dali odgovore. Victor Dubowitz je 1965. godine prvi opisao djevojčicu s ovim sindromom koji je kasnije po njemu i dobio ime. Od tada do danas u literaturi je opisano još manje od 200 slučajeva te nemamo točne podatke o prevalenciji niti o stopi smrtnosti ovog poremećaja.

Glavno obilježje Dubowitz sindroma je usporen prenatalni, ali i postnatalni rast koji je zabilježen u 86% slučajeva (Tsukahara i Opitz, 1996), a za posljedicu ima mikrocefaliju i značajno ispodprosječnu težinu i visinu oboljelih. Niskoj težini svakako doprinose i poremećaji hranjenja koji su kod ove populacije prilično česti, a obilježeni su uglavnom povraćanjem, regurgitacijom i sustavnim odbijanjem hrane.

Među najvažnija obilježja ubrajaju se i kožni problemi, naročito ekcem koji je zabilježen u preko 40% slučajeva (Tsukahara i Opitz, 1996).

Od ostalih teškoća, spominju se anomalije genitourinarnog sustava koje su češće zabilježene kod dječaka nego kod djevojčica te anomalije mišićno-skeletnog sustava kao što su usporeno koštano sazrijevanje, hiperekstenzibilnost zglobova, mišićna hipertonija i hipotonija te sindaktilija. Osobe s Dubowitz sindromom sklone su respiratornim infekcijama, kožnim alergijama i alergijama na hranu, a mogle bi imati i povećane predispozicije za razvoj malignih hematoloških bolesti. Iako dio respiratornih infekcija i alergija može biti povezan s anomalijama u građi lica, zbog ostalih teškoća koje su nabrojane postavlja se pitanje o imunodeficijenciji kao potencijalnoj karakteristici Dubowitz sindroma (Tsukahara i Opitz, 1996; Swartz i sur., 2003).

Vanjski izgled osoba s Dubowitz sindromom obilježen je već spomenutom mikrocefalijom koja se pojavljuje u oko 80% slučajeva (Swartz i sur., 2003). Kosa i obrve uglavnom su tanke i rijetke. Izgled očiju obilježen je blefarofimozom ili ptozom gornjeg kapka, a telekantus i hipertelorizam su također uobičajeni. Čelo je visoko, korijen nosa širok i ravan, a vršak naglašen i okrugao. Donji dio lica često obilježava mikrognatija, ravan usni filtrum i tanka gornja usna iza koje se može skrivati rascjep nepca. Uši su dispozionirane i često nedovoljno razvijene, a podaci o veličini variraju (Dubowitz, 1965; Tsukahara i Opitz, 1996; Swartz i sur., 2003; Slika 7.).



Slika 7. Dubowitz sindrom. Preuzeto s: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.c.31661> (25.5.2022.)

Mikrocefalija može imati negativne posljedice na psihomotorni razvoj. Tsukahara i Opitz (1996) navode da je u 72% osoba s Dubowitz sindromom prisutno psihomotorno zaostajanje, koje je uglavnom blago. Parrish i Wilroy (1980) izvještavaju da inteligencija kod djece s Dubowitz sindromom varira od uredne do teško oštećene te da dio djece koja imaju uredan IQ, svejedno pokazuje deficite u svakodnevnim vještinama, tzv. *self-help skills*. U njihovom malom uzorku (samo 10 ispitanika), kod 80% djece bili su prisutni deficiti u *self-help skills*, 70% pokazivalo je teškoće u finoj motorici, a 40-50% djece u pamćenju i rasuđivanju. Kod četvero (40%) uočeni su problemi u ponašanju koji se prvenstveno odnose na hiperaktivnost, smanjen opseg pažnje i impulzivnosti (Parrish i Wilroy, 1980). Tsukahara i Opitz (1996) također ističu hiperaktivnost kao najučestalije ponašajno obilježje, a navode još i sramežljivost, odbojnost prema gužvi, tvrdoglavost, agresiju itd.



## 10.2. Dubowitz sindrom i orofacijalni rascjepi

U sklopu kliničke slike Dubowitz sindroma mogu se javiti i orofacijalni rascjepi. Submukozi i otvoreni rascjepi nepca zastupljeni su podjednako, a pojavljuju se u otprilike 16% slučajeva. Visoko nepce nešto je učestalija pojava pa je zabilježena kod oko 21% osoba s Dubowitz sindromom. Uvula bifida uočena je kod 6% opisanih slučajeva, dok se izolirani rascjep usne ne spominje niti jednom (Tsukahara i Opitz; 1996). Podaci o učestalosti velofaringealne insuficijencije također nisu dostupni.

## 10.3. Komunikacijski razvoj kod Dubowitz sindroma

O komunikacijskim i jezično-govornom razvoju djece s Dubowitz sindromom ne zna se mnogo, što ne iznenađuje s obzirom na vrlo mali broj opisanih slučajeva.

Tsukahara i Opitz (1996) navode da se u samo jednom opisu slučaja (od ukupno 105 koliko su pregledali) spominju 'autistične tendencije' bez dodatnih objašnjenja. S druge strane, od 36 djece koju su sami prvi put opisali, nekoliko ih je pokazivalo fasciniranost ventilatorima i odjavnim špicama na televiziji, sklonost prema vibracijama i mekanim tkaninama, ponavljanje istih rečenica i stereotipnih pokreta (poskakivanje, uvijanje pramena kose među prstima). Neka od ovih ponašanja podsjećaju na obilježja poremećaja iz spektra autizma, ali su možda i posljedica sniženog kognitivnog funkcioniranja. Međutim iz članka to nije moguće jasno razlučiti.

