

## TË DHËNA KLINIKO CITOGJENETIKE TË TRIZOMISË 21

ANILA LAKU, VAHE MOKIN\*

## Summary

## TRISOMY 21 SYNDROME IS THE MOST FREQUENT DISEASE AT THE BIRTH.

In this study are reported for the first time the albanian findings for the principal clinical features of Trisomy 21, frequency of cytogenetic forms and the role of maternal increased age in this disease.

We studied a group of 137 persons. The standart method is used for the study of cytogenetic forms. The same phenotypes may have different mosaics and vice versa. The cerebral cells are sensible in this direction. The degree of intellectual ability does not always correlate with a clinical phenotype.

Faculty chromosome distribution leading to Trisomy 21 is more likely to occur at older maternal age. There is a positive correlation between the maternal increased age and Trisomy 21. The frequency of karyotypes in our experience based in 137 cases where are examined 100 metaphases for each is as follows:

89,78%	primary homogeneous trisomy
4,38%	primary mosaic
5,84%	translocations

The analysis of cytogenetic polymorphisms create the possibility to know the parital origine of chromsone 21 and the meiotic stage where has happend the nondisjunction. With this method we have examined 68 families and we noticed that in 82, 81% of cases the nondisjunction has happened in the first meiotic division and in 73,44% in maternal gametogenesis.

Sindroma e trizomisë 21 është aberracioni autozomik më i shpeshtë dhe i njohur më mirë. Kuadri klinik i plotë dhe i hollësishëm është dhënë më 1866 nga Langdon Down. Përmirësimi i teknikave citogjenetike vuri në dukje se fëmijët me sindromën Down kishin tre kromozome 21 ndaj sidromi u quajt trizomia 21 (1, 2). Shpeshtësia e sëmundjes është 1 : 600 - 1 : 700 të porsalindur (3,4). Citogjenetikisht Trizomia 21 karakterizohet nga tre kromzone 21 që takohen në forma të ndryshme të kariotipit e me shpeshtësi të ndryshme.

1. Në formën e trizomisë 21 parësore homogjene 47, xy (ose xx), + 21 në 92% të rasteve (5)

2. Në formën e trizomisë parësore mozaike 46/ 47, 21 në 3% të rasteve (5)

3. Në formën e translokacioneve t (D, 21) ose t (G, 21) në 5% të rasteve (5)

Në 30% të rasteve translokacionet janë të trashëgueshme dhe në 95% të këtyre janë me origjinë amtare (5). Nga studimet e ndryshme (1, 6, 7, 8)-analiza e polimorfizmave citogjenetike dhe molekulare, rezultojnë se në 75% të trizomive 21 të lira kromozoni 21 i tepërt është me origjinë amtare dhe në 79% të rasteve mosshkëputja ka ndodhur gjatë ndarjes së parë meiotike (1). Ndër faktorët etiologjikë mosha amtare dhe rrezet x kanë rol pozitiv në lindjen e sëmundjes, ndërsa për moshën atnore e faktorë të tjerë të dhënat janë kontradiktore (9, 10, 11, 12, 13, 14,). Studimet citogjenetike e të gjenetikës molekulare kanë treguar se është e mjaftueshme trizomia e bandës q22.3 për të dhënë fenotipin Down. Studimet e sotme janë përqëndruar drejt hartezimit të tërë kromozomit 21 (1, 15, 16, 17). Përcaktimi i kariotipit të çdo individi që dyshohet për trizominë 21 është një element i

\* Dërguar në Redaksi më 13 Mars 1995, miratuar për botim 8 Qershor 1995.

Nga Shërbimi i Gjenetikës i Qendrës Spitalore Universitare, Tiranë. (A.L., V.M.)

Adresa për letërkëmbim: A. Laku: Shërbimi i Gjenetikës i Qendrës Spitalore Universitare, Tiranë.

domosdoshëm për një diagnozë dhe këshillim gjenetik të saktë.

Qëllimi i këtij studimi është paraqitja e të dhënave të vendit tonë në lidhje me :

Aspektet klinike të sëmundjes, lidhjen kariotip-fenotip në mozaicizmin e hasur në gjakun periferik dhe qelizat e trurit. Shpeshtësinë e varianteve citogjenetike të trizomisë 21. Ndikimin e moshës së rritur amtare në lindjen e sëmundjes.

### Materiali dhe metoda

Në shërbimin tonë të gjenetikës mjekësore gjatë periudhës 1985-1994 janë diagnostikuar 157 pacientë nga të cilët vetëm klinikisht 20 raste dhe klinikisht e citogjenetikisht 137 raste (90 meshkuj dhe 47 femra). Në 137 rastet, 56 ishin të porsalindur, 80 fëmijë nga mosha 1 muaj deri 9 vjeç dhe 1 rast ishte nëna e dy fëmijëve me trizomi 21 (Pacientja G. M. , 22 vjeç, citogjenetikisht forma mozaike).

