

People with Intellectual Disability: What do we know about Adulthood and Life

?Expectancy

אנשים עם מוגבלות שכלית: מה אנחנו יודעים על זקנה ותוחלת חיים? – סיכום מאמר

A. M. W. Coppus

המאמר סוכם ותורגם על ידי מכלול: יח' המחקר והערכה של קרן שלם באישורה של מחברת המאמר

אוקטובר 2016

מבוא

תוחלת החיים של אנשים עם מוגבלות שכלית התפתחותית (מש"ה) עולה באופן מתמיד, אך היא עדיין נמוכה מזו של האוכלוסייה כללית. יחד עם זאת, המחקר עד כה בתחום הינו מוגבל, היות וחלק מהמחקרים מתייחסים רק לאנשים עם מש"ה החיים במוסדות, חלק אינם כוללים אנשים עם מש"ה קלה או קלה-בינונית, וכן מרבית המחקרים מבוצעים באירופה, ארצות הברית וקנדה, בנוסף למספר מחקרים שבוצעות באוסטרליה, ניוזילנד, סין, טאיוון וישראל (Scheepers, 2005).

סקירות ספרות קודמות מדווחות על אחוזים גבוהים של תחלואה ותמותה בקרב מבוגרים עם מש"ה, בנוסף למגוון מחלות בלתי מאובחנות (Haveman et al., 2011). חלק מהמחקרים טוענים כי דפוסי התמותה של אנשים עם מש"ה אינם שונים מאלו של האוכלוסייה הכללית (Day and Jancar, 1994; Janicki et al., 1999, 2002), אך הם מראים נטייה רבה יותר בבגרות להשמנת יתר ובריאות גופנית מופחתת יחסית לאוכלוסייה הכללית (Rimmer et al., 1993; Graham and Reid, 2000; Carmeli et al., 2003; Hilgenkamp et al., 2012) וכן התפתחות מחלות נוספות.

אוכלוסיית המבוגרים עם מש"ה הינה הטרוגנית מאוד וניתנת לחלוקה לתת-קבוצות מעבר לרקע המשותף של התפתחות אבנורמלית או מעוכבת בילדות. לקבוצות מסוימות של אנשים עם מש"ה ישנם דפוסי הזדקנות ייחודיים, למשל אנשים עם תסמונת דאון מזדקנים מוקדם יותר ונמצאים בסיכון מוגבר לשיטיון (Coppus et al., 2006). מטרת סקירת הספרות הינה לבדוק מה ידוע לגבי זקנה ותוחלת חיים של אחת עשר התסמונות השכיחות ביותר של מוגבלות שכלית.

שיטה

בוצע חיפוש במאגר הנתונים PUBMED עם מילות החיפוש: בגרות, אפידמיולוגיה, תוחלת חיים, מוגבלות שכלית בשילוב עם התסמונות הנבחרות. במקרים בהם נתקבלו תוצאות חיפוש רבות ניתנה עדיפות לפרסומים עדכניים. נעשה שימוש במחקרים משני העשורים האחרונים, בשל הבדל מהותי בתוחלת החיים שנמצאה בתקופה זו, למעט שני מאמרים שנמצאו בעלי חשיבות ייחודית שאינה נוגעת לתוחלת החיים (Beck and Fenger, 1985; Wisniewski et al., 1985).

ממצאים

תסמונת דאון

תסמונת דאון (ת"ד) הינה הסיבה המוגדרת השכיחה ביותר למוגבלות שכלית, עם שכיחות של לידה אחת ל-750-1000 בכל העולם (Baird and Sadovnick, 1988; Weijerman et al., 2008), והיא נגרמת בשל טריזומיה בכרומוזום 21, למעט מקרים נדירים של התקת הטריזומיה (4-5%) או פסיפס גנטי (mosaicism, 2-4%).

מעבר למוגבלות שכלית, טריזומיה 21 מקושרת עם 80 תופעות קליניות נוספות, כגון מומי לב מולדים, היצרות תריסריון, מחלת הירשפרונג, היפוטוניה שרירית, ליקויים במערכת החיסונית וסיכון מוגבר ללוקמיה (Huber et al., 1998; Epstein et al., 1991; Torfs and Christianson, 1984). בבגרות אנשים רבים עם ת"ד חווים שינויים בבריאות ותפקוד המקושרים בהזדקנות, מה שמצביע על הזדקנות מוקדמת. נכללים בכך גיל הבלות אצל נשים (Coppus et al., 2010; Seltzer et al., 2001; Schupf et al., 1997), הידרדרות של השמיעה והראיה (van Schrojenstein Lantman-de Valk et al., 1994; Evenhuis et al., 2001), תת פעילות של בלוטת התריס (Prasher, 1999), השמנת יתר (Prasher, 1995), ירידה ביכולת התפקוד (Janicki et al., 2002), וסיכון מוגבר ללקות באלצהיימר (Oliver et al., 1998; Holland et al., 2000; Schupf and Sergievsky, 2002; Coppus et al., 2006).

בחמשת העשורים האחרונים נרשמה עלייה בתוחלת החיים של אנשים עם ת"ד, כאשר גיל התמותה הממוצע במדינות המפותחות עולה על גיל 50 (Janicki et al., 1999; Bittles et al., 2002; Yang et al., 2002; Glasson et al., 2002, 2003; Bittles et al., 2007). כאשר עיקר העלייה בתוחלת החיים מיוחסת לטיפול במומי לב מולדים ודלקות בדרכי הנשימה בילדות. גם לירידה בשיעור ההשמה במוסדות ישנה השפעה חיובית על תוחלת החיים (Yang et al., 2002; Day et al., 2005), אך אחוזי התחלואה והתמותה עדיין גבוהים יותר מזו של האוכלוסייה הכללית בכל גיל נתון (Janicki et al., 2002; McCarron et al., 2005). תחולת החיים בקרב אנשים עם ת"ד מושפעת ממגדר, כך שתוחלת החיים של הגברים גבוהה בשלוש שנים מזו של נשים (Glasson et al., 2003). קיים מעט מאוד מידה על תחלואה כפולה ותזמון התחלואה בקרב זקנים עם ת"ד כיום, ולכן לא ניתן לדעת עדיין אם יהיה שיפור נוסף בתוחלת החיים. כן ידוע שישנה עלייה במקרי התחלואה הכפולה עם ההזדקנות (Day and Jancar, 1994; Devenny et al., 1996; Coppus et al., 2006), אך טרם הובנה השפעת התחלואה הכפולה על תוחלת החיים של מבוגרים עם ת"ד (Janicki et al., 2008; Coppus et al., 2002). בנוסף, יתכן כי הבנת הבסיס הניורוכימי, ביוכימי ומבנים ניורולוגיים ישפרו את תוחלת החיים ואיכות החיים של אנשים עם ת"ד ותחלואה כפולה עם אלצהיימר.

שיתוק מוחין

שיתוק מוחין (CP) מוגדר כקשת רחבה של הפרעות לא פרוגרסיביות, אך לעיתים משתנות, של מוגבלות מוטורית כתוצאה מפגיעות או אנומליות במוח המופיעות בשלבים מוקדמים של ההתפתחות (Mutch et al., 1992). CP מוגדרת לפי סוג ופריסת הפגיעה המוטורית (Miller, 1998). השכיחות המשוערת של CP הינה

בין 1.3-3.6 לכל 1000 לידות, כתלות בקריטריון האבחון וגיל בעת האבחון (Blair, 2010). לכ-30% מהילדים הנולדים עם CP ישנה גם מוגבלות שכלית.

