

## Studio Citogenetico di 140 Pazienti affetti da Sindrome di Down

**N. Ricci, B. Ventimiglia, B. Dallapiccola**

Nel corso di questi ultimi quattro anni abbiamo avuto occasione di esaminare il corredo cromosomico di un numeroso gruppo di pazienti affetti da sindrome di Down (140 casi). Si tratta di 70 maschi e di 70 femmine, con età compresa fra poche ore di vita ed i 39 anni (Fig. 1), ricoverati presso la Clinica Pediatrica dell'Università di Ferrara (7 casi), l'Istituto Provinciale per l'Infanzia di Ferrara (19 casi), oppure Istituti Psicopedagogici delle provincie di Ferrara (32 casi), Ravenna (8 casi), Rovigo (49 casi) e Vicenza (25 casi). Solo una piccola parte della casistica (16 bambini inviati a noi dai medici curanti), è stata selezionata per la giovane età materna: questo dato, sul quale ritorneremo successivamente nella discussione dei nostri risultati, va sottolineato, per la possibilità che esista un rapporto inverso fra l'età materna alla nascita dei pazienti e la probabilità che gli stessi siano portatori di una forma di mongolismo non regolare.

Il grafico della distribuzione dell'età materna alla nascita di 90 dei nostri pazienti, dei quali è stato possibile raccogliere informazioni sui familiari, rivela un evidente aumento delle nascite nel gruppo delle madri con età compresa fra i 35 ed i 45 anni; l'età delle madri dei pazienti con traslocazione ha invece una distribuzione che maggiormente si avvicina a quella normale (Fig. 2). Richards *et al.* (1965), riesaminando i dati della letteratura relativi ad un gruppo di oltre settecento soggetti affetti da sindrome di Down hanno, a questo proposito, riscontrato dei valori praticamente sovrapponibili ai nostri: l'età media delle madri dei mongoloidi sarebbe alla nascita di 33 anni circa; lievemente più bassa sarebbe quella delle madri dei pazienti con mosaicismi e con traslocazione del tipo G/G; del tutto indipendente dalla età materna sarebbe comunque soltanto la distribuzione delle forme di mongolismo con traslocazione D/G, per le quali è stata calcolata alla nascita una età materna media di 24 anni circa.

Lo studio del corredo cromosomico è stato eseguito su culture a breve termine di sangue periferico. I risultati sono riassunti nella Tab. 1 e messi a confronto con analoghe ricerche compiute da altri AA. (Tab. 2). L'anomalia di più frequente riscontro è rappresentata dalla trisomia 21-22 regolare. La frequenza dei pazienti con traslo-

