

CONTRIBUȚII LA PROBLEMA ANOMALIILOR CROMOSOMIALE LA MAMELE COPIILOR CU BOALA DOWN

dr. Livia Chioreanu, dr. C. Székely, Magda Babonits

Determinismul cromosomal al acestei afecțiuni, evidențiat pentru prima dată în anul 1959 de către *Lejeune* și colab. sub forma unei trisomii la nivelul perechii a 21-a de cromosomi, a fost intuit încă din anul 1937 de către *Turpin* și *Caratzali*, care au emis ipoteza unei anomalii cromosomiale în boala Down (26).

Cercetările ulterioare au relevat însă faptul că, nu numai cariotipul trisomic 21 cu 47 cromosomi este singura bază genetică a bolii, deoarece ulterior s-au raportat și alte cariotipuri cu diferite anomalii cromosomiale izolate sau asociate. În acest sens o serie de cercetători (1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27) inseră în grupa anomaliilor cromosomiale aparente de trisomie 21 pură și trisomia prin translocatie (21/21, 21/22, 21/D), trisomia 21 parțială, mozaicurile și trisomiile 21 asociate unei alte anomalii cromosomiale independente.

Trăsătura comună a tuturor acestor anomalii cromosomiale în boala Down fiind trisomia 21, pare a confirma ipoteza după care boala este rezultatul unui efect de supraadzare genică, moștenită sau apărută „de novo“ la începutul dezvoltării embrionare (*Polani*, cit. de 26). Ansamblul cercetărilor raportate, conturează „idioția mongoloidă“ ca o afecțiune cu constituție somatopsihică caracteristică. Ea poate fi dublată și de o agregare familială a unor stigmatate ale bolii — mai mult sau mai puțin exprimate — ceea ce presupune și un mecanism poligenic de determinare, în contradicție cu mecanismul aparent unic observat la urmașii mamelor cu trisomie 21 pură (11).

Boala Down are o frecvență mult mai ridicată ca oricare altă mutație cunoscută la om (2, 5, 15, 26). Conform statisticilor recente translocațiile 21/D și 21 21 au o incidență medie de 1—2%, pînă la maximum 4%. Riscul transmiterii acestor translocații la descendenți este deosebit de mare. Astfel, *Hammerston* și colab. (cit. 26) susțin că translocatia maternă de tip 21/D determină o trisomie 21 la 1/3 din copiii acestora, pe cînd în cazul unei translocații paterne de același tip probabilitatea nașterii unui descendent trisomic 21 este de 1/2.

Translocatia 21/22 sau 21 21 se întîlnește mai frecvent la femeile tinere. Primul tip prezintă un risc potențial identic cu tipul 21/D, pe cînd cel de al doilea un risc absolut, deoarece rezultă fie copii bolnavi, fie embrioni neviabili, avortați.

Mozaicismul părinților — prezența în proporții variabile a celulelor trisomice 21 în unele țesuturi printre celulele normale — poate modifica în mare măsură efectele trisomiei 21, atît în ceea ce privește gravitatea simp-

tomelor clinice la părinți și la descendenți, cât și privind riscul transmiterii trisomiei 21 la descendenți.

Studiile citogenetice efectuate la unii copii cu boala Down, ne-au determinat să studiem și cariotipul parental, cu atât mai mult cu cât era vorba de părinți tineri, aparent sănătoși, al căror prim și unic copil fiind tarat, ne sollicitau un sfat genetic legat de perspectivele nașterii unui al doilea copil.

Material și metodă

Studiile citogenetice au fost efectuate prin evidențierea cromosomilor în culturi de leucocite la trei mame primipare: O. K., 27 de ani; D. A., 30 de ani și K. V., 30 de ani.

Am preparat culturi de leucocite prin metoda Moorhead și colab., în mediu TC 199 Difco, adăugând fitohemaglutinină și antibiotice. Din fiecare caz am selecționat 70 de metafaze analizabile, care au fost studiate și în parte microfotografiate pe film ORWO document.

Rezultate și discuții

Analiza idiogramelor a indicat la fiecare caz o anomalie cromosomală maternă, responsabilă pentru constituirea trisomiei 21 la copil și anume:

O. K.: mozaic trisomic 21 constituit din două clone celulare, cu 45 și 46 de cromosomi, prima cu translocăție G G, a două normală;

D. A.: mozaic trisomic 21 constituit din două clone celulare, cu 46 și 48 de cromosomi, prima normală, iar a doua avind asociate în aceeași celulă două anomalii cromosomiale independente, triplo 21 și triplo X;

K. V.: mozaic trisomic 21 constituit din două clone celulare, cu 47 și 46 de cromosomi, prima cu trisomie 21, a doua normală;

La toate cele trei mame este vorba de existența unor mozaicisme cromosomiale, cu cite două clone celulare, diferit intricate pentru a realiza o populație mixtă de celule. Merită subliniat faptul că cele trei femei provin de la mame care au trecut de 40 de ani.