על אף שהמחלה אינה פרוגרסיבית ישנם שינויים תלויי גיל שמתרחשים (Strauss et al., 1998; Bittles et al., 2002). כך למשל נמצא שמבוגרים עם CP סובלים מכאב בשל חוסר תפקוד של מערכת השלד והשרירים ודלקת פרקים ניוונית (Murphy et al., 1995; Turk et al., 1997; Vogtle, 2009). תנועות לא רצוניות עלולות לגרום לעקמת ודלקת פרקים. בעיות היציבה והתנועה מחייבות שימוש בקביים או כיסא גלגלים. כל הגורמים הללו משפיעים על בריאות וסיכון לתמותה, ולכן ישנה חשיבות לתחזק את יכולת התנועה של מערכת השרירים והשלד בילדות ובבגרות (Blair et al., 2001). במחקר שהשווה בין מבוגרים עם מ"ה עם ובלי CP נמצא כי אלו עם CP היו בעלי שכיחות גבוהה יותר לתחלואה כפולה עם השמנת יתר, ריפולקס, דלקות במערכת השתן ודיספאגיה (Henderson et al., 2009). בנוסף, נמצא קשר חשוב בין CP ודיספאגיה בשל מקרי תמותה רבים בעקבות דלקת ריאות כתוצאה משאיפת מזון (Strauss et al., 1999). כמו כן, סיבוכים במערכת הנשימה הינה הגורם המרכזי לתמותה בקרב הלוקים ב-CP (Strauss et al., 1999; Blair et al., 2001).

מנגד, גורמי המגן המשמעותיים ביותר בקרב ילדים עם CP הינם יכולת תנועה ומיומנויות אכילה, לעומת מוגבלות שכלית ושיתוק ב-4 הגפיים, אשר לא תרמו לניבוי הישרדות (Strauss et al., 1998). לעומת זאת, במחקר מאוחר יותר נמצא כי מ"ה הייתה המנבא המשמעותי ביותר להישרדות (Blair et al., 2001), יחד עם יכולת תנועה.

במחקר אורך שבחן את דפוסי ההישרדות של מבוגרים עם CP מגיל 20 עד גיל 60 הסיבה השכיחה ביותר לתמותה הייתה מחלות של מערכת הנשימה, ביחוד בקרב אלו שנפטרו לפני גיל 40 (Hemming et al., 2006). כמו כן, שיעור התמותה מסרטן ומערכת הדם עלה בקרב נבדקים מעל גיל 30. יחד עם זאת, ככל שהזדקנו, שיעורי התמותה נהיו דומים יותר לאלו של האוכלוסייה הכללית.

תוחלת החיים של אנשים עם CP משתנה מאוד בין מדינות, אך נמצאת במגמת עלייה ב-50 שנים האחרונות, כאשר בעשורים האחרונים השיפור המשמעותי הינו בקרב ילדים עם CP חמור ומבוגרים הנתמכים בהאכלה גסטרונומית (Strauss et al., 2007). למעט אלו הלוקים במוגבלות מוטורית או שכלית קשה, מרבית האנשים עם CP מצליחים להגיע לגיל בגרות.

פנילקטונוריה

פנילקטונוריה (PKU) הינה הפרעה מטבולית רצסיבית בה ניתן למנוע מוגבלות שכלית על ידי התאמת תזונה קפדנית מהלידה. השכיחות המשוערת של הפרעה הינה 1 לכל 10000 לידות (Murphy et al., 2008). סקירות גנטיות טרם הלידה החלו בשנות ה-60 של המאה הקודמת, ושיעורי ההישרדות טובים כאשר מקפידים על התזונה המותאמת (Koch, 1999; Koch et al., 1999, 2002).

קיים מעט מאוד מידע על מבוגרים עם PKU שלא טופל תזונתית. במחקר שבחן 51 אנשים עם PKU לאורך 20 שנים לא נמצאה הרעה ביכולות בקרב 41 מהם, 5 נפטרו מסיבות שאינן קשורות להפרעה, וכן נמצא שרמות הסרום הפנילקטונורי ירדו לאורך התקופה (Pitt and Danks, 1991). מחקר נוסף בחן את התיקים

הרפואיים של 17 מבוגרים עם PKU ומצא של-15 מהם הייתה מוגבלות שכלית עמוקה, וכן 6 מהם אובחנו עם אפילפסיה. במחקר שהשווה בין מבוגרים עם PKU שמעולם לא קיבלו התאמה תזונתית לאלו שניסו אותה לתקופה מוגבלת לא נמצאו הבדלים ברמת המוגבלות השכלית (Murphy et al., 2008).

על אף שהטיפול התזונתי מוצלח, נמצאו הבדלים ניורולוגיים בין הלוקים ב-PKU לבין האוכלוסייה הכללית, כגון רפלקסים גדיים, כוונה ורעד במנוחה, וכמות החומר הלבן הנמצא בהדמיות מוחיות (Demirkol et al., 2011; Gonzalez et al., 2011). לכן יש צורך להקפיד על תזונה ובדיקות ניורולוגיות לאורך כל החיים (Demirkol et al., 2011; Giovannini et al., 2012).

תסמונת רט

תסמונת רט (RTT) הינה הפרעה ניורולוגית מקושרת-X המשפיעה בעיקר על נשים, ושכיחותה 1 ל-10000 עד 20000 (Smeets et al., 2005; Laurvick et al., 2006; Smeets et al., 2009; Vignoli et al., 2012). במרבית המקרים (95%) קיימת מוטציה בקידוד והשעתוק של גן MECP2 (מתיל CpG- חלבון קשירה 2) (Colvin et al., 2004; Neul et al., 2010).

הסימפטומים של תסמונת רט מופיעים כבר בילדות המוקדמת ומתבטאת בקשיים במוטוריקה בידיים ובשפה דבורה, התפתחות הפרעות בהליכה וסטריאוטיפ יד. לאחר תקופת ההידרדרות מגיעה התייצבות ושיפור ביכולת התקשורת. לבסוף תגיע הדרדרות משמעותית ביכולות מוטוריות (Neul et al., 2010). התחלואה הכפולה המשמעותית ביותר שנמצאה במבוגרות עם תסמונת רט הינה אפילפסיה ועקמת, אם כי לרוב מבוגרות עם תסמונת רט סובלות מפחות בעיות בריאותיות (Halbach et al., 2008; Vignoli et al., 2012). הסבר אפשרי הוא שמי שלוקה בתסמונת באופן חמור יותר אינה שורדת עד לזקנה.

קיים מעט מידע עד כה בנוגע לתוחלת החיים, אך המחקרים הקיימים מעידים על תוחלת חיים קצרה יחסית, אך עדיין יש צורך במחקרי אורך בנוגע להתפתחות התסמונת לאורך זמן (Laurvick et al., 2006).

תסמונת אנג'למן

תסמונת אנג'למן היא הפרעה ניורולוגית התפתחותית הנגרמת לרוב (70-75%) כתוצאה ממחיקת מקטע בכרומוזום 15 (Mabb et al., 2011). התסמונת מתרחשת ב-1 מכל 12000 לידות לערך (Steffenburg et al., 1996). העיכוב ההתפתחותי מופיע לראשונה בסביבות גיל 6 חודשים, אך הסימפטומים המאפיינים מופיעים רק לאחר גיל שנה (Williams et al., 2006). כמאפיין אנשים עם מוגבלות שכלית עמוקה ישנו מיעוט ביכולת דיבור, מאפיינים התנהגותיים בולטים, פרכוסים אפליפטיים, תנועות שמזכירות מריונטה, והבעת פנים שמחה (Clayton-Smith, 1993; Clayton-Smith and Laan, 2003). מאפיינים נוספים הינם גולגולת קטנה, דפוסי EEG אבנורמליים, הפרעות שינה, היפופיגמנטציה ופזילה (Williams et al., 2006). יכולת התנועה פוחתת בשל גמישות יתר והתפתחות עקמת. בעיות אורטופדיות אלו מצריכות טיפול משקם על מנת למנוע עקמת חמורה (Clayton-Smith, 2001; Guerrini et al., 2003). הרבה מהחולים, בעיקר נשים, סובלים מהשמנת יתר וריפלקס (Clayton-Smith and Laan, 2003; Williams et al., 2010). על אף שרוב הלוקים בתסמונת אינם יכולים לנהל חיים עצמאיים לרובם איכות חיים טובה. תוחלת החיים הינה בערך 10-15 שנים קצרה יותר מזו של האוכלוסייה הכללית (Clayton-Smith and Laan, 2003; Williams et al., 2010).