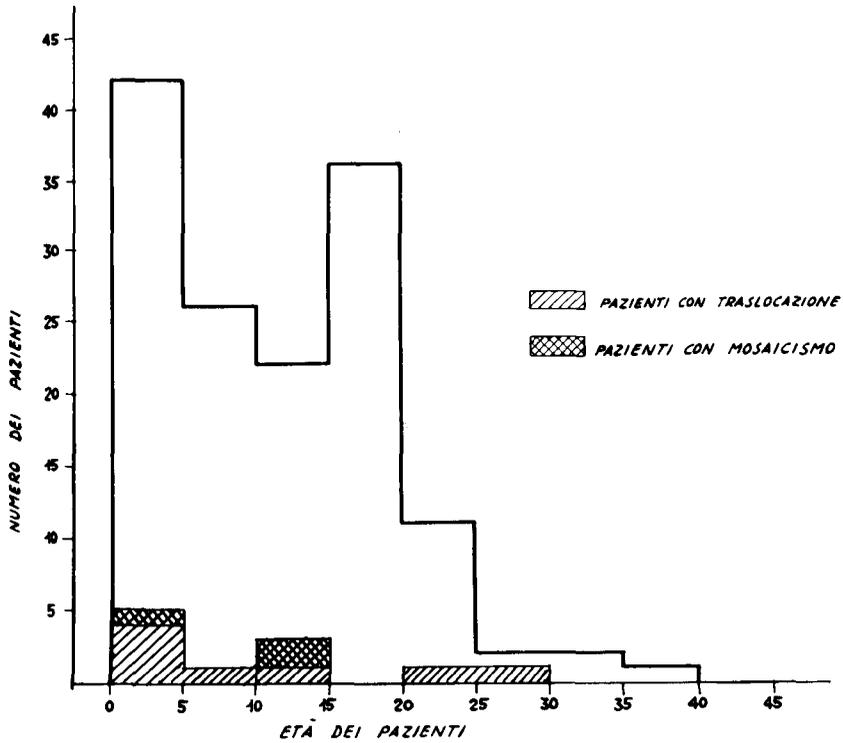


Fig. 1. Distribuzione dell'età dei 140 pazienti affetti da sindrome di Down, direttamente esaminati

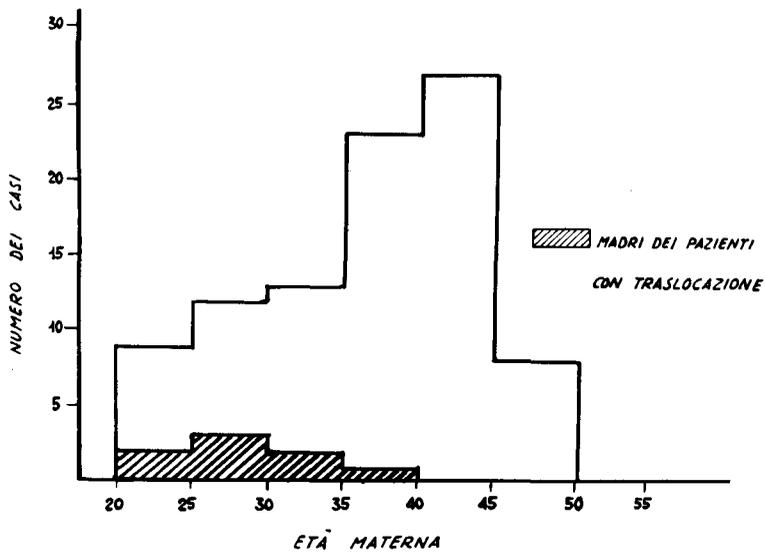


Fig. 2. Distribuzione dell'età di 90 madri di pazienti affetti da sindrome di Down

Tab. 1. Schema riassuntivo dei risultati dell'analisi cromosomica nei 140 pazienti affetti da sindrome di Down esaminati

	Totale	♀	♂
N. pazienti	140	70	70
Trisomia 21-22 regolare	127	64*	63
Traslocazione			
G/G	6	2	4
D/G	3	2	1
Mosaicismo	4	2	2

\* Comprendiamo in questo gruppo anche una paziente con corredo a 48 cromosomi (*cf.* testo)

Tab. 2

AA.	N. pazienti	Trisomia 21-22 regolare/mosaicismo	Traslocazione
Breg <i>et al.</i> (1962)	12*	10	2
Lehmann <i>et al.</i> (1962)	45*	44	1
Mellman (1962)	12*	10	2
Scherz (1962)	14*	13	1
Hayashi (1962/63)	79	76	3
Makino (1963)	67	66	1
Benirschke <i>et al.</i> (1963)	73	72	1
Dekaban <i>et al.</i> (1963)	12	12	—
Edwards <i>et al.</i> (1963)	25*	21	4
Haylock <i>et al.</i> (1963)	27*	22	5
Gustavson (1964)	102	97	5
Hall (1964)	58	57	1
Sergovich <i>et al.</i> (1962/63/64)	240*	229	11
Giannelli <i>et al.</i> (1965)	96*	89	7
Hamerton <i>et al.</i> (1965)	157	151	6
Richards <i>et al.</i> (1965)	225	220	5
Chitham e MacIver (1965)	105	100	5
Rosner <i>et al.</i> (1965)	100*	98	2
De Grouchy e Roubin (1965)	57*	52	5
Edgren <i>et al.</i> (1966)	73	73	—
Pfeiffer (1966)	312	291	21
presente studio	140	131	9

