

Studio di una Coppia di Gemelli Dizigotici di cui uno Mongoloide con Trisomia 21, e l'altro Normale con Chimerismo transitorio di Cellule con Trisomia 21

L. Massimo, G. Gemme, M. G. Vianello, B. Verri *

Sono giunti di recente alla nostra osservazione due gemelli, uno affetto da mongolismo ed uno normale, che riteniamo interessante riportare per le particolari caratteristiche cromosomiche presentate, anche se di queste non siamo in grado di dare una sicura interpretazione.

I bambini, nati a termine da parto gemellare podalico, sono stati ricoverati nel Centro Immaturi dell'Istituto di Puericoltura poche ore dopo la nascita il 2-5-64. La placenta era unica, bicoriale e biamniotica. Dall'anamnesi familiare risulta che il padre al momento della nascita dei bambini aveva 49 anni, la madre 42; entrambi erano sani; una sorella di 18 anni gode buona salute. Non esistono in famiglia altri casi di mongolismo.

FELICE V.: peso Kg. 2,000. Presenta evidenti caratteristiche mongoloidi: taglio orientale degli occhi, epicanto, spianamento dell'occipite, segno delle quattro dita, mani corte e tozze, iperlassità legamentosa. Le condizioni generali si sono sempre mantenute buone; viene dimesso dopo 43 giorni di degenza con peso di Kg. 2,450.

Dei numerosi esami eseguiti riportiamo i seguenti: gruppi sanguigni = O, cde/cde, MN, k k, S, p, Lu^B, Fy^B. Indice iliaco = 50°.

Le ricerche cromosomiche, eseguite su leucociti del sangue periferico a 13 giorni di vita e a 5 mesi evidenziavano un cariotipo 47/XY con trisomia 21.

FEDERICO V.: peso Kg. 2,340. Il bambino all'esame obiettivo non presentava dati patologici, eccetto l'immaturità. Durante la degenza è cresciuto regolarmente ed è stato dimesso dopo un mese con peso di Kg. 2,680. Degli esami eseguiti riportiamo i seguenti: gruppi sanguigni = O, cde/cde, MN, k k, s, p, Lu^B, Fy^B. Indice iliaco = 65°. Le indagini cromosomiche eseguite su culture di leucociti a 13 giorni di vita dimostravano trattarsi di un mo-

* Il lavoro spetta agli AA. in parti eguali.

saicismo 46/XY-47/XY con trisomia 21 (70% delle mitosi con cariotipo 46/XY, 30% con cariotipo con trisomia 21). A distanza di 5 mesi un successivo controllo evidenziava l'esistenza quasi esclusiva (95%) di cellule con cariotipo maschile normale e solo il 5% di tipo mongoloide (totale cellule esaminate 58). All'età di 1 anno è stato eseguito un terzo esame cromosomico che ha dimostrato in tutte le cellule esaminate un cariotipo esclusivamente normale. Le ricerche cromosomiche, praticate ai familiari, non evidenziavano aberrazioni: padre 46/XY, madre e sorella 46/XX.

In sintesi si tratta di due gemelli monoplacentati, uno affetto da mongolismo ed uno normale. Le notevoli differenze morfologiche dei due bambini (Felice: facies mongoloide, dermatoglifi delle mani e dei piedi ed angolo acetabolare tipici del mongolismo, e ritardo psicomotorio; Federico: facies, condizioni generali, dermatoglifi ed angolo acetabolare normali) conseguenti al diverso assetto cromosomico, e, soprattutto, la differenza nei gruppi sanguigni, controllati in due epoche diverse e con sieri diversi, consentono, per i due gemelli, la diagnosi di dizigotismo. Ricerche cromosomiche eseguite mediante culture di leucociti, secondo il metodo di Moorhead *et al.* (1960), leggermente modificato, hanno messo in evidenza nel gemello mongoloide un cariotipo maschile con trisomia 21, nel gemello normale in 13^a giornata di vita, circa il 30% di cellule con trisomia 21, all'età di 5 mesi solo il 5% di queste, nessuna all'età di 1 anno. Tali studi non hanno potuto essere effettuati, per mancato consenso dei genitori, su culture di pelle; probabilmente queste già nei primi giorni di vita avrebbero dimostrato una normale costituzione cromosomica nel gemello sano. I cariotipi dei genitori e di una sorella sana di 18 anni erano normali.

La nostra prima ipotesi che si trattasse di un gemello mongoloide e di uno con mosaicismo è caduta in seguito al controllo a distanza di tempo.

Il fenomeno ora descritto è di interpretazione veramente difficile. La notevole percentuale di mitosi con trisomia 21 nel gemello normale in 13^a giornata di vita, non accompagnata da un parallelo aumento dei globuli rossi circolanti né dalla diminuzione di questi nel gemello mongoloide, ci permette di escludere con certezza che si tratti di un caso di trasfusione fetto-fetale, avvenuta breve tempo prima della nascita.