U opisu koji je 1965. iznio Dubowitz, ne spominju se odstupanja u komunikaciji.

## 10.4. Jezično-govorni razvoj kod Dubowitz sindroma

Parrish i Wilroy (1980) kao najveće teškoće kod djece s Dubowitz sindromom istaknuli su deficite u receptivnom rječniku koji su utvrđeni kod 80% njihovih ispitanika. Rezultati na testovima jezične proizvodnje bili su nešto bolji, ali i dalje loši s obzirom na to da čak 60% djece oskudan ekspresivni rječnik. Ograničenje ove studije je mali uzorak (samo 10 ispitanika) i nekonzistentna primjena testova procjene. Naime, autori nisu kod sve djece primijenili iste testove, nego su odluku o testovima koje će koristiti donosili za svako dijete individualno, stoga i sami naglašavaju da ove podatke ipak treba tumačiti s dozom opreza.

Kod oko trećine djece s Dubowitz sindromom uočena je povišena frekvencija glasa, a glas se još opisuje i kao promukao, škripav i sličan mačjem plaču (Tsukahara i Opitz, 1996; Swartz i sur., 2003). Tsukahara i Opitz (1996) navode da su pronašli pet zapisa o hipernazalnosti, od toga su dva bila povezana s velofaringealnom disfunkcijom.

Informacija o artikulaciji nema, iako bi bilo prihvatljivo očekivati artikulacijska i rezonancijska odstupanja s obzirom na prisutnost intelektualnih teškoća, orofacijalnih rascjepa i mikrognatije kod dijela djece s Dubowitz sindromom.

## 11. Van der Woude sindrom

### 11.1. Klinička slika Van der Woude sindroma

Van der Woude je monogenetski poremećaj koji uzrokuje kraniofacijalne malformacije kod ljudi. Ime je dobio po Anni Van der Woude koja je prva dovela u vezu ranije opisivane fistule na donjoj usni s orofacijalnim rascjepima, tvrdeći da bi ova dva entiteta u kombinaciji mogla biti dio novog sindroma. Zaključila je da sindrom vjerojatno nastaje mutacijom jednog gena, da se prenosi autosomno dominantno te da bi mogao biti odgovoran za oko 0,5% svih orofacijalnih rascjepa (Van der Woude, 1954). Njezine pretpostavke kasnije su potvrđene - sindrom se nasljeđuje autosomno dominantno uz penetrantnost 80-100% što znači da su karakteristike do kojih dovodi genetska mutacija jako izražene i lako uočljive (Červenka, Gorlin i Anderson, 1967).

Nastaje mutacijom regulatornog faktora interferona 6 koji je odgovoran za koštani i kožni razvoj, a enkodira ga gen čiji se lokus nalazi na kromosomu 1q32-q41 (Kondo i sur., 2002).

Kako navode Rizos i Spyropoulos (2004) prevalencija u općoj populaciji varira od 1 : 40 000 do 1 : 100 000 živorođenih. Smatra se da se Van der Woude sindrom nalazi u podlozi oko 2% svih orofacijalnih rascjepa. Huang i sur. (2007) izračunali su da Van der Woude odgovoran za 0,49% ukupnog broja rascjepa na Tajvanu, ali navode da su iz svoje studije izostavili sve osobe s Van der Woude sindromom koje imaju samo usne fistule, bez orofacijalnog rascjepa te da u literaturi koju su pregledali postotak varira od 0,37% do 6%.

Glavno obilježje ovog sindroma su dakle fistule na donjoj usni (eng. lip pits) koje su prisutne u 70-100% slučajeva (Červenka i sur.,1967; Huang i sur., 2007), a mogu se pojaviti samostalno kao blagi oblik ovog sindroma, ili u kombinaciji s rascjepom usne i/ili nepca kod teže varijante sindroma.

Usne fistule stvaraju kanaliće duljine 1-25 milimetara unutar usne sluznice. Sa svojim kanalićima, fistule mogu sezati do 5-6 centimetara u dubinu, a pojavljuju se unilateralno ili bilateralno na donjoj usni te mogu biti simetrične ili asimetrične. Najčešći oblik su bilateralne fistule, postavljene simetrično s obzirom na medijalnu liniju usne. Mikrooblici usnih fistula mogu se manifestirati kao čvorići nalik bradavicama ili kao sitni, plitki otvori na površini usne. Usne fistule uglavnom su asimptomatska pojava, ali u pojedinim slučajevima se može iz otvora fistule javiti lučenje vodenastog sekreta nalik na slinu (Rizos i Spyropoulos, 2004).

Među najistaknutija obilježja Van der Woude sindroma ubrajaju se još orofacijalni rascjepi i hipodoncija gornje čeljusti. Anomalije ostalih organskih sustava pojavljuju se znatno rjeđe. U literaturi je zabilježeno nekoliko slučajeva s prirođenim srčanim greškama kao što je ventrikularni septalni defekt i genitourinarne anomalije poput kriptorhizma. Mogu se javiti ankiloglosija, singnatija, politelija te malformacije ruku i nogu u vidu nerazvijenih palčeva, krivih stopala ili sindaktilije (Červenka i sur.,1967; Rizos i Spyropoulos, 2004; Huang i sur., 2007; Nopoulos,Richman, Andreasen, Murray i Schutte, 2007).