\* Pazienti selezionati per la giovane età materna (da Polani *et al.* 1965, *modif.*)

cazione (9 su 140, pari al 6.5%) è lievemente più elevata nella nostra casistica, se confrontata con quella media segnalata dagli altri Ricercatori, ma la differenza non è significativa. Questo dato merita tuttavia di essere sottolineato, soprattutto tenendo presenti i criteri con cui sono stati raccolti i pazienti e l'influenza che l'età delle madri di questi soggetti può avere sulla diversa incidenza delle varie forme di aberrazione nell'ambito della sindrome (si veda anche la Tab. 2). Notiamo per inciso che i nostri sei pazienti portatori di traslocazione G/G provenivano tutti dalla regione del delta padano; i tre con traslocazione D/G erano invece originari da altre zone d'Italia. Questa distribuzione geografica delle due forme di traslocazione può essere casuale, in rapporto con la relativa esiguità numerica del nostro gruppo di mongoloidi, ma ci è parso opportuno segnalare questi dati, i quali suggeriscono una possibile influenza razziale nelle manifestazioni di aberrazione cromosomica.

Solo in quattro coppie di genitori di pazienti con traslocazione abbiamo potuto esaminare il corredo cromosomico, che è risultato apparentemente normale. I genitori di due sorelle, entrambe affette da sindrome di Down regolare, avevano analogamente un cariotipo apparentemente normale. Una paziente, che aveva una sorella con trisomia 21-22 regolare, presentava un corredo a 48 cromosomi, per la presenza di una trisomia 21-22 e di un frammento centrico (questa osservazione familiare sarà oggetto di una trattazione più dettagliata da parte di Preto *et al.*).

Dei quattro casi con mosaicismi (corredo normale/apparente trisomia 21-22) uno soltanto mostrava clinicamente segni tipici di sindrome di Down: in esso le proporzioni di cellule normali e trisomiche erano pressoché uguali; gli altri due, che i medici curanti avevano classificati come « paramongoloidi », presentavano caratteristiche cliniche non tipiche di questa forma morbosa: in essi le percentuali di cellule con piccolo acrocentrico sovrannumerario erano attorno al 30%. Sembrerebbe perciò confermata anche in questi casi una correlazione diretta fra le manifestazioni enotipiche e la « quantità » di cromosoma 21 in eccesso.

Alcuni soggetti mostravano anomalie addizionali nel cariotipo, da considerarsi probabilmente espressione della variabilità del corredo cromosomico umano normale: in un caso vi era uno spiccato ingrandimento del braccio corto di un elemento del gruppo 21-22 (Fig. 3); un cromosoma Y particolarmente lungo è stato notato in due casi (Figg. 4 e 5); un paziente con traslocazione G/G aveva una netta costrizione secondaria su uno dei piccoli cromosomi metacentrici (Fig. 6); è probabile che questo fosse un particolare aspetto del cromosoma formato dalla fusione dei due acrocentrici 21-22, con conservazione della costrizione secondaria, normalmente presente sul braccio corto di questi elementi. Non possiamo affermare comunque che alterazioni addizionali del cariotipo si osservino con maggiore frequenza nei soggetti con sindrome di Down, rispetto alla popolazione normale: osservazioni analoghe sono state compiute, ad esempio, anche presso il nostro Istituto (dati pubblicati da Bovi, 1966) oltreché da vari AA. (Miller *et al.*, 1962; Gripenberg, 1964; Jacobs *et al.*, 1964; Court Brown *et al.* 1965, 1966; ecc.).