2010), אך ישנו גם תיעוד של אנשים שחיו למעלה מ-70 שנים, אך לא קיים מידע מדויק אודות תוחלת החיים שלהם.

תסמונת ויליאם-ביורן

תסמונת ויליאם-ביורן (WBS) הינה הפרעה גנטית, הנגרמת כתוצאה ממחיקה מיקרונית של כרומוזום 7. הסימפטומים המרכזיים כוללים מאפייני פנים ייחודיים (שדוניים), עיכוב פסיכו-מוטורי עם התנהגות מאוד חברתית ומחלות של כלי הדם והלב. ישנו מעט מאוד מידע על שכיחות התסמונת באוכלוסייה, ומעריכים כי מדובר בלידה אחת לכל 7500-20000 לידות (Donnai and Karmiloff-Smith, 2000; Stromme et al., 2002).

במחקר שבחן 50 אנשים עם WBS נמצא כי המאפיינים הפיזיים השכיחים ביותר, וכי לרובם ישנה מוגבלות שכלית בינונית (IQ בטווח 20-80) (Amenta et al., 2005). בסקירה בריאותית וקוגניטיבית של 20 מבוגרים בני 30 לפחות נמצא כי למרבית הנבדקים בעיות במערכת האנדוקרינית, מחלות בכלי הדם והלב ומערכת העיכול (Cherniske et al., 2004). כמו כן, הם מצאו כי לרובם היו בעיות רגשיות, השכיחה שבהם הינה חרדה. בהתאמה הם הציעו קו מנחה לטיפול במבוגרים מעל גיל 30 עם WBS.

WBS מקושרת עם הזדקנות מעט מוקדמת, הכוללת הלבנת שיער, סכרת, ואובדן שמיעה כבר בבגרות המוקדמת. ישנם גם מקרים של שיטיון מוקדם (Cherniske et al., 2004; Devenny et al., 2004). מחקר שבחן את הידרדרות הזיכרון אצל מבוגרים (גיל ממוצע 48.3 שנים) מצא הידרדרות מוקדמת בזיכרון לטווח ארוך (Devenny et al., 2004). סיבוכים במערכת הלב והדם הינם סיבה מרכזית לתמותה באנשים עם WBS. עד כה טרם נבדקה תוחלת החיים של אנשים עם WBS, אך יש להניח שבשל מעורבות של מגוון מחלות כרוניות תהיה תוחלת חיים קצרה.

תסמונת פרדר-ווילי

תסמונת פרדר-ווילי (PWS) הינה הפרעה כרומוזומלית המתרחשת בעקבות היעדרות החתמה הורית בכרומוזום 15. שכיחות ההפרעה המשוערת היא 1 לכל 10000-25000 לידות (Burd et al., 1990; Akefeldt et al., 1991; Whittington et al., 2001; Thomson et al., 2006). המאפיינים העיקריים הם היפוטוניה ובעיות אכילה בינקות, והיפופגיה בילדות ובהתבגרות אשר עלולה להוביל להתפתחות מוקדמת של השמנת יתר. עיקר הסיבות לתמותה המדווחות בבגרות קשורות להשמנת יתר (בעיות נשימתיות, סכרת, הפרעות נשימה בשינה, לחץ דם גבוה ובעיות בכלי הדם והלב). כתוצאה מכך שיעורי התמותה גבוהים יותר ותוחלת החיים קצרה יותר ביחס לאנשים עם מש"ה באופן כללי (Whittington et al., 2001; Einfeld et al., 2006).

במחקר שנערך בהולנד נמצא שההיפוטוניה והשמנת היתר הם הגורמים החשובים ביותר לבעיות הבריאותיות המתפתחות באוכלוסייה זו (Sinnema et al., 2011a). על כן יש חשיבות בהקפדה על תזונה ומשקל ועל

הורמון הגדילה. במחקר זה דווח גם על סימני הזדקנות מוקדמת (Sinnema et al., 2011a,b). גם במחקר אוסטרלי בקרב 56 חולי PWS נמצא כי 87% סובלים מהשמנת יתר וסובלים מתמותה הקשורה בהשמנת יתר ככל שהם מזדקנים (Thomson et al., 2006). במחקר שנערך בבריטניה העריכו שקצב התמותה השנתי של אנשים עם PWS הוא כ-3% לעומת 1% באוכלוסייה הכללית (Whittington et al., 2001). כמו כן, נמצא כי קצת התמותה של אנשים עם PWS גבוה פי 6 מקצב התמותה של אנשים בעלי מש"ה מסיבות אחרות (Einfeld et al., 2006). עוד נמצא כי סיבות התמותה העיקריות הן אי ספיקת לב ואי ספיקת ריאות הקשורות בהשמנת יתר.

תסמונת קורנליה דה לאנגה

תסמונת קורנליה דה לאנגה (CdLS) הינה תסמונת כרומוזומלית המאופיינת בעיכוב בגדילה ובהתפתחות הקוגניטיבית, מאפייני פנים מובהקים, שיעור יתר, אבנורמליות במגוון איברים וכן אבנורמליות נוירולוגית ופסיכיאטרית. השכיחות המשוערת הינה לידה אחת לכל 10,000-62,000 (Barisic et al., 2008), ביחס שווה בין בנים לבנות. עד כה נמצאו 3 כרומוזומים המעורבים בתסמונת ב-60% מהמקרים (Musio et al., 2007; Deardorff et al., 2006). ישנם מספר מאפיינים קליניים וקלים יותר, אשר מתפתחים עם הגיל וככל הנראה קשורים למוטציות הפיזיות וההתנהגותיות (Allanson et al., 1997; Bhuiyan et al., 2006). למרבית הלוקים בתסמונת ישנן גם בעיות התנהגותיות נלוות, כגון היפראקטיביות, הפרעות קשב וריכוז, אוטיזם, התנהגויות פגיעה עצמית, תסמונת אובססיבית קומפולסיבית ודיכאון.

מחקר שבחן את מהלך ההזדקנות של הלוקים בתסמונת בקרב 49 אנשים מצא שהגיל הממוצע היה 17 (טווח 11-50 שנים), כאשר הסיבוך הרפואי העיקרי היה ריפולקס קיבתי-ושטי (Kline et al., 2007a,b). בנוסף, נמצאו אובדן ראייה ושמיעה וכן סיבוכים במערכת השרירים והשלד. גם בעיות שינה דווחו בקרב למעלה מ-2 שליש מהמדגם. אחת הסיבות להזדקנות מוקדמת בתסמונת זו הינה הפרעה ב-DNA הנגרמת באחד הגנים הפגועים (Liu and Krantz, 2009). מאפיינים של ההזדקנות המוקדמת כוללים התפתחות תסמונת בארט, התפתחות מוקדמת של אוסטאופורוזיס, הלבנת שיער ושינויים בעור (Kline et al., 2007a,b; Oliver et al., 2010).

תוחלת החיים של אנשים עם CdLS משוערת כקצרה ב-20-10 שנים פחות מזו של האוכלוסייה הכללית (Beck and Fenger, 1985). בקרב מדגם של 295 אנשים עם CdLS שידועה סיבת התמותה שלהם נמצא כי מחלות של דרכי הנשימה היו הסיבה השכיחה ביותר לתמותה, ולאחריה מחלות של מערכת העיכול (Schrier et al., 2011). במדגם זה הגיל הממוצע של אנשים שעברו את גיל 18 היה 28 שנים בלבד.