Facijalna obilježja Van der Woude sindroma jako variraju, a osim usnih fistula i orofacijalnih rascjepa, mogu biti prisutni blefarofimoza, hipertelorizam ili protruzija uški (Rizos i Spyropoulos, 2004; Huang i sur., 2007), kao što se može vidjeti na Slici 8.



Slika 8. Usne fistule kod Van der Woude sindroma. Preuzeto s: <https://www.nature.com/scitable/content/van-der-woude-syndrome-6959/> (25.5.2022.)

Iako po pitanju pojavnosti Van der Woude sindroma nema razlika među spolovima, čini se da su one prisutne kada se radi o kognitivnim sposobnostima. Nopoulos i sur. (2007) utvrdili su da muškarci s Van der Woud sindromom imaju niži generalni IQ nego muškarci iz kontrolne skupine, bez teškoća. Najveći deficiti zabilježeni su na testovima koji su ispitivali verbalnu fluentnost i izvršne funkcije, dok su perceptivne sposobnosti kod ovih muškaraca bile čak iznadprosječne s obzirom na generalni IQ. S druge strane, žene s Van der Woud sindromom nisu zaostajale za ženama iz kontrolne skupine po pitanju generalnog IQ-a te su bile značajno bolje na testu verbalne fluentnosti nego muškarci s Van der Woud sindromom. Deficiti su bili prisutni samo na testu izvršnih funkcija. Generalni IQ unutar skupine s Van der Woude sindromom varirao je od 84 do 118 (Nopoulos i sur., 2007).

U pregledanoj literaturi nema podataka o morbiditetu ovog poremećaja, ali na temelju simptomatologije ne bi trebalo očekivati značajno višu stopu smrtnosti nego u općoj populaciji.

Prenatalna dijagnostika Van der Woude sindroma je moguća, ali podrazumijeva invazivna testiranja pomoću kojih se može utvrditi prisutnost mutacije, ali se ne može predvidjeti njezina ekspresija (Dommergues, Lemerrer, Couly, Delezoide i Dumez, 1995). Genetičko savjetovanje svakako se preporučuje za sve osobe čiji član obitelji ili oni sami imaju orofacijalni rascjep ili fistule na donjoj usni.

Također, preporučljivo je i detaljno pregledati usne svakog novorođenčeta s izoliranim rascjepom kako bi eventualne mikrovarijante usnih fistula bile pravovremeno uočene.

### 11.2. Van der Woude sindrom i orofacijalni rascjepi

Oko 36% osoba s Van der Woude sindromom ima neki oblik orofacijalnog rascjepa (Červenka i sur., 1967). Najčešće je to bilateralni rascjep usne i nepca koji je zabilježen u oko 52% slučajeva, a zatim unilateralni rascjep usne i nepca koji se javlja u 32% slučajeva (Huang i sur., 2007). Najrjeđe zabilježen je izolirani rascjep usne. Kondo i sur. (2002) navode da iako ovaj sindrom nastaje mutacijom jednog gena, ta mutacija uzrokuje barem tri različite varijante rascjepa unutar iste obitelji, što nije uobičajeno kod drugih sindroma niti kod izoliranih orofacijalnih rascjepa.

Orofacijalni rascjepi unutar Van der Woude sindroma teži su nego nesindromski orofacijalni rascjepi te češće za sobom vuku postoperativne komplikacije poput retruzije srednjeg lica, stvaranja palatalnih fistula i velofaringealne insuficijencije (Reardon, Brustowicz, Marrinan, Mulliken i Padwa, 2015). Jones i sur. (2010) utvrdili su da je 47% djece s Van der Woude sindromom iskusilo komplikacije vezane za zarastanje rane poslije palatoplastike, dok se isti problem javio kod 19% djece s nesindromskim rascjepima, što čini statistički značajnu razliku. Najčešća vrsta komplikacija bilo je stvaranje palatalne fistule što uzrokuje još jedan operativni zahvat tako da je prosječan broj operacija u skupini osoba s Van der Woude sindromom bio jednak 3, a u skupini s nesindromskim rascjepima iznosio je 2.8. Reardon i sur. (2015) također su uočili statistički značajno veći broj palatalnih fistula i sekundarnih operativnih zahvata kod osoba s Van der Woude sindromom. S druge strane, Kitchin i sur. (2019) navode da u njihovom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike u pojavi postoperativnih palatalnih fistula kod djece s Van der Woude sindromom i djece s nesindromskim rascjepima. Smatraju da se ove razlike u rezultatima mogu objasniti izvođenjem operacija od strane različitih kirurga koji koriste različite tehnike zatvaranja rascjepa.

### 11.3. Komunikacijski razvoj kod Van der Woude sindroma

Niti jedna rečenica iz pregledane literature ne sugerira da bi se unutar ovog sindroma mogla javiti odstupanja u komunikacijskom razvoju. Istini za volju, niti jedna ovih studija ni svih ostalih koje se mogu pronaći u online znanstvenim bazama nije bila usmjerena na istraživanje komunikacijskih sposobnosti kod djece ili odraslih s Van der Woude sindromom. Objašnjenje za to vjerojatno je da istraživači kod ove populacije nisu primijetili ništa što bi mogli smatrati neobičnim i vrijednim proučavanja.

### 11.4. Jezično-govorni razvoj kod Van der Woude sindroma

U već spomenutom istraživanju Nopoulos i sur. (2007), kod muških sudionika s Van der Woude sindromom uočen je sniženi verbalni IQ na razini skupine, no budući da je i generalni IQ kod ovih ispitanika bio nešto niži, ne može se spekulirati o posebnim jezičnim teškoćama.