In conclusione, questo nostro studio conferma la relativa rarità delle forme irregolari di sindrome di Down (traslocazione, mosaicismi) e la eccezionalità delle forme

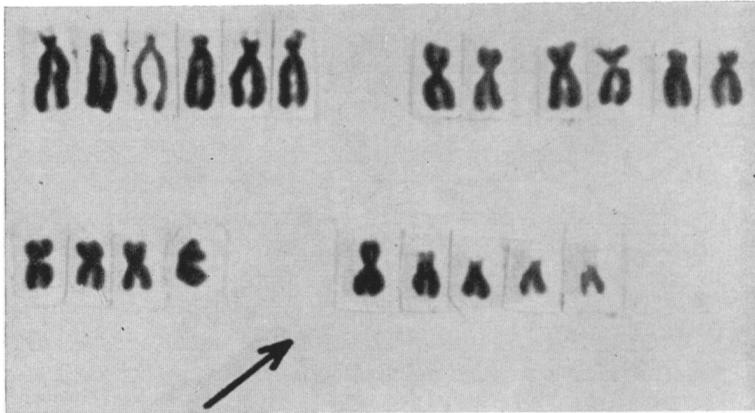


Fig. 3. Spiccato ingrandimento del braccio corto di un elemento del gruppo 21-22, in una paziente affetta da sindrome di Down

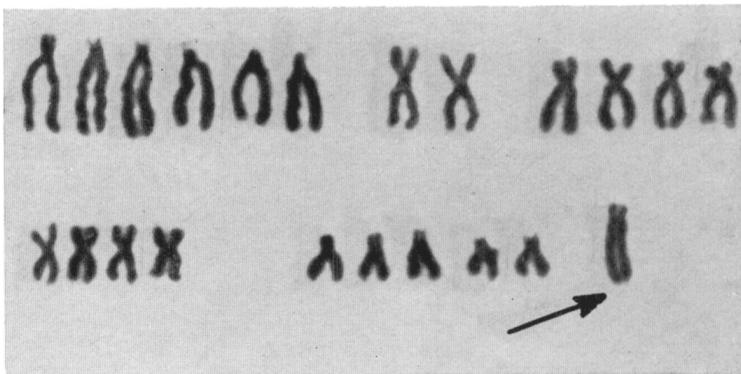


Fig. 4. Cromosoma Y particolarmente lungo in un paziente affetto da sindrome di Down

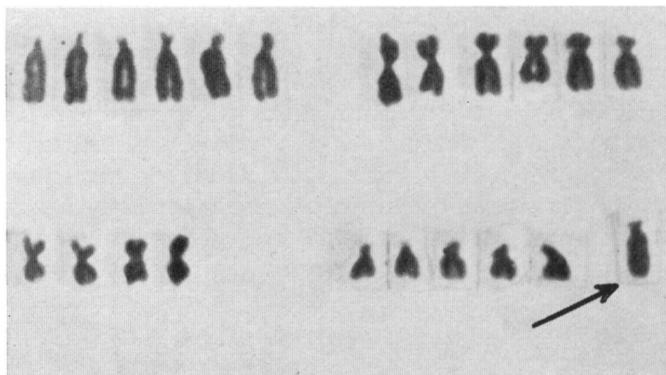


Fig. 5. Cromosoma Y particolarmente lungo in un altro paziente affetto da sindrome di Down

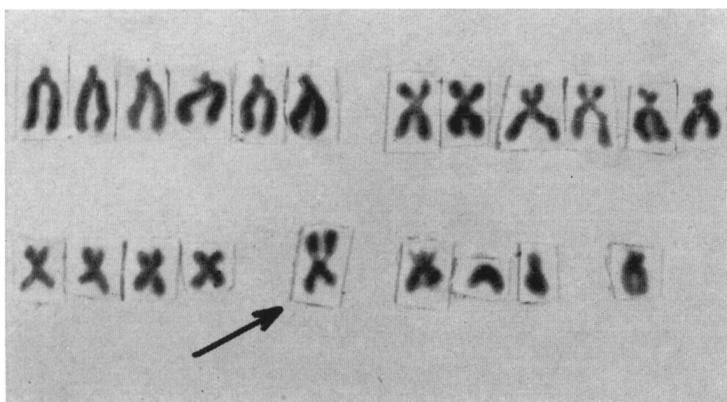


Fig. 6. Sindrome di Down da traslocazione G/G: si noti la costrizione secondaria su uno dei piccoli cromosomi metacentrici