תסמונת Sanfilippo

Mucopolysaccharidosis סוג 3 (MPS III, תסמונת Sanfilippo) הינה תסמונת כרומוזומלית רצסיבית, הנגרמת כתוצאה במחסור באחד מ-4 אנזימים האחראיים על פירוק של הפאראן גופרתי, ולפי סוג האנזים החסר נקבעת תת-סוג התסמונת (MPS IIIA, B, C, D). מחסור של כל ארבעת האנזימים (MPS III) קורית 1 ל-70,000 לידות, אך השכיחות משתנה בין מדינות (Heron et al., 2011; White et al., 2011). ילדים אלו נראים בריאים בלידה אך במהלך הילדות מתחילה האטה בהתפתחות הפסיכומוטורית, ומלווה בהפרעות

התנהגותיות, קשיי שינה ומוגבלות שכלית. תוחלת החיים הממוצעת של אנשים עם MPS III הינה סוף שנות ה-20 ועד תחילת שנות ה-30 לחייו (Valstar et al., 2008).

MSP IIIB הינה התת-סוג הכי שכיח של התסמונת, והשכיחות המשוערת שלה היא 1 לכל 2,000-50,000 לידות (Cleary and Wraith, 1993). החולים בתת-סוג זה של התסמונת יכולים להגיע לגילאים מתקדמים יותר לעומת תתי-הסוגים האחרים. במחקר שבדק 20 חולים מתת סוג B מעל גיל 18, נמצא שמרביתם היו בעלי התנהגות מאתגרת ופיתחו בעיות בריאותיות כגון מחלות לב, דלקות פרקים, קשיי בליעה והתקפי פרכוסים. גיל התמותה הממוצע היה 56 (Moog et al., 2007). במחקר נוסף נבחנו 52 חולים עם MPS IIIB ונמצא שרק ל-9 היו תסמינים קלאסיים של התסמונת ואילו שאר החולים הראו מוגבלות שכלית ארוכת טווח ויציבה עם הדרדרות מאוחרת. היל התמותה החציוני היה 43.5 (טווח 13-69 שנים) (Valstar et al., 2010). כיום אין טיפול אפקטיבי לתסמונת.

תסמונת X שביר

תסמונת X שביר (FXS) הינה התסמונת התורשתית השכיחה ביותר שניתנת לזיהוי הגורמת למוגבלות שכלית ואוטיזם בכל העולם, עם שכיחות משוערת של 1 ל-4,000 לידות בנים ו-1 ל-8,000 לידות בנות (Turner et al., 1996; Crawford et al., 2001; Coffee et al., 2009). התסמונת נגרמת מקידוד גנטי CGG חוזר (גדול מ-200) על האזור המכיל את הגן הגורם למוגבלות שכלית X שביר (FMG1). גם אנשים עם כמות חזרות קטנה יותר (200-50 חזרות) או נשאי אללים (40-55 חזרות) יכולים לחוות כל טווח התסמינים של תסמונת X שביר (Turk, 2011). בנים עם תסמונת X שביר לרוב יהיו בעלי מוגבלות שכלית קלה עד בינונית, עם ציוני אינטליגנציה 35-70 (Backes et al., 2000). המאפיינים הפיזיים כוללים פנים מוארכות, אוזניים בולטות, ולסת בולטת. סימפטומים רפואיים המקושרים עם התסמונת כוללים סטיות ברקמות חיבור הגורמות למגוון הפרעות נוספות (Jacquemont et al., 2007). ברמה ההתנהגותית החולים לרוב יסבלו גם בחרדה חברתית, הפרעות קשב וריכוז, ורגישות יתר לגירוי סנסורי (Hagerman, 1996). כמו כן, אוטיזם הינו שכיח בקרב החולים בתסמונת X שביר, אך מעטים עונים על הקריטריונים לאבחון של ה-DSM-IV (Budimirovic and Kaufmann, 2011). בנות עם מוטציה שלמה לרוב פחות מושפעות מתסמונת ה-X השביר בזכות כרומוזום ה-X השני הנורמלי. כשליש מהבנות הינן בעלות מוגבלות שכלית קלה ובעלות התנהגות ביישנית וקושי ביצירת קשר עין (Terracciano et al., 2005).

נשים עם פרה-מוטציה של תסמונת X שביר חוות לרוב בגרות מינית מוקדמת ותופעות מוקדמות של גיל הבלות לפני גיל 40 (Franke et al., 1996; de Vries et al., 1999; Crawford et al., 2001). גברים ונשים עם פרה-מוטציה של התסמונת עלולים לפתח תסמונת ניוונית FXTAS. שכיחות התסמונת הניוונית תלויה גיל, כ-40% בקרב גברים מעל גיל 50 וכ-8% בקרב נשים מעל גיל 40.

כיום אין מספיק מידע על מהלך הבגרות והזקנה של אנשים עם תסמונת X שביר מלא. יחד עם זאת, מחקר רחב היקף בקרב 348 גברים ו-433 נשים הראה שגיל התמותה הממוצע היה 12 שנים פחות מהאוכלוסייה הכללית (Partington et al., 1992).

טרשת גבשושית (טוברוס סקלרוזיס)

טוברוס סקלרוזיס (TSC) הינה הפרעה רב מערכתית בעלת ביטוי בלזיות דמויות גידוליים. ההפרעה יכולה להשפיע על העור, מערכת העצבים המרכזית, העיניים, הלב, הריאות והכליות, כלי הדם, העצמות ומערכת העיכול. זוהי מחלה כרומוזומלית דומיננטית. כ-1 מכל 8,000 מבוגרים ו-1 מכל 6,000 תינוקות לוקה במחלה (Sancak et al., 2005).

אבחון TSC מבוסס על מציאת גידולים ביותר מאיבר אחד (Roach et al., 1998). מחקרים מראים כי לרוב חולים בעלי מוטציית TSC2 בעלי סבירות גבוהה יותר להיות גם בעלי מוגבלות שכלית (Jones et al., 1997; Jansen et al., 2008a,b; van Eeghen et al., 2012), כאשר השכיחות של מוגבלות שכלית בכלל בקרב חולים עם TSC מעורכת בין 44-70% (Winterkorn et al., 2007; Jansen et al., 2008a,b). התקפי פרקוסים הינם נפוצים מאוד ומדווחים אצל 75-90% מהחולים (Sparagana and Roach, 2000). ישנה גם תחלואה כפולה שכיחה של TSC ולקויות על הספקטרום האוטיסטי, המגיעה מ-17-61% (Smalley, 1998). בקרב ילדים נהוג לבצע הדמיות מוחיות תכופות על מנת לבדוק הישנות גידולים (Roach et al., 1998; Roach and Sparagana, 2004). בקרב מבוגרים מבצעים אולטרה סאונד כליות על בסיס קבוע בשל הישנות ציסטות בקרב 70% מהמבוגרים. כמו כן, בקרב נשים בגיל הבשלות מבצעים CT חזה לקביעת רמת בסיס של הריאות בשל הישנות גבוהה של מחלות ריאה (26-39%) (Crino et al., 2006). תמותה ואיכות החיים בבגרות נקבעים בעיקר על ידי מופעים נוירולוגיים (Leung and Robson, 2007). תוחלת החיים עלולה להיפגע בשל התקפי פרקוסים וסיבוכים נוירולוגיים נוספים. בעבר נמצא קשר בין תוחלת החיים ורמת IQ בקרב חולי TSC (Winterkorn et al., 2007).