Denion, Capon, Martinot, i Pellerin (2002) opisuju slučaj dječaka s Van der Woude sindromom za kojeg bi se moglo reći da je *late bloomer*. Prema tvrdnjama autora, dječak je u dobi od 2 godine koristio samo 10 riječi, ali je uz pomoć logopedске terapije uspio dostići vršnjake. Jedini problem predstavljala je hipernazalnost koja je riješena kirurškim zahvatom u dobi od 10 godina. Glass, Stewart i Miles (1979) također spominju problem hipernazalnosti kod Van der Woude sindroma navodeći primjer 20-ogodišnje djevojke kod koje je hipernazalnost bila toliko jaka da je govor činila nerazumljivim što je imalo negativan efekt na psihičko stanje djevojke.

Kitchin i sur. (2019) objavili su retrospektivnu studiju u kojoj su uspoređivali djecu s Van der Woude sindromom i njihove vršnjake s nesindromskim rascjepima. Oko 83% četverogodišnjaka s Van der Woude sindromom i 76% četverogodišnjaka s nesindromskim oblikom rascjepa, pokazivalo je deficite u domeni jezika, glasa, rezonancije i razumljivosti. Razlika između ove dvije skupine bila je statistički značajna samo u domeni razumljivosti. Šest godina kasnije, sva djeca s Van der Woude sindromom i dalje su bila uključena u logopedsku terapiju, dok je više od 40% djece s nesindromskim rascjepima završilo tretman. Razlozi za ostanak u terapiji nisu bili vezani za glas, fluentnost govora ili jezične sposobnosti, nego isključivo za probleme s razumljivošću i

rezonancijom. Ovi problemi očekivani su s obzirom na prirodu kraniofacijalnih malformacija koje se javljaju u sklopu Van der Woude sindroma.

Iako se u pregledanoj literaturi oštećenja sluha ne spominju, osim kod Kantaputra, Sumitsawan, Schutte i Tochareontanaphol (2002) koji navode primjer senzoneuralnog oštećenja sluha kod oca i sina s Van der Woude sindromom, preporučljivo je imati na umu da je konduktivno oštećenje sluha učestala popratna pojava kod rascjepa nepca te u skladu s tim planirati redovite audiološke preglede.

## 12. Zaključak

Komunikacijski i jezično-govorni razvoj kod djece sa sindromskim rascjepima nepca još uvijek je nedovoljno istraženo područje. Prvi razlog nedovoljne istraženosti zasigurno je niska pojavnost ovih genetskih poremećaja zbog čega je teško formirati respektabilan uzorak ispitanika i dobiti pouzdane rezultate. Drugi razlog mogla bi biti zaokupljenost ostalim organskim anomalijama i razvojnim teškoćama zbog kojih govor, a još više jezik i komunikacija, padaju u drugi plan – posebice ako odstupanja nisu uočljiva na prvi pogled. Na temelju iznesenih podataka, čini se da upravo te pridružene teškoće imaju snažniji utjecaj na komunikacijski i jezično-govorni razvoj nego orofacijalni rascjepi koji se uspješno rješavaju kirurškim zahvatom u ranom djetinjstvu. Iz tog razloga moramo težiti što ranijem prepoznavanju i dijagnosticiranju pridruženih teškoća kao što su oštećenja sluha, intelektualne teškoće, poremećaji iz spektra autizma, poremećaj pažnje i hiperaktivnost, anksioznost, itd. Otkrivanje ovih komorbiditeta nema za svrhu etiketiranje djeteta ili pojačavanje roditeljske zabrinutosti, nego baš naprotiv – ono će pomoći nama da pomognemo djetetu i roditeljima. Kako bismo mogli odabrati najprikladnije terapijske postupke i pomoću njih ostvariti optimalne rezultate, moramo biti svjesni svih djetetovih teškoća. Ali, i jakih strana! Kada se radi o ovako složenim poremećajima kao što su genetski sindromi koji sa sobom donose tjelesne, kognitivne i socio-emocionalne devijacije, jasno je da terapijski plan ne može biti prepušten jednoj osobi, nego zahtijeva koordiniranu suradnju multidisciplinarnog tima stručnjaka. Budući da se u današnje vrijeme dobar dio genetskih sindroma može otkriti prenatalno pomoću ultrazvučnih pregleda i genetskih testiranja, suradnja stručnjaka trebala bi već tada polagano započeti kako bi

roditelje pripremili za barem dio izazova koje sa sobom donosi rođenje djeteta s teškoćama. Uključivanje obitelji u ranu intervenciju u ovakvim je slučajevima imperativ. Iako je u toj ranoj dobi dijete premlado za direktnu logopedsku terapiju, podrška i savjeti koje logoped i ostali stručnjaci mogu pružiti roditeljima, za njih su vjerojatno od neprocjenjive važnosti. Osnaživanjem i educiranjem roditelja zapravo postavljamo čvrste temelje za kasniju direktnu terapiju u kojoj moramo, uz korištenje znanstveno utemeljenih pristupa (eng. *evidence based practice*), nastaviti osluškivati i potrebe djeteta i obitelji. Jedino kroz terapiju koja je započela rano, koja je utemeljena na znanstvenim činjenicama i usmjerena na individualne potrebe djeteta, možemo minimalizirati negativan utjecaj genetskih sindroma i ostalih razvojnih poremećaja na komunikacijski i jezično-govorni razvoj djeteta te mu pomoći da iskoristi sve svoje potencijale.