di aberrazione cromosomica familiare. Le indagini cromosomiche nel mongolismo sembrano quindi trovare significato clinico-pratico essenzialmente come elemento di conferma diagnostica, essendo eccezionali le forme in cui le ricerche citogenetiche sul paziente e sulla sua famiglia possono evidenziare condizioni di « familiarità » e quindi avere un significato eugenetico.

### Riassunto

Vengono presentati i risultati di una indagine citogenetica su un gruppo di 140 pazienti affetti da sindrome di Down. Nove soggetti sono risultati portatori di una traslocazione (D/G o G/G) e quattro di un mosaicismo (trisomia 21/22 regolare/corredo apparentemente normale); in un caso vi era un corredo a 48 elementi, per la presenza di un frammento centrico e di una trisomia 21-22. Tutti gli altri pazienti avevano una trisomia 21-22 regolare. Vengono descritte alcune anomalie morfologiche addizionali, che vengono dagli AA. inquadrate nella variabilità del cariotipo umano normale.

### Bibliografia

- BENIRSCHKE K. *et al.* (1963). Chromosome analysis of 73 mongoloids. *Hum. Chr. Newsl.*, **9**: 10.  
BOVI A. (1966). Ricerche citogenetiche su di un gruppo di psicotici. *G. Psichiat. Neuropat.*, **94**: 107.  
BREG W. R. *et al.* (1962). Chromosomal translocations in patients with mongolism and their normal relatives. *New Engl. J. Med.*, **266**: 845.  
CHITHAM R. G., MACIVER E. (1965). A cytogenetic and statistical survey of 105 cases of mongolism. *Ann. Hum. Genet.* (London), **28**: 309.