מסקנות

תוחלת החיים התארכה בעשורים האחרונים באוכלוסייה הכללית ובקרב אנשים עם מוגבלות שכלית. סקירת הספרות הנוכחית הציגה את מה שידוע אודות 11 התסמונות הנפוצות ביותר הגורמות למוגבלות שכלית. אין עדיין מידע רב אודות הזקנה שכן זהו מצב חדש יחסית שאנשים עם מוגבלות שכלית חיים מעבר לגיל אמצע החיים. כמו כן, עוד לא ברור עם התארכות החיים תביא להתפתחות מאוחרת של סימפטומים תלוי גיל ושיפור באיכות החיים. יחד עם זאת, נדמה כי תהליך ההזדקנות מתחיל מוקדם יותר אצל אנשים עם מוגבלות שכלית. כמו כן, ישנו קשר בין מוגבלות שכלית לבין בעיות רפואיות נוספות כפי שפורט מעלה.

תוחלת החיים של אנשים עם מוגבלות שכלית בעלי תסמונות שונות איננה ברורה ומוערכת בלבד על בסיס מחקרים במספרים מועטים בלבד של חולים. טבלה 1 מציגה את ממוצע תוחלת החיים המצופה של התסמונות השונות ואת הגיל המקסימלי שנמצא לחולים בכל תסמונת כמוצג בסקירה. כמו כן, תוחלת החיים של אנשים עם מש"ה עדיין קצרה יותר מזו של האוכלוסייה הכללית, עם תוחלת חיים ממוצעת של 66.1 שנים (Janicki et al., 1999).

Table 1. Life Expectancy with Maximum Age (years)

Syndrome	40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	years
Angelman				72		
Cerebral palsy			55			
Cornea de Lange				71		
Down syndrome					82	
Fragile X						87
Phenylketonuria (without diet)				70		
Prader-Willi				72		
Rett			55			
Sanfilippo				69		
Tuberous sclerosis			50			
Williams			55			

טבלה 1 מפרטת את תוחלת החיים הממוצעת והמקסימלית בכל תסמונת כמתואר בסקירת הספרות.

ישנם מחקרים שצינו כי אין הבדל בין אנשים עם מוגבלות שכלית לבין האוכלוסייה הכללית בדפוסי תחלואה ותמותה (Jancar, 1998; Janicki et al., 1999, 2002; Lifshitz et al., 2008), אך בהשוואה לאוכלוסייה הכללית נראה כי השכיחות הכללית של גורמי סיכון למחלות לב נמוך יותר בקרב אנשים עם מוגבלות שכלית. יחד עם זאת, נמצא כי אנשים עם מוגבלות שכלית קלה אשר חיים באופן עצמאי יותר נמצאים בסיכון מוגבר למחלות לב (de Winter et al., 2009, 2011).

מחקר נוסף מצא קשר שלילי חזק בין תוחלת חיים ורמת המוגבלות, כך ש-50% מאנשים עם מוגבלות שכלית קלה עוברים את גיל 74 שנים, 50% מהאנשים עם מוגבלות שכלית בינונית עוברים את גיל 67.6 שנים ו-50% מהאנשים עם מוגבלות שכלית קשה עוברים את גיל 58.6 בלבד (Bittles et al., 2002). במחקר רטרוספקטיבי שבוצע בפינלנד על 35 השנים שקדמו לו, נמצא כי תוחלת החיים של אנשים עם מוגבלות שכלית זהה לזו של האוכלוסייה הכללית, אך תוחלת החיים יורדת ככל שרמת המוגבלות קלה יותר (Patja et al., 2000). מנגד, הקשר בין רמת המוגבלות ותוחלת החיים של אנשים עם שיתוק מוחין (CP) הינו שנוי במחלוקת. במחקר אחד נמצא כי ניידות וכישורי אכילה מנבאים טוב יותר את תוחלת החיים לעומת עומק המוגבלות (Strauss et al., 1998), אך במחקר אחר עומק המוגבלות נמצא כמנבא החזק ביותר לתוחלת החיים (Blair et al., 2001).

במחקר אורך פרספקטיבי על מבוגרים עם תסמונת דאון נמצא כי ככל שהמוגבלות עמוקה יותר כך עולה הסבירות לתמותה מוקדמת, וזאת בייחוד בקרב המתגוררים במוסדות (Coppus et al., 2002). כמו כן, מחקר נוסף מצא כי גיל התמותה החיצוני של אנשים אפרו-אמריקאיים וקבוצות מיעוט אחרות עם תסמונת דאון נמוך באופן משמעותי לעומת אנשים לבנים עם תסמונת דאון (Yang et al., 2002).

התקדמות ברפואה, טיפול ותזונה מובילים לעלייה בתוחלת החיים של אנשים עם מוגבלות שכלית. הנתונים המתוארים מתייחסים לאנשים שנולדו במחצית השנייה של המאה ה-20. גם לירידה בהשמה חוץ ביתית ועלייה בננידות והשתלבות בקהילה הינם בעלי תפקיד בעליית תוחלת החיים של אנשים עם מוגבלות שכלית.

עד כה לא נמצא טיפול אפקטיבי למרבית האנשים עם מוגבלות שכלית מולדות או נרכשת מוקדמת, אך מספר כיוונים מבטיחים נחקרים בעת האחרונה.



רשימת מקורות¹

- Akefeldt A, Gillberg C, Larsson C. (1991). Prader-Willi syndrome in a Swedish rural county: epidemiological aspects. *Dev Med Child Neurol* 33:715–721.
- Allanson JE, Hennekam RC, Ireland M. (1997). De Lange syndrome: subjective and objective comparison of the classical and mild phenotypes. *J Med Genet* 34:645–650.
- Amenta S, Sofocleous C, Kolialexi A, et al. (2005). Clinical manifestations and molecular investigation of 50 patients with Williams syndrome in the Greek population. *Pediatr Res* 57:789-795.
- Backes M, Genc B, Schreck J, et al. (2000). Cognitive and behavioral profile of fragile X boys: correlations to molecular data. *Am J Med Genet* 95:150–156.
- Baird PA Sadochnik AD. (1988). Life expectancy in Down syndrome adults. *Lancet* 2:1354-1356.
- Barisic I, Tokic V, Loane M, et al. (2008). Descriptive epidemiology of Cornelia de Lange syndrome in Europe. *Am J Med Genet A* 146A:51–59.
- Beck B, Fenger K. (1985). Mortality, pathological findings and causes of death in the de Lange syndrome. *Acta Paediatr Scand* 74:765–769.
- Bedeschi MF, Bianchi V, Colli AM, et al. (2011). Clinical follow-up of young adults affected by Williams syndrome: experience of 45 Italian patients. *Am J Med Genet A* 155A:353-359.
- Bhuiyan ZA, Klein M, Hammond P, et al. (2006). Genotype-phenotype correlations of 39 patients with Cornelia De Lange syndrome: the Dutch experience. *J Med Genet* 43:568-575.
- Bigby J, Perez-Stable E. (2004). The challenges of understanding and eliminating racial and ethnic disparities in health. *J Gen Intern Med* 19:201–203.
- Bittles AH, Bower C, Hussain R, et al. (2007). The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health* 17:221–225.
- Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG, et al. (2002) The influence of intellectual disability on life expectancy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 57:M470–M472.
- Blair E. (2010). Epidemiology of the cerebral palsies. *Orthoped Clin North Am* 41:441–455.
- Blair E, Watson L, Badawi N, et al. (2001). Life expectancy among people with cerebral palsy in Western Australia. *Dev Med Child Neurol* 43:508–515.
- Budimirovic DB, Kaufmann WE. (2011). What Can We Learn about Autism from Studying Fragile X Syndrome? *Dev Neurosci* 33:379-394.
- Burd L, Vesely B, Martsof J, et al. (1990). Prevalence study of Prader-Willi syndrome in North Dakota. *Am J Med Genet* 37:97–99.
- Carmeli E, Merrick J, Kessel S, et al. (2003). Elderly persons with intellectual disability: a study of clinical characteristics, functional status, and sensory capacity. *Sci World J* 3:298-307.
- Center J, Beange H, McEluff A. (1998). People with mental retardation have an increased prevalence of osteoporosis: a population study. *Am J Ment Retard* 103:19–28.
- Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, et al. (2004). Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 131:255–264.
- Chopra M, Lawson JA, Wilson M, et al. (2011). An Australian tuberous sclerosis cohort: are surveillance guidelines being met? *J Paediatr Child Health* 47:711–716.
- Clayton-Smith J. (1993). Clinical research on Angelman syndrome in the United Kingdom: observations on 82 affected individuals. *Am J Med Genet* 46:12–15.