### 13.Literatura

Allam, K. A., Wan, D. C., Khwanngern, K., Kawamoto, H. K., Tanna, N., Perry, A., Bradley, J. P. (2011). Treatment of Apert Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 127(4), 1601–1611.

American Speech-Language-Hearing Association (ASHA). *Cleft lip and palate*. Preuzeto s: [https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/cleft-lip-and-palate/#collapse\\_2](https://www.asha.org/practice-portal/clinical-topics/cleft-lip-and-palate/#collapse_2) (20.4.2022.)

Arndt, E. M., Travis, F., Lefebvre, A., Munro, I. R. (1987). Psychosocial adjustment of 20 patients with Treacher Collins syndrome before and after reconstructive surgery. *British Journal of Plastic Surgery*, 40(6), 605–609.

Asten, P., Akre, H., Persson, C. (2014). Associations between speech features and phenotypic severity in Treacher Collins syndrome. *BMC medical genetics*, 15.

Avagliano, L., Parenti, I., Grazioli, P., Di Fede, E., Parodi, C., Mariani, M., ... Massa, V. (2019). Chromatinopathies: a focus on Cornelia de Lange Syndrome. *Clinical Genetics*, 97, 3–11.

Barišić, I., Tokić, V., Loane, M., Bianchi, F., Calzolari, E., ... Garne, E. (2008). Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *American Journal of Medical Genetics*, 146A(1), 51–59.

Basile, E., Villa, L., Selicorni, A., Molteni, M. (2007). The behavioural phenotype of Cornelia de Lange Syndrome: a study of 56 individuals. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(9), 671–681.



- Baylis, A. L., Munson, B., Moller, K. T. (2008). Factors affecting articulation skills in children with velocardiofacial syndrome and children with cleft palate or velopharyngeal dysfunction: a preliminary report. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 45(2), 193–207.
- Baylis, A. L., Watson, P. J., Moller, K. T. (2009). Structural and functional causes of hypernasality in velocardiofacial syndrome. A pilot study. *Folia phoniatrica et logopaedica*, 61(2), 93–96.
- Baylis, A. L., Shriberg, L. D. (2019). Estimates of the Prevalence of Speech and Motor Speech Disorders in Youth With 22q11.2 Deletion Syndrome. *American journal of speech-language pathology*, 28(1), 53–82.
- Berney, T. P., Ireland, M., Burn, J. (1999). Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 81(4), 333–336.
- Bhuiyan, Z. A., Klein, M., Hammond, P., van Haeringen, A., Mannens, M. M., Van Berckelaer-Onnes, I., Hennekam, R.C. (2006) Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia De Lange syndrome: the Dutch experience. *Journal of Medical Genetics*, 43(7), 568-575.
- Bordbar, P., Blumenow, W., Duncan, C., Richardson, D. (2012). Resonance and Speech Articulation After Midface Advancement in Craniofacial Dysostosis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 23(2), 100–103.
- Boyle, M. I., Jespersgaard, C., Brøndum-Nielsen, K., Bisgaard, A.-M., Tümer, Z. (2014). Cornelia de Lange syndrome. *Clinical Genetics*, 88(1), 1–12.
- Cengiz, Y., Ergoren, M. (2018) The Association between Apert Syndrome and Autistic Spectrum Disorder in a Patient of Cypriot Heritage. *Cyprus Journal of Medical Sciences*, 2, 76-78.
- Chapman, K., L. (1993). Phonologic Processes in Children with Cleft Palate. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 30(1), 64–72.
- Chapman, K., L., Hardin-Jones, M., Schulte, J., Halter, K., A. (2001). Vocal Development of 9-Month-Old Babies With Cleft Palate. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 44(6), 1268-1283.
- Cohen, M., M. (1978). Syndromes with Cleft Lip and Clef Palate. *Cleft Palate Journal*, 15, 306-325.

Cohen, M. M., Kreiborg, S., Lammer, E. J., Cordero, J. F., Mastroiacovo, P., Erickson, J. D., ... Martínez-Frías, M. L. (1992). Birth prevalence study of the apert syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 42(5), 655–659.

Cohen, M. M., Kreiborg, S. (1993). An updated pediatric perspective on the Apert syndrome. *American journal of diseases of children*, 147(9), 989-993.

Červenka, J., Gorlin, R., J., Anderson, V., E. (1967). The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and/or palate. Genetic considerations. *American journal of human genetics*, 19, 416–432.

Denion, E., Capon, N., Martinot, V., Pellerin, P. (2002). Neonatal permanent jaw constriction because of oral synechiae and Pierre Robin sequence in a child with van der Woude syndrome. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 39(1), 115–119.

Dommergues, M., Lemerrer, M., Couly, G., Delezoide, A. L., Dumez, Y. (1995). Prenatal diagnosis of cleft lip at 11 menstrual weeks using embryoscopy in the Van der Woude syndrome. *Prenatal Diagnosis*, 15(4), 378–381.

Dubowitz V. (1965). Familial Low Birthweight Dwarfism with an Unusual Facies and a Skin Eruption. *Journal of medical genetics*, 2(1), 12–17.

Dyce, O., McDonald-McGinn, D., Kirschner, R. E., Zackai, E., Young, K., Jacobs, I. N. (2002). Otolaryngologic manifestations of the 22q11.2 deletion syndrome. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery*, 128(12), 1408–1412.