- COURT BROWN W. M. *et al.* (1965). Chromosome studies on randomly chosen men and women. *Lancet*, **2**: 561 — *et al.* (1966). Chromosome Studies on Adults. Cambridge University Press.
- DEKABAN A. S. *et al.* (1963). Chromosome studies in mongoloids and their families. *Cytogenetics*, **2**: 61.
- EDGREN J. *et al.* (1966). Cytogenetic study of seventythree patients with Down's syndrome. *J. Ment. Def. Res.*, **10**: 47.
- EDWARDS J. H. *et al.* (1963). Sporadic mongols with translocations. *Lancet*, **2**: 902.
- GIANNELLI F. *et al.* (1965). Cytogenetics of Down's syndrome (Mongolism) - II. The frequency of interchange trisomy in patients born at a maternal age of less than 30 years. *Cytogenetics*, **4**: 186.
- GRIPENBERG U. (1964). Size variation and orientation of the human Y chromosome. *Chromosoma* (Berl.), **15**: 618.
- GROUCHY DE J., ROUBIB M. (1965). Cinq cas de translocations dans un échantillon de 57 trisomiques 21. *Ann. Genet.*, **8**: 65.
- GUSTAVSON K. H. (1964). Down's Syndrome. A clinical and cytogenetical investigation. Almqvist & Wiksells, Uppsala.
- HALL B. (1964). Mongolism in newborns. *Acta Paediat.* (Stockholm), Suppl. 154.
- HAMERTON G. L. *et al.* (1965). Cytogenetics of Down's syndrome. I. Data on a consecutive series of patients referred for counselling and diagnosis. *Cytogenetics*, **4**: 171.
- HAYASHI T. (1963). Karyotype analysis of 83 cases of Down's syndrome in Harris County, Texas. *Texas Rep. Biol. Med.*, **21**: 28.
- HAYLOCK J. *et al.* (1963). *Cit. Polani et al.* (1965).
- JACOBS P. A. *et al.* (1964). Cytogenetic studies in leucocytes on the general population: subjects of age 65 years and more. *Ann. Hum. Genet.* (London), **27**: 353.
- LEHMANN O. *et al.* (1962). Chromosome studies of persons with mongolism (Down's syndrome) born to young mothers. *Acta Soc. Med. Upsalien.*, **67**: 285.
- MAKINO S. (1963). Chromosome constitutions of congenital syndromes. *Hum. Chr. Newsl.*, **9**: 16.
- MELLMANN W. J. (1962). *Cit. Polani et al.* (1965).
- MILLER O. J. *et al.* (1962). Normal variations in the human karyotype. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, **24**: 372.
- PFEIFFER R. A. (1966). Résultats d'une étude cytogénétique et clinique de 312 mongoliens: signification des translocations et mosaïque. *Ann. Génét.*, **9**: 94.
- POLANI P. E. *et al.* (1965) Cytogenetics of Down's syndrome (mongolism) III. Frequency of interchange trisomics and mutation rate of chromosome interchanges. *Cytogenetics*, **4**: 192.
- RICHARDS B. W. *et al.* (1965). Cytogenetic survey of 225 patients diagnosed clinically as mongols. *J. Ment. Defic. Res.*, **9**: 245.
- ROSENER F. *et al.* (1965). Biochemical differentiation of trisomic Down's syndrome (mongolism) from that due to translocation. *New Engl. J. Med.*, **273**: 1356.
- SCHERZ R. G. (1962). Negro female mongol with 46 chromosomes. *Lancet*, **2**: 882.
- SERGOVICH F. R. (1962). Chromosome analysis of mongoloid defectives. *Hum. Chr. Newsl.*, **8**: 10.
- (1963). Chromosome analysis of mongoloid defectives. *Hum. Chr. Newsl.*, **9**: 6.
- (1963). Chromosome analysis of mongoloid defectives. *Hum. Chr. Newsl.*, **10**: 88.
- *et al.* (1964). Twelve unrelated translocation mongols: cytogenetic, genetic and parental age data. *Cytogenetics*, **3**: 34.

### SUMMARY

The Authors report the results of a cytogenetical investigation on a group of 140 Down's syndrome patients: nine of them had a translocation (D/G or G/G) and four a mosaic (trisomy 21-22/apparently normal); a mongol girl had 48 chromosomes due to the presence of a small centric chromosome and 21-22 trisomy. All other patients had a regular 21-22 trisomy. Some additional morphological anomalies are described, but interpreted as being expression of the normal human karyotype's variability.

### RÉSUMÉ

On réporte les résultats d'une investigation cytogénétique sur 140 patients atteints du syndrome de Down. Neuf sujets présentaient une translocation (D/G ou G/G) et quatre un mosaïque (trisomie 21-22/normal); dans un cas on trouva 48 chromosomes, à cause de la présence d'un fragment centrique et d'une trisomie 21-22 régulière. On décrit quelques anomalies morphologiques additionnelles, que les Auteurs encadrent dans la variabilité du cariotype humain normal.

### ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über die Ergebnisse einer Untersuchung von 140 Patienten berichtet, die den Down-Syndrom aufwiesen. 9 Sujekte erwiesen sich als Träger einer Translokation (D/G oder G/G) und 4 hatten Mosaik (Trisomie 21-22/normal). In einem Falle wurden 48 Chromosome gezählt, durch die Anwesenheit eines zentrischen Bruchstückes von einer Trisomie 21-22 begleitet verursacht. Alle anderen Patienten wiesen eine regelmässige 21-22 Trisomie auf. Es werden einige zusätzlichen morphologischen Abweichungen beschrieben, die von den Verfassern in der Veränderlichkeit des normalen menschlichen Karyotypus eingerahmt werden.