¹ רשימת המקורות המצורפת היא רשימת המקורות המלאה ממאמר המקור. חלק מהמקורות לא אוזכרו במסגרת סיכום המאמר.

- Clayton-Smith J. (2001). Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 43:475-480.
- Clayton-Smith J, Laan L. (2003). Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 40:87-95.
- Cleary MA, Wraith JE. (1993). Management of mucopolysaccharidosis type III. *Arch Dis Child* 69:403-406.
- Coffee B, Keith K, Albizua I, et al. (2009). Incidence of fragile X syndrome by newborn screening for methylated FMR1 DNA. *Am J Hum Genet* 85:503-514.
- Colvin L, Leonard H, de Klerk N, et al. (2004). Refining the phenotype of common mutations in Rett syndrome. *J Med Genet* 41:25-30.
- Coppus AM, Evenhuis HM, Verberne GJ, et al. (2006). Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 50(Pt 10):768-777.
- Coppus AM, Evenhuis HM, Verberne GJ, et al. (2008). Survival in elderly persons with Down syndrome. *J Am Geriatr Soc* 56:2311-2316.
- Coppus AM, Evenhuis HM, Verberne GJ, et al. (2010). Early age at menopause is associated with increased risk of dementia and mortality in women with Down syndrome. *J Alzheimers Dis* 19:545-550.
- Crawford DC, Acuna JM, Sherman SL. (2001). FMR1 and the fragile X syndrome: human genome epidemiology review. *Genet Med* 3:359-371.
- Crino PB, Nathanson KL, Henske EP. (2006). The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med* 355:1345-1356.
- Day K, Jancar J. (1994). Mental and physical health and ageing in mental handicap: a review. *J Intellect Disabil Res* 38(Pt 3):241-256.
- Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, et al. (2005). Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol* 47:171-176.
- De Vries BB, Niermeijer MF. (1994). The Prader-Willi-like phenotype in fragile X patients: a designation facilitating clinical (and molecular) differential diagnosis. *J Med Genet* 31:820.
- de Vries BB, van den Boer-van den Berg HM, Niermeijer MF, et al. (1999). Dilemmas in counselling females with the fragile X syndrome. *J Med Genet* 36:167-170.
- de Winter CF, Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, et al. (2012). Cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome) in older people with intellectual disability: results of the HA-ID study. *Res Dev Disabil* 33:1722-1731.
- de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, et al. (2009). Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil* 114:427-436.
- de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, et al. (2011). Metabolic syndrome in 25% of older people with intellectual disability. *Fam Pract* 28:141-144.
- Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, et al. (2007). Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am J Hum Genet* 80:485-494.
- Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, et al. (2011). Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metabol* 104 (Suppl), S31-S39.
- Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, Kittler PM, et al. (2004). Age-associated memory changes in adults with williams syndrome. *Dev Neuropsychol* 26:691-706.
- Devenny DA, Silverman WP, Hill AL, et al. (1996). Normal ageing in adults with Down's syndrome: a longitudinal study. *J Intellect Disabil Res* 40(Pt 3):208-221.
- Donnai D, Karmiloff-Smith A. (2000). Williams syndrome: from genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet* 97:164-171.



- Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR. (2010). Comparison of intima-media thickness of the carotid artery and cardiovascular disease risk factors in adults with versus without the Down syndrome. *Am J Cardiol* 106:1512–1516.
- Einfeld SL, Kavanagh SJ, Smith A, et al. (2006). Mortality in Prader-Willi syndrome. *Am J Ment Retard* 111:193–198.
- Epstein CJ, Korenberg JR, Anneren G, et al. (1991). Protocols to establish genotype-phenotype correlations in down syndrome. *Am J Hum Genet* 49:207–235.
- Evenhuis HM, Hermans H, Hilgenkamp TI, et al. (2012). Frailty and disability in older adults with intellectual disabilities: results from the healthy ageing and intellectual disability study. *J Am Geriatr Soc* 60:934–938.
- Evenhuis HM, Theunissen M, Denkers I, et al. (2001). Prevalence of visual and hearing impairment in a Dutch institutionalized population with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 45(Pt 5):457–464.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, et al. (1993). Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 5:11–16.
- Eyman RK, Grossman HJ, Chaney RH, et al. (1990). The life expectancy of profoundly handicapped people with mental retardation. *N Engl J Med* 323:584–589.
- Franke P, Maier W, Hautzinger M, et al. (1996). Fragile-X carrier females: evidence for a distinct psychopathological phenotype? *Am J Med Genet* 64:334–339.
- Franz DN, Leonard J, Tudor C, et al. (2006). Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol* 59:490–498.
- Giovannini M, Verduci E, Salvatici E, et al. (2012). Phenylketonuria: nutritional advances and challenges. *Nutr Metab (Lond)* 9:7.
- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, et al. (2002). The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet* 62:390–393.
- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, et al. (2003). Comparative survival advantage of males with Down syndrome. *Am J Hum Biol* 15:192–195.
- Gonzalez MJ, Gutierrez AP, Gassio R, et al. (2011). Neurological complications and behavioral problems in patients with phenylketonuria in a Follow-up Unit. *Mol Genet Metabol* 104 Suppl:S73–S79.
- Graham A, Reid G. (2000). Physical fitness of adults with an intellectual disability: a 13-year follow-up study. *Res Q Exerc Sport* 71:152–161.
- Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, et al. (2003). Angelman syndrome: etiology, clinical features, diagnosis, and management of symptoms. *Paediatr Drugs* 5:647–661.
- Hagberg B. (2002). Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 8:61–65.
- Hagberg B. (2005). Rett syndrome: long-term clinical follow-up experiences over four decades. *J Child Neurol* 20:722–727.
- Hagerman PJ, Greco CM, Hagerman RJ. (2003). A cerebellar tremor/ataxia syndrome among fragile X premutation carriers. *Cytogenet Genome Res* 100:206–212.
- Hagerman. (1996). Physical and behavioral phenotype. Baltimore: Johns Hopkins University Press.
- Halbach NS, Smeets EE, Schrandt-Stumpel CT, et al. (2008). Aging in people with specific genetic syndromes: Rett syndrome. *Am J Med Genet A* 146A:1925–1932.
- Hardy J, Selkoe DJ. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297:353–356.
- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. (2000). Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 355:165–169.