Importanța decelării unor subiecți aparent normali, dar purtători ai trisomiei 21 — sub forma mozaicismului sau a translocăției — este deosebită, deoarece chiar neexprimate în fenotipul purtătorilor, există riscul nașterii repetate a unor copii mongoloidi din acești părinți.

Repartiția mozaicismului cromosomal în diferitele țesuturi poate fi foarte variabilă. Actualmente, nu se poate stabili cu exactitate interrelația cantitativă existentă între tulburările tisulare și frecvența relativă a celulelor triplo 21, pe care le conține (26). Numeroși autori, bazați pe experimente clinice, preconizează o relație cantitativă între frecvența celulelor cu cromosomul 21 supranumerar și gravitatea dezechilibrului fiziologic constituit (22 cit. 26). Bunăoară, s-a remarcat că persoane cu intelect la limita normalului, sînt din punct de vedere genetic mozaicuri diplo 21/triplo 21, cu o preponderență netă a celulelor normale diplo 21 (3, 9, 10, 19). Spre deosebire de aceștia s-au citat cazuri de debilitate mintală pronunțată, la care s-a găsit un amestec de celule diplo 21, triplo 21, tetraplo- și chiar pentaplo 21, fapt ce argumentează în plus pentru relația cantitativă de supradozaj între cromosomii 21 supranumerari și dezechilibrul somatopsihic produs.

Aceste posibilități reprezintă o triplă importanță pentru bolnav, pentru familie și pentru societate, mai ales atunci dacă ne gîndim că persoane ale căror fenotip prezintă simptome caracteristice bolii, pot avea șansa genetic determinată de a fi din punct de vedere intelectual normali. Mai mult decît atît, *Clarke* (cit. de 26), *Taysi* și *Taylor* (23, 24) comunică o serie de date interesante, legate de evoluția favorabilă genetică în timp a bolii. Cazul descris de *Clarke* este deosebit de instructiv în acest sens. Un copil de 3 ani avea în sînge în anul 1960, 32% din întreaga populație celulară celule triplo 21, care după o perioadă de 3 ani au scăzut la 17%, un fenomen pe care l-am putea considera ca un mecanism activ de homeostazie genetică a individului, prezent în ontogeneză. Se pare că acest mecanism acționează

mai frecvent în copilărie, legat probabil de o nondisjuncție mitotică mai tardivă, când celulele trisomice apărute într-un țesut cu un număr considerabil de celule normale suferă o „eliminare selectivă” prin proliferarea mai rapidă a acestora din urmă (23).

Aspectele favorabile arătate nu micșorează însă cîtusi de puțin pericolul potențial al mozaicismului, cel puțin în ceea ce privește transmiterea bolii la urmași și dificultatea aprecierii gravității sau a frecvenței sale în aceeași familie.

Trisomia 21 este uneori asociată cu alte anomalii cromosomiale, în special cu aneuploidiile heterosomale, cum ar fi sindromul Klinefelter sau sindromul de superfemelă (6, 25). Este interesant de remarcat că asocierea trisomiei 21 și X-monosomia, caracteristică sindromului Turner, pare a fi mult mai rară (26). Robinson afirmă că ar exista un paralelism între trisomia 21 și anomaliile cromosomilor sexuali, care concordă în privința factorilor etiologici predispozanți la nondisjuncțiile cromosomiale atât a cromosomilor submetacentrici mari, cit și a cromosomilor acrocentrici foarte mici din perechea 21 (17).

În aceste cazuri, de asociere a anomaliilor cromosomiale independente în același cariotip, intricarea simptomatologiei specifice bolii Down cu trăsăturile somatopsihice caracteristice sindromului Klinefelter sau sindromului de superfemelă, îngreunează recunoașterea fenotipică a idiotei mongoloide, mai ales la copiii mici.

Cercetările recente (7, 12, 28) sugerează posibilitatea decelării profilactice a mamei care ar putea da naștere unor trisomici 21 prin metode imunologice, caracterizate prin diferențe detectabile, manifestate în titrul antistreptolizinei „O” și prin prezența în sângele acestora a autoanticorpilor antitirodieni, prin care s-ar putea explica în parte unele simptome clinice, legate de un hipotiroidism.

Concluzii

Trei mame tinere, aparent sănătoase, cu primul copil suferind de boala Down, ne solicită sfatul genetic în legătură cu o nouă parturitie. Studiul lor citogenetic a dezvăluit aspecte deosebite de mozaicism cromosomal 21 formă pură, cu translocație și formă asociată cu triplo X.

În toate cazurile fiind vorba de părinți tineri, aparent sănătoși, cu primul copil bolnav, prognosticul pentru sarcinile ulterioare se formulează ținînd seamă de rezultatele analizei cariotipului parental, mai ales dacă în antecedentele lor există avorturi spontane, cînd ei înșiși provin din părinți vîrstnici, prezintă simptome discrete de mongolism sau au existat cazuri de boală Down între ascendenții sau fratria acestora.