Estrem, T., Broen, P. A. (1989). Early Speech Production of Children with Cleft Palate. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 32(1), 12 - 23.

Fearon, J. A., Podner, C. (2013). Apert Syndrome. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 131(1), 132–142.

Fine, S. E., Weissman, A., Gerdes, M., Pinto-Martin, J., Zackai, E. H., McDonald-McGinn, D. M., Emanuel, B. S. (2005). Autism spectrum disorders and symptoms in children with molecularly confirmed 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(4), 461–470.

Fitzpatrick, E. M., Crawford, L., Ni, A., Durieux-Smith, A. (2011). A descriptive analysis of language and speech skills in 4- to 5-yr-old children with hearing loss. *Ear and hearing*, 32(5), 605–616.

Flynn, T., Möller, C., Jönsson, R., Lohmander, A. (2009). The high prevalence of otitis media with effusion in children with cleft lip and palate as compared to children without clefts. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 73(10), 1441–1446.

Glass, L., Stewart, R. E., Miles, J. (1979). The speech-language pathologist's role in understanding the genetics of Van der Woude syndrome. *The Journal of speech and hearing disorders*, 44(4), 472–478.

Goodban, M. T. (1993). Survey of speech and language skills with prognostic indicators in 116 patients with Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 47(7), 1059–1063.

Grand K., Levitt Katz L. E., Crowley T. B., Moss E., Lessig M., Bamba V., Lord K., Zackai E. H., Emanuel B. S., Valverde K., McDonald-McGinn D. M. (2018) The impact of hypocalcemia on full scale IQ in patients with 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 176(10), 2167-2171.

Hanieh, A., David, D. J. (1993). Apert's syndrome. *Child's Nervous System*, 9(5), 289–291.

Harris, M., Barrett, M., Jones, D., Brookes, S. (1988). Linguistic input and early word meaning. *Journal of Child Language*, 15, 77 – 94.

Hoff, E. (2014). *Language Development, 5th Edition*. Singapore: Wadsworth.

Hrvatski jezični portal. [Definicija pojma sindrom]. Preuzeto s: [https://hjp.znanje.hr/index.php?show=search\\_by\\_id&id=d19jUBg%3D&keyword=sindrom](https://hjp.znanje.hr/index.php?show=search_by_id&id=d19jUBg%3D&keyword=sindrom) (24.5.2022.)

Hržica, G., Peretić, M. (2015): Što je jezik? U Kuvač Kraljević, J. (ur.): *Priručnik za prepoznavanje i obrazovanje djece s jezičnim teškoćama (str 9-23)*. Zagreb: Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Huang, J., J., Hou, J., W., Tan, Y., C., Chen, K., T., Lo, L., J., Chen, Y., R. (2007). Van der Woude syndrome: clinical presentation in 64 patients. *The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association*, 44(6), 649–652.

Huber, R.,S., Houlihan, D., Filter, K. (2011) Dubowitz syndrome: a review and implications for cognitive, behavioral, and psychological features. *Journal of clinical medicine research*, 3(4), 147-55.

Huljev Frković, S. (2015). Rascjepi usne i nepca s aspekta genetičara. *Pediatrica Croatica*, 59, 95-98.

Ibrahimi, O. A., Chiu, E. S., McCarthy, J. G., Mohammadi, M. (2005) Understanding the molecular basis of Apert syndrome. *Plastic and reconstructive surgery*, 115(1), 264-70.

IPDTC Working Group (2011). Prevalence at birth of cleft lip with or without cleft palate: data from the International Perinatal Database of Typical Oral Clefts (IPDTC). *The Cleft palate-craniofacial journal*, 48(1), 66-81.

Jagomägi, T. (2012). *A study of the genetic etiology of nonsyndromic cleft lip and palate*. Doktorska disertacija. Tartu: Department of Stomatology, University of Tartu, Estonia.

Jones, J., L., Canady, J., W., Brookes, J., T., Wehby, G., L., L'Heureux, J., Schutte, B., C., Murray, J. C., Dunnwald, M. (2010). Wound complications after cleft repair in children with Van der Woude syndrome. *The Journal of craniofacial surgery*, 21(5), 1350–1353.

Kantaputra, P. N., Sumitsawan, Y., Schutte, B. C., Tocharontanaphol, C. (2002). Van der Woude syndrome with sensorineural hearing loss, large craniofacial sinuses, dental pulp stones, and minor limb anomalies: report of a four-generation Thai family. *American journal of medical genetics*, 108(4), 275–280.

Kitchin, S., Grames, L., Naidoo, S., D., Skolnick, G., Schoenborn, A., Snyder-Warwick, A., Patel, K. (2019). Surgical, Speech, and Audiologic Outcomes in Patients With Orofacial Cleft and Van der Woude Syndrome. *The Journal of craniofacial surgery*, 30(5), 1484–1487.

Kline, A. D., Grados, M., Sponseller, P., Levy, H.P., Blagowidow, .N, Schoedel, C., Rampolla, J., Clemens, D. K., Krantz, I., Kimball, A., Pichard, C., Tuchman, D. (2007) Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 145C, 248–260.