- Haveman M, Perry J, Salvador-Carulla L, et al. (2011). Ageing and health status in adults with intellectual disabilities: results of the European POMONA II study. *J Intellect Dev Disabil* 36:49–60.
- Hemming K, Hutton JL, Pharoah PO. (2006). Long-term survival for a cohort of adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 48:90–95.
- Henderson CM, Rosasco M, Robinson LM, et al. (2009). Functional impairment severity is associated with health status among older persons with intellectual disability and cerebral palsy. *J Intellect Disabil Res* 53:887–897.
- Heron B, Mikaeloff Y, Froissart R, et al. (2011). Incidence and natural history of mucopolysaccharidosis type III in France and comparison with United Kingdom and Greece. *Am J Med Genet A* 155A:58–68.
- Hilgenkamp TI, Reis D, van Wijck R, et al. (2012). Physical activity levels in older adults with intellectual disabilities are extremely low. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Res Dev Disabil* 33:477–483.
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, et al. (2000). Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *J Intellect Disabil Res* 44(Pt 2):138–146.
- Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, et al. (1984). Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med* 160:310–316.
- Hutton JL, Pharoah PO. (2002). Effects of cognitive, motor, and sensory disabilities on survival in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 86:84–89.
- Hutton JL, Pharoah PO. (2006). Life expectancy in severe cerebral palsy. *Arch Dis Child* 91:254–258.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, et al. (2007). Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMR1. *Lancet Neurol* 6:45–55.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey M, et al. (2003). Fragile X premutation tremor/ataxia syndrome: molecular, clinical, and neuroimaging correlates. *Am J Hum Genet* 72:869–878.
- Jancar J. (1998). Increased life expectancy in people with untreated phenylketonuria. *J Intellect Disabil Res* 42(Pt 1):97–99.
- Janicki MP, Dalton AJ. (2000). Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. *Ment Retard* 38:276–288.
- Janicki MP, Dalton AJ, Henderson CM, et al. (1999). Mortality and morbidity among older adults with intellectual disability: health services considerations. *Disabil Rehabil* 21:284–294.
- Janicki MP, Davidson PW, Henderson CM, et al. (2002). Health characteristics and health services utilization in older adults with intellectual disability living in community residences. *J Intellect Disabil Res* 46(Pt 4):287–298.
- Jansen FE, Braams O, Vincken KL, et al. (2008a). Overlapping neurologic and cognitive phenotypes in patients with TSC1 or TSC2 mutations. *Neurology* 70:908–915.
- Jansen FE, Vincken KL, Algra A, et al. (2008a). Cognitive impairment in tuberous sclerosis complex is a multifactorial condition. *Neurology* 70:916–923.
- Jones AC, Daniells CE, Snell RG, et al. (1997). Molecular genetic and phenotypic analysis reveals differences between TSC1 and TSC2 associated familial and sporadic tuberous sclerosis. *Hum Mol Genet* 6:2155–2161.
- Kapell D, Nightingale B, Rodriguez A, et al. (1998). Prevalence of chronic medical conditions in adults with mental retardation: comparison with the general population. *Ment Retardation* 36:269–279.
- Kirby RS, Lane JB, Childers J, et al. (2010). Longevity in Rett syndrome: analysis of the North American Database. *J Pediatr* 156:135–138 e131.
- Kline AD, Grados M, Sponseller P, et al. (2007a). Natural history of aging in Cornelia de Lange syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 145C:248–260.

- Kline AD, Krantz ID, Sommer A, et al. (2007b). Cornelia de Lange syndrome: clinical review, diagnostic and scoring systems, and anticipatory guidance. *Am J Med Genet A* 143A:1287–1296.
- Koch RK. (1999). Issues in newborn screening for phenylketonuria. *Am Fam Phys* 60:1462–1466.
- Koch R, Burton B, Hoganson G, et al. (2002). Phenylketonuria in adulthood: a collaborative study. *J Inherit Metab Dis* 25:333–346.
- Koch R, Moseley K, Ning J, et al. (1999). Longterm beneficial effects of the phenylalaninerestricted diet in late-diagnosed individuals with phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 67:148–155.
- Laurvick CL, de Klerk N, Bower C, et al. (2006). Rett syndrome in Australia: a review of the epidemiology. *J Pediatr* 148:347–352.
- Leehey MA. (2009). Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: clinical phenotype, diagnosis, and treatment. *J Investig Med* 57:830–836.
- Leehey MA, Hagerman RJ, Hagerman PJ. (2007). Fragile X syndrome vs fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Arch Neurol* 64:289; author reply 289–290.
- Leung AK, Robson WL. (2007). Tuberous sclerosis complex: a review. *J Pediatr Health Care* 21:108–114.
- Lifshitz H, Merrick J, Morad M. (2008). Health status and ADL functioning of older persons with intellectual disability: community residence versus residential care centers. *Res Dev Disabil* 29:301–315.
- Liu J, Krantz ID. (2009). Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. *Clin Genet* 76:303–314.
- Lopez-Rangel E, Maurice M, McGillivray B, et al. (1992). Williams syndrome in adults. *Am J Med Genet* 44:720–729.
- Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, et al. (2001). Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 38:834–845.
- Mabb AM, Judson MC, Zylka MJ, et al. (2011). Angelman syndrome: insights into genomic imprinting and neurodevelopmental phenotypes. *Trends Neurosci* 34:293–303.
- McCarron M, Gill M, McCallion P, et al. (2005). Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *J Intellect Disabil Res* 49(Pt 7):560–566.
- Miller G. (1998). Cerebral Palsies: an overview. In G. Miller G.D. Clark (Ed.), *The cerebral palsies: causes, consequences, and management*. Boston: Butterworth-Heinemann. p 1–35.
- Moog U, van Mierlo I, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, et al. (2007). Is Sanfilippo type B in your mind when you see adults with mental retardation and behavioral problems? *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 145C:293–301.
- Moore H, Leonard H, de Klerk N, et al. (2005). Health service use in Rett syndrome. *J Child Neurol* 20:42–50.
- Morris CA, Leonard CO, Dilts C, et al. (1990). Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 6:102–107.
- Murphy GH, Johnson SM, Amos A, et al. (2008). Adults with untreated phenylketonuria: out of sight, out of mind. *Br J Psychiatry* 193:501–502.
- Murphy KP, Molnar GE, Lankasky K. (1995). Medical and functional status of adults with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 37:1075–1084.
- Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, et al. (2006). X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat Genet* 38:528–530.
- Mutch L, Alberman E, Hagberg B, et al. (1992). Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol* 34:547–551.
- Narayanan V. (2003). Tuberous sclerosis complex: genetics to pathogenesis. *Pediatr Neurol* 29:404–409.
- Neul JL, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. (2010). Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Ann Neurol* 68:944–950.
- Nottestad JA, Linaker OM. (1999). Psychiatric health needs and services before and after complete deinstitutionalization of people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 43 (Pt 6):523–530.

- Nowicki ST, Tassone F, Ono MY, et al. (2007). The Prader-Willi phenotype of fragile X syndrome. *J Dev Behav Pediatr* 28:133–138.
- Oliver C, Arron K, Sloneem J, et al. (2008). Behavioural phenotype of Cornelia de Lange syndrome: case-control study. *Br J Psychiatry* 193:466–470.
- Oliver C, Bedeschi MF, Blagowidow N, et al. (2010). Cornelia de Lange syndrome: extending the physical and psychological phenotype. *Am J Med Genet A* 152A:1127–1135.
- Oliver C, Crayton L, Holland A, et al. (1998). A four year prospective study of age-related cognitive change in adults with Down's syndrome. *Psychol Med* 28:1365–1377.
- Partington MW, Robinson H, Laing S, et al. (1992). Mortality in the fragile X syndrome: preliminary data. *Am J Med Genet* 43:120–123.
- Patja K, Iivanainen M, Vesala H, et al. (2000). Life expectancy of people with intellectual disability: a 35-year follow-up study. *J Intellect isabil Res* 44 (Pt 5):591–599.
- Pitt DB, Danks DM. (1991). The natural history of untreated phenylketonuria over 20 years. *J Paediatr Child Health* 27:189–190.
- Pober BR. (2010). Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 362:239–252.
- Prasher VP. (1995). Overweight and obesity amongst Down's syndrome adults. *J Intellect Disabil Res* 39 (Pt 5):437–441.
- Prasher VP. (1999). Down syndrome and thyroid disorders: a review. *Downs Syndr Res Pract* 6:25–42.
- Rimmer JH, Braddock D, Fujiura G. (1993). Prevalence of obesity in adults with mental retardation: implications for health promotion and disease prevention. *Ment Retard* 31:105–110.
- Roach ES, Sparagana SP. (2004). Diagnosis of tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol* 19:643–649.
- Roach ES, Gomez MR, Northrup, H. (1998). Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 13:624–628.
- Sabaratnam M. (2000). Pathological and neuropathological findings in two males with fragile-X syndrome. *J Intellect Disabil Res* 44 (Pt 1):81–85.
- Sancak O, Nellist M, Goedbloed M, et al. (2005). Mutational analysis of the TSC1 and TSC2 genes in a diagnostic setting: genotype--phenotype correlations and comparison of diagnostic DNA techniques in Tuberous Sclerosis Complex. *Eur J Hum Genet* 13:731–741.
- Satg_e D, Sommelet D, Geneix A, et al. (1998). A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet* 78:207–216.
- Scheepers M. (2005). Reducing health Disparity in People with Intellectual disabilities: A Report from health issues special Interest Research Group of the International Association for the Scientific Study of Intellectual Disabilities. *J Policy Pract Intellect Disabil* 2(number 3/4):249–255.
- Schrander-Stumpel CT, Curfs LM, Sastrowijoto P, et al. (2004). Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *Am J Med Genet A* 124A:333–338.
- Schrander-Stumpel C, Gerver WJ, Meyer H, et al. (1994). Prader-Willi-like phenotype in fragile X syndrome. *Clin Genet* 45:175–180.
- Schrier SA, Sherer I, Deardorff MA, et al. (2011). Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet A* 155A:3007–3024.
- Schupf N, Sergievsky GH. (2002). Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 180:405–410.