Dacă cariotipul părinților este normal, riscul de a da naștere la alți copii bolnavi nu este mai mare ca în oricare altă familie sănătoasă. Acest risc crește însă brusc cu înaintarea în vîrstă a mamei, în special de la 35 de ani în sus.

Cînd unul din părinți este purtător de translocație, avînd 45 cromosomi, riscul producerii trisomiei 21 la descendenți este deosebit de mare. În cazul translocației 21/D sau 21/22 numai 25% din descendenți vor fi normali, restul — cu șanse egale — vor fi trisomici 21: bolnavi, transmitători de translocație sau vor fi avortați fiind neviabili. Translocația 21 21, extrem de dificil de deosebit de translocația 21 22, comportă un risc și mai mare, deoarece jumătate din descendenți vor fi bolnavi, iar restul avortați, fiind neviabili.

În cazurile de mozaicism, nefiind posibilă stabilirea proporției celulelor trisomice în toate organele, nu se poate formula o prognoză precisă. Șansele unor nașteri normale deși sînt mult mai mari, eventualele avorturi în antecedente ne avertizează asupra existenței trisomiei la nivelul gonadelor și ca atare asupra pericolului nașterilor repetate ai unor copii țarați.

Lămurirea părinților privind perspectivele arătate, deși prezintă riscul unui traumatism psihic, credem că este o măsură necesară pe care un medic este obligat să o ia spre binele individului, aparținătorilor și societății.

Sosit la redacție: 6 iunie 1972.

Bibliografie

1. ATKINS L., FEINGOLD M.: *J. Med. Gen.* (1969), 6, 2, 206;
 2. DAVIDENKOVA E. F.: *Bolile cromosomiale ale omului*. Ed. Med. București, 1966;
 3. DOBRZANSKA A., KOSTRZEWSKI J.: *Neurol. Neurochir. Pol.* (1969), 19, 3, 257;
 4. DUILLO M. T., SERRA G.: *Minerva Pediat.* (1969), 21, 7, 2196;
 5. FRASER R.: *Bevezetés az orvosi genetikába*, Ed. Medicina, Budapest, 1968;
 6. GLOGOWSKA I.: *Neurol. Neurochir. Pol.* (1969), 19, 3, 263;
 7. GUNSCHERA H.: *M Schr. Kinderheilk.* (1968), 116, 6, 385;
 8. IZAKOVIC V., GETLIK A.: *Cs. Pediat.* (1969), 24, 8, 698;
 9. KOHN G., TAYSI K., ATKINS T. E., MELLMAN W. J.: *J. Pediat.* (1970), 76, 6, 874;
 10. KUMBANI H. K., PEEIFFER R. A.: *J. Med. Genet.* (1969), 6, 2, 201;
 11. LAFOURCADE J., PRIEUR M.: *Ann. Genet.* (1970), 13, 1, 42;
 12. MACAFEE J., FORTUNE D. W., BROWN I. B., BEISCHER N. A.: *Obst. Gynec.* (1970), 36, 5, 735;
 13. McCLURE H. M., BELDEN K. H., JACOBSON C. B., PIEPER W. A.: *Science* (1969), 165, 3897, 1010;
 14. PAULSON G. W., SON C. D., NANCE W. E.: *Dis. Nerv. Syst.* (1969), 30, 9, 632;
 15. RAICU P., NACHTIGAL M.: *Citogenetica*, Ed. Academiei, București, 1969;
 16. RICHARDS B. W., ZAREMBA J., STEWART A.: *Neurol. Neurochir. Pol.* (1969), 19, 3, 249;
 17. ROBINSON A., GOAD W. B., PUCK T. T., HARRIS J. S.: *Amer. J. Humangenet.* (1969), 21, 5, 466;
 18. ROSTI D.: *Atti. Acad. Med. Lombarda* (1968), 23, 2, 309;
 19. SCHEIBENREITER S., STUR O., THALHAMMER O.: *M Schr. Kinderheilk.* (1968), 116, 5, 183;
 20. SPARKES R. S., MULLER H. M., VEOMETT I. C.: *J. Med. Genet.* (1970), 7, 1, 59;
 21. SRIVUTHANA S., COLLIPP P. S., SHERMAN J., ZAINO E.: *Amer. J. Clin. Path.* (1971), 55, 2, 232;
 22. STENE J.: *Hum. Hered.* (1970), 20, 1, 112;
 23. TAYLOR ANGELA: *Nature* (1968), 219, 5158, 1028;
 24. TAYSI K., KOHN G., MELLMAN W. J.: *J. Pediat.* (1970), 76, 6, 880;
 25. TSUBOI T., INOUE E., KAMIDA H.: *J. Med. Defic. Res.* (1968), 12, 2, 162;
 26. TURPIN R., LEJEUNE J.: *Les chromosomes humains*, Ed. Gauthier-Villars, Paris, 1965;
 27. ZDANSKY R., BUCHLER E. M., VEST M.: *Humangenetik* (1969), 7, 4, 275;
 28. ZSAKO S., KAPLAN A. R.: *Nature* (1969), 223, 5212, 1281.
-