Kondo, S., Schutte, B., C., Richardson, R., J., Bjork, B., C., Knight, A., S., Watanabe, Y., Howard, E., de Lima, R., L., Daack-Hirsch, S., Sander, A., McDonald-McGinn, D., M., Zackai, E., H., Lammer, E., J., Aylsworth, A., S., Ardinger, H., H., Lidral, A., C., Pober, B., R., Moreno, L., Arcos-Burgos, M., Valencia, C., ... Murray, J., C. (2002). Mutations in IRF6 cause Van der Woude and popliteal pterygium syndromes. *Nature genetics*, 32(2), 285–289.

Loos, E., Verhaert, N., Willaert, A., Devriendt, K., Swillen, A., Hermans, R., Op de Beeck, K., Hens, G. (2016). Malformations of the middle and inner ear on CT imaging in 22q11 deletion syndrome. *American journal of medical genetics. Part A*, 170(11), 2975–2983.

- Ljubešić, M., Ceganec, M. (2012) Rana komunikacija: u čemu je tajna? *Logopedija*, 3, 35-45.
- Maldini, J. (2017): *Pojavnost artikulacijskih i fonoloških teškoća u djece srednje i starije predškolske dobi*. Diplomski rad. Zagreb: Edukacijsko-rehabilitacijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
- Marchisio, P., Selicorni, A., Pignataro, L., Milani, D., Baggi, E., Lambertini, L., ... Principi, N. (2008). Otitis media with effusion and hearing loss in children with Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 146A(4), 426–432.
- Massi, G., França, D. R., Santos, R. S., Ribas, A., Fonseca, V. D., Guarinello, A. C., Ziesemer, N. (2016). Speech language pathology findings in a Treacher Collins syndrome patient. *The international tinnitus journal*, 20(1), 31–35.
- McDonald-McGinn, D. M., Tonnesen, M. K., Laufer-Cahana, A., Finucane, B., Driscoll, D. A., Emanuel, B. S., Zackai, E. H. (2001). Phenotype of the 22q11.2 deletion in individuals identified through an affected relative: Cast a wide FISHing net! *Genetics in Medicine*, 3(1), 23–29.
- McDonald-McGinn, D. M., Sullivan, K. E., Marino, B., Philip, N., Swillen, A., Vorstman, J. A., Zackai, E. H., Emanuel, B. S., Vermeesch, J. R., Morrow, B. E., Scambler, P. J., Bassett, A. S. (2015). 22q11.2 deletion syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 1.
- McElhinney D. B., McDonald-McGinn D., Zackai E. H., Goldmuntz E. (2001). Cardiovascular anomalies in patients diagnosed with a chromosome 22q11 deletion beyond 6 months of age. *Pediatrics*, 108(6).
- Moore, M. V. (1970). Speech, hearing, and language in de Lange syndrome. *Journal of Speech and Hearing Disorders*, 35(1), 66-69.
- Morey-Canellas, J., Sivagamasundari, U., Barton, H. (2003). A case of autism in a child with Apert's syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 12(2), 100–102.
- Moss, J. F., Oliver, C., Berg, K., Kaur, G., Jephcott, L., Cornish, K. (2008). Prevalence of Autism Spectrum Phenomenology in Cornelia de Lange and Cri du Chat Syndromes. *American Journal on Mental Retardation*, 113(4), 278-291.
- Nagarajan, R., Savitha, V., Subramaniyan, B. (2009). Communication disorders in individuals with cleft lip and palate: An overview. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 42(3), 137 - 143.

Niklasson, L., Rasmussen, P., Oskarsdóttir, S., Gillberg, C. (2001). Neuropsychiatric disorders in the 22q11 deletion syndrome. *Genetics in medicine*, 3(1), 79–84.

Nopoulos, P., Richman, L., Andreasen, N., Murray, J., C., Schutte, B. (2007). Cognitive dysfunction in adults with Van der Woude syndrome. *Genetics in medicine*, 9(4), 213–218.

Oliver, C., Arron, K., Sloneem, J., Hall, S. (2008). Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: case–control study. *British Journal of Psychiatry*, 193(6), 466–470.

Oller, D., K., Eilers, R., E. (1988). The Role of Audition in Infant Babbling. *Child Development*, 59(2), 441–449.

Østerhus, I. N., Skogedal, N., Akre, H., Johnsen, U. L.-H., Nordgarden, H., Åsten, P. (2012). Salivary gland pathology as a new finding in Treacher Collins syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 158A(6), 1320–1325.

Parrish, J. M., Wilroy, R. S., Jr (1980). The Dubowitz syndrome: the psychological status of ten cases at follow-up. *American journal of medical genetics*, 6(1), 3–8.

Persson, C., Niklasson, L., Oskarsdóttir, S., Johansson, S., Jönsson, R., Söderpalm, E. (2006). Language skills in 5-8-year-old children with 22q11 deletion syndrome. *International journal of language & communication disorders*, 41(3), 313–333.

Peterson, S.J., Pruzansky, S. (1974) Palatal anomalies in the syndromes of Apert and Crouzon. *The Cleft palate journal*, 11, 394-403.

Poorjavad, M. (2011). Case Report: interaction between syndromic and non-syndromic factors affecting speech and language development in Treacher-Collins syndrome. *Auditory and Vestibular Research*, 20, 134-140.

Rajenderkumar, D., Bamiou, D., Sirimanna, T. (2005). Management of hearing loss in Apert syndrome. *The Journal of Laryngology & Otology*, 119(5), 385-390.

Reardon, J., B., Brustowicz, K., A., Marrinan, E., M., Mulliken, J., B., Padwa, B., L. (2015). Anatomic Severity, Midfacial Growth, and Speech Outcomes in Van der Woude/Popliteal Pterygium Syndromes Compared to Nonsyndromic Cleft Lip/Palate. *The Cleft palate-craniofacial journal*, 52(6), 676–681.