- Schupf N, Zigman W, Kapell D, et al. (1997). Early menopause in women with Down's syndrome. J Intellect Disabil Res 41 (Pt 3):264–267.
- Seltzer GB, Schupf N, Wu HS. (2001). A prospective study of menopause in women with Down's syndrome. J Intellect Disabil Res 45(Pt 1):1–7.
- Sinnema M. (2011). Prader-Willi syndrome: genotype and phenotype at adult age. Maastricht; Maastricht University Medical Centre (Thesis).
- Sinnema M, Maaskant MA, van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, et al. (2011a). Physical health problems in adults with Prader-Willi syndrome. Am J Med Genet A 155A:2112–2124.
- Sinnema M, Schrandt-Stumpel CT, Verheij HE, et al. (2011b). Dementia in a woman with Prader-Willi syndrome. Eur J Med Genet 53:145–148.
- Smalley SL. (1998). Autism and tuberous sclerosis. J Autism Dev Disord 28:407–414.
- Smeets EE, Chenault M, Curfs LM, et al. (2009). Rett syndrome and long-term disorder profile. Am J Med Genet A 149A:199–205.
- Smeets E, Terhal P, Casaer P, et al. (2005). Rett syndrome in females with CTS hot spot deletions: a disorder profile. Am J Med Genet A 132A:117–120.
- Smith A, Wiles C, Haan E, et al. (1996). Clinical features in 27 patients with Angelman syndrome resulting from DNA deletion. J Med Genet 33:107–112.
- Sparagana SP, Roach ES. (2000). Tuberous sclerosis complex. Curr Opin Neurol 13:115–119.
- Steffenburg S, Gillberg CL, Steffenburg U, et al. (1996). Autism in Angelman syndrome: a population-based study. Pediatr Neurol 14:131–136.
- Strauss D, Brooks J, Rosenbloom L, et al. (2008). Life expectancy in cerebral palsy: an update. Dev Med Child Neurol 50:487–493.
- Strauss D, Cable W, Shavelle R. (1999). Causes of excess mortality in cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 41:580–585.
- Strauss D, Kastner TA. (1996). Comparative mortality of people with mental retardation in institutions and the community. Am J Ment Retard 101:26–40.
- Strauss D, Shavelle R. (1998). Life expectancy of adults with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 40:369–375.
- Strauss DJ, Shavelle RM, Anderson TW. (1998). Life expectancy of children with cerebral palsy. Pediatr Neurol 18:143–149.
- Strauss D, Shavelle R, Reynolds R, et al. (2007). Survival in cerebral palsy in the last 20 years: signs of improvement? Dev Med Child Neurol 49:86–92.
- Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. (2002). Prevalence estimation of Williams syndrome. J Child Neurol 17:269–271.
- Terracciano A, Chiurazzi P, Neri G. (2005). Fragile X syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 137C:32–37.
- Thomson AK, Glasson EJ, Bittles AH. (2006). A long-term population-based clinical and morbidity review of Prader-Willi syndrome in Western Australia. J Intellect Disabil Res 50(Pt 1):69–78.
- Torfs CP, Christianson RE. (1998). Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. Am J Med Genet 77:431–438.
- Turk J. (2011). Fragile X syndrome: lifespan developmental implications for those without as well as with intellectual disability. Curr Opin Psychiatry 24:387–397.
- Turk MA, Geremski CA, Rosenbaum PF, et al. (1997). The health status of women with cerebral palsy. Arch Phys Med Rehabil 78(12 Suppl 5):S10–S17.
- Turner G, Webb T, Wake S, et al. (1996). Prevalence of fragile X syndrome. Am J Med Genet 64:196–197.

- Tyrer F, Smith LK, McGrother CW. (2007). Mortality in adults with moderate to profound intellectual disability: a population-based study. *J Intellect Disabil Res* 51(Pt 7):520–527.
- Valstar MJ, Bruggenwirth HT, Olmer R, et al. (2010). Mucopolysaccharidosis type IIIB may predominantly present with an attenuated clinical phenotype. *J Inher Metab Dis* 33:759–767.
- Valstar MJ, Ruijter GJ, van Diggelen OP, et al. (2008). Sanfilippo syndrome: A mini-review. *J Inher Metab Dis* 31:240–252.
- van Eeghen AM, Black ME, Pulsifer MB, et al. (2012). Genotype and cognitive phenotype of patients with tuberous sclerosis complex. *Eur J Hum Genet* 20:510–515.
- van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Haveman MJ, Maaskant MA, et al. (1994). The need for assessment of sensory functioning in ageing people with mental handicap. *J Intellect Disabil Res* 38(Pt 3):289–298.
- Verhoeven WM, Csepan R, Marcelis CL, et al. (2010). Sanfilippo B in an elderly female psychiatric patient: a rare but relevant diagnosis in presenile dementia. *Acta Psychiatr Scand* 122:162–165.
- Vignoli A, La Briola F, Peron A, et al. (2012). Medical care of adolescents and women with Rett syndrome: an Italian study. *Am J Med Genet A* 158A:13–18.
- Vogtle LK. (2009). Pain in adults with cerebral palsy: impact and solutions. *Dev Med Child Neurol* 51 Suppl 4:113–121.
- Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, et al. (2008). Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr* 152:15–19.
- Wessel A, Gravenhorst V, Buchhorn R, et al. (2004). Risk of sudden death in the Williams- Beuren syndrome. *Am J Med Genet A* 127A:234–237.
- White KK, Karol LA, White DR, et al. (2011). Musculoskeletal manifestations of Sanfilippo Syndrome (mucopolysaccharidosis type III). *J Pediatr Orthoped* 31:594–598.
- Whittington JE, Holland AJ, Webb T, et al. (2001). Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J Med Genet* 38:792–798.
- WHO. (1993). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization.
- Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. (2006). Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet A* 140:413–418.
- Williams CA, Driscoll DJ, Dagli AI. (2010). Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med* 12:385–395.
- Winterkorn EB, Pulsifer MB, Thiele EA. (2007). Cognitive prognosis of patients with tuberous sclerosis complex. *Neurology* 68:62–64.
- Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. (1985). Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol* 17:278–282.
- Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. (2002). Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 359:1019–1025.