Tuttavia il passaggio dei linfociti avrebbe potuto avvenire in altro periodo della vita fetale, seguito da impianto di questi nei tessuti emopoietici dell'ospite, venendo a costituire una « chimera linfocitaria ». È noto che per le leggi della tolleranza immunologica l'esposizione ad antigeni estranei durante la vita fetale o nei primissimi giorni della vita post-natale determina nell'organismo una condizione per cui l'esposizione allo stesso materiale antigenico in epoca successiva, dopo aver acquisito la piena maturità immunologica, non provoca una risposta anticorpale (Brent *et al.*, 1959; D'Alessandro *et al.*, 1960). In base a tale definizione una chimera linfocitaria dovrebbe persistere indefinitivamente nell'organismo ospite; l'interessante fenomeno della regressione naturale dello stato di tolleranza ad innesti a distanza di tempo, dimostrato sperimentalmente (Brent *et al.*, 1959), riguarda un aspetto del problema totalmente diverso da quello in questione.

Nel caso da noi descritto non ci sentiamo in grado di dare una chiara interpretazione patogenetica del fenomeno, sebbene ci sembri suggestivo prospettare l'ipotesi che una « chimera » di linfociti anomali, impiantata in un organismo sano, possa perdere progressivamente la sua capacità riproduttiva nella vita extrauterina, espressione forse di una difesa dell'ospite.

Riassunto

Gli Autori hanno osservato due gemelli DZ con placenta unica, uno affetto da mongolismo ed uno normale. Gli esami cromosomici dimostravano nel mongoloide la trisomia 21; nel normale era presente un mosaicismo costituito, in 13ª giornata di vita, dal 70% di cellule normali e dal 30% di cellule con trisomia 21 e, all'età di 5 mesi, dal 95% e dal 5% rispettivamente, mentre all'età di un anno la totalità delle mitosi aveva un cariotipo normale. Esclusa la possibilità che si tratti di una trasfusione fetto-fetale, sulla base dei dati clinici ed ematologici, ed ovviamente di un mosaicismo, gli Autori prospettano l'ipotesi di una perdita progressiva della capacità riproduttiva di una « chimera » di linfociti anormali.

Bibliografia

- BRENT L. *et al.* (1959). Biological problems of grafting. Blackwell Sc. Publ., Oxford.
BURNET F. M. (1961). Immunological recognition of self. *Science*, **133**: 307.
— (1965). Somatic mutation and chronic disease. *Brit. Med. J.* **1**: 335.
DAMESHEK W. *et al.* (1961). Current concepts in autoimmunisation: an interpretative review. *Blood*, **17**: 755.
D'ALESSANDRO G., FICHERA G. (1960). La tolleranza immunologica. *G. Mal. Infet. Parass.*, **12**: 771.
MOORHEAD P. S. *et al.* (1960). Chromosome preparations of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.*, **20**: 613.

RÉSUMÉ

Les Auteurs ont observé deux jumeaux DZ avec un placenta unique, l'un atteint de mongolisme et l'autre normal. Les recherches chromosomiques effectuées sur cultures de leucocytes démontraient chez le mongolien la trisomie 21, et chez l'enfant normal un mosaïque représenté, à l'âge de 13 jours, par 70% de cellules normales et 30% avec trisomie 21; à l'âge de 5 mois, 95% normales et 5% trisomiques; tandis que, à l'âge d'un an, toutes les mitoses présentaient un caryotype normal. Les Auteurs écartent la possibilité qu'il s'agisse d'une transfusion entre les deux foetus pendant la grossesse, sur la base des données cliniques et hématologiques, ou encore d'un mosaïque. L'hypothèse d'une perte progressive de la capacité reproductive d'une chimère de lymphocytes anormaux est avancée.

SUMMARY

Two DZ monoplacental twins are reported, one affected by mongolism and the other normal. Chromosome examination in the former indicated trisomy 21, while the latter presented a mosaicism consisting, at the age of 13 days, in 70% normal and 30% 21-trisomic cells; at the age of 5 months, in 95% normal and 5% trisomic cells; while, at the age of one year, all the cells appeared to be normal.

The possibility of mosaicism, and, according to clinical and hematological findings, that of feto-fetal blood transfusion are excluded.

The hypothesis is suggested of a progressive loss of the reproductive capacity of « chimaera » of abnormal lymphocytes.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. beobachteten ein männl. ZZ—Paar mit Placenta unica, von dem ein Paarling an Mongolismus litt, während der andere normal war. Die Chromosomenuntersuchung ergab bei dem mongoloiden Paarling eine Trisomie 21. Der normale Paarling hingegen wies folgenden Mosaizismus auf: am 19. Lebenstag 70% normale Zellen und 30% mit Trisomie 21; mit 5 Monaten war dieses Verhältnis 95% : 5%, und mit 1 Jahr hatten alle Mitosen normalen Karyotyp.

Verf. schliessen aus, das es sich hierbei um Transfusion von Fötus zu Fötus handeln könnte und sehen den Fall auf Grund der klinischen und hämatologischen Erhebungen und des deutlichen Mosaizismus wegen als eine « Chimäre » normaler Lymphozyten an, welche allmählich ihre Reproduktionsfähigkeit verloren hat.