Renier, D., Arnaud, E., Cinalli, G., Sebag, G., Zerah, M., Marchac, D. (1996). Prognosis for mental function in Apert's syndrome. *Journal of Neurosurgery*, 85(1), 66–72.

- Repetto, G. M., Guzmán, M. L., Delgado, I., Loyola, H., Palomares, M., Lay-Son, G., Vial, C., Benavides, F., Espinoza, K., Alvarez, P. (2014). Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: a retrospective cohort study. *BMJ open*, 4(11).
- Rizos, M., Spyropoulos, M., N. (2004). Van der Woude syndrome: a review. Cardinal signs, epidemiology, associated features, differential diagnosis, expressivity, genetic counselling and treatment. *European journal of orthodontics*, 26(1), 17–24.
- Sadler, T. W. (2008). *Langmanova medicinska embriologija - deseto izdanje*. Zagreb: Školska knjiga.
- Scherer, N. J., Boyce, S., Martin, G. (2013). Pre-linguistic children with cleft palate: Growth of gesture, vocalization, and word use. *International Journal of Speech-Language Pathology*, 15(6), 586–592.
- Scherer, N. J., Oravkinova, Z., McBee, M. T. (2013). Longitudinal comparison of early speech and language milestones in children with cleft palate: A comparison of US and Slovak children. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 27(6-7), 404–418.
- Scroggins, M. L., Litchke, L. G., Liu, T. (2016) Effects of multisensory yoga on behavior in a male child with Apert and Asperger syndrome. *International Journal of Yoga*, 9, 81-84.
- Sharp, H. M., Hillenbrand, K. (2008). Speech and Language Development and Disorders in Children. *Pediatric Clinics of North America*, 55(5), 1159–1173.
- Shipster, C., Hearst, D., Dockrell, J.E., Kilby, E., Hayward, R. (2002) Speech and language skills and cognitive functioning in children with Apert syndrome: a pilot study. *International journal of language & communication disorders*, 37(3), 325-343.
- Solot, C. B., Gerdes, M., Kirschner, R. E., McDonald-McGinn, D. M., Moss, E., Woodin, M., Aleman, D., Zackai, E. H., Wang, P. P. (2001). Communication issues in 22q11.2 deletion syndrome: children at risk. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 3(1), 67–71.
- Solot, C. B., Sell, D., Mayne, A., Baylis, A. L., Persson, C., Jackson, O., McDonald-McGinn, D. M. (2019). Speech-Language Disorders in 22q11.2 Deletion Syndrome: Best Practices for Diagnosis and Management. *American journal of speech-language pathology*, 28(3), 984–999.

- Srivastava, S., Landy-Schmitt, C., Clark, B., Kline, A. D., Specht, M., Grados, M. A. (2014). Autism traits in children and adolescents with Cornelia de Lange syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 164(6), 1400–1410.
- Swartz, K., R., Resnick, D., Iskandar, B., J., Wargowski, D., Brockmeyer, D., Opitz, J. (2003). Craniocervical anomalies in Dubowitz syndrome. Three cases and a literature review. *Pediatric neurosurgery*, 38(5), 238–243
- Thompson, J. T., Anderson, P. J., David, D. J. (2009). Treacher Collins Syndrome. *Journal of Craniofacial Surgery*, 20(6), 2028–2035.
- Trainor, P. A., Dixon, J., Dixon, M. J. (2009). Treacher Collins syndrome: etiology, pathogenesis and prevention. *European Journal of Human Genetics*, 17(3), 275–283.
- Tsukahara, M., Opitz, J. M. (1996). Dubowitz syndrome: Review of 141 cases including 36 previously unreported patients. *American Journal of Medical Genetics*, 63(1), 277–289.
- Unolt M., Versacci P., Anaclerio S., Lambiase C., Calcagni G., Trezzi M., Carotti A., Crowley T. B., Zackai E. H., Goldmuntz E., Gaynor J. W., Digilio M. C., McDonald-McGinn D. M., Marino B. (2018) Congenital heart diseases and cardiovascular abnormalities in 22q11.2 deletion syndrome: From well-established knowledge to new frontiers. *American Journal of Medical Genetics*, 176(10), 2087-2098.
- Vallino-Napoli, L. D. (2002). A Profile of the Features and Speech in Patients with Mandibulofacial Dysostosis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 39(6), 623–634.
- Van der Woude, A. (1954). Fistula labii inferioris congenita and its association with cleft lip and palate. *American journal of human genetics*, 6(2), 244–256.
- Verheij, E., Derks, L., Stegeman, I., Thomeer, H. (2017). Prevalence of hearing loss and clinical otologic manifestations in patients with 22q11.2 deletion syndrome: A literature review. *Clinical otolaryngology*, 42(6), 1319–1328.
- Vincent, M., Collet, C., Verloes, A., Lambert, L., Herlin, C., Blanchet, C., Sanchez, E., Drunat, S., Vigneron, J., Laplanche, J. L., Puechberty, J., Sarda, P., Geneviève, D. (2014). Large deletions encompassing the TCOF1 and CAMK2A genes are responsible for Treacher Collins syndrome with intellectual disability. *European journal of human genetics*, 22(1), 52–56.
- Vuletić, D. (1987). *Govorni poremećaji - izgovor*. Zagreb: Školska knjiga.