Në përcaktimin e fenotipit Down tek fëmijët me moshë nga 1 muaj deri në 9 vjeç kemi marrë në konsideratë veç 10 shenjave kryesore të përshkruara nga Oster (1953) dhe disa karakteristika të tjera me rëndësi klinike. Tek të porsalindurit jemi mbështetur tek shenjat e përshkruara nga Hall (5). Paraqitja është bërë në tabelën nr. 1. Klasifikimi i formave të trizomisë 21 është mbështetur tek ai i Prof. Forabosco A. (5).

Kariotipi është kryer nga gjaku periferik. Metoda e përdorur ka qënë ajo e Moorhead. Për çdo rast janë ekzaminuar 60-100 metafaza, ndërsa veçanërisht në rastet e mozaicizmit e translokacioneve 100-150 metafaza.

Në periudhën 1990-1994 janë ekzaminuar klinikisht e citogjenetikisht 68 raste nga 76 të diagnostikuara klinikisht. Në rastet e diagnostikuara citogjenetikisht u arrit të realizohet dhe kariotipi i prindërve. Në rastet e duhura preparatet i janë nënshtruar përpunimeve të ndryshme për bandimin e kromozomeve. Teknika e ngjyritit të diferencuar të kromozomeve ka qënë bandimi G. Nëpërmjet vlerësimit të polimorfizmave citogjenetike të kromozomit 21 është përcaktuar origjina e kromozomit 21 të tepërt. Polimorfizmat e kromozomeve akrocentrike lejojnë të përcaktohet dhe origjina prindërore e translokacioneve "de novo" nëpërmjet :

a) Përcaktimit të origjinës së kromozomit 21 të lirë në translokacionin 21/21.

b) Përcaktimit të origjinës së kromozomit 14 të lirë në translokacionin 14/21 dhe origjinës së kromozomit 22 të lirë në translokacionin 22/21.

### Rezultatet

#### 1. Të dhënat klinike:

Shpeshtësia e karakteristikave fenotipike paraqitet në tabelën nr. 1. Në disa pacientë kemi gjetur shenja jo të zakonshme të trizomisë 21 (Tabela nr. 2).

#### 2. Aspekte citogjenetike të trizomisë 21:

Në materialin tonë prej 157 personash kariotipi është realizuar në 137 prej tyre. Shpeshtësia e varianteve citogjenetike të hasura është paraqitur në tabelën nr. 3. Të

gjitha rastet me mozaicizëm janë me dy linja qelizore. Raporti midis linjave qelizore me 46 dhe 47 kromozome u gjet jouniform. Përqindja e klonit normal në rastet tona varion nga 3-90 % (Tabela nr. 4). Në tabelën nr. 5 janë paraqitur translokacionet e çekuilibruara 7 prej të cilave janë robertsoniane dhe 1 i thjeshtë, t (10, 21).

#### 3. Kariotipi i prindërve:

Në 68 raste të të sëmurëve me trizomi 21 është arritur të realizohet kariotipi i prindërve. Ka rezultuar që në 1 rast nëna (pacientja G. M.) kishte formën mozaike me 2 linja qelizore 47,+ 21/46 në raportin 50%. Pacientja paraqiste fenotip të moderuar të trizomisë 21. Nga ekzaminimi i kariotipit të prindërve në rastin e translokacionit (10, 21) nëna e fëmijës trizomik rezultoi bartëse e ekuilibruar e këtij translokacioni. Të gjitha translokacionet robertsoniane ishin "de novo".

Një rast që vlen për t'u përmendur ishte ai i dy prindërve që kishin lindur tre fëmijë, ndër të cilët dy me fenotip të trizomisë 21 (kariotipin nuk kemi mundur ta realizojmë) dhe një klinikisht e citogjenetikisht me trizomi 21. Në ekzaminimin citogjenetik kariotipi i tyre rezultoi normal (megjithëse nëna paraqiste fenotip të lehtë të trizomisë 21). Në të gjitha rastet e tjera kariotipi rezultoi normal.

#### 4. Origjina prindërore e kromozomit 21 të tepërt:

Nga viti 1990 në shërbimin tonë ka filluar studimi i origjinës prindërore të kromozomit 21 të tepërt (68 raste). Nëpërmjet vlerësimit të polimorfizmave citogjenetike të kromozomit 21 është përcaktuar origjina e kromozomit 21 të tepërt në trizominë parësore (tabela nr. 6) dhe në translokacionet (Tabela nr. 7).

#### 5. Mosha amtare :

Janë marrë në shqyrtim 132 raste ku të dhënat për moshën amtare ishin të mjaftueshme. Vlerat e skajshme për moshën e nënave rezultuan 17 dhe 46 vjeç, ndërsa mesatarja e moshës së nënave 28, 15 vjeç. Shpeshtësia e trizomisë 21 sipas grup moshave paraqitet në tabelën nr. 8. Shperndarja e moshës amtare, në rastet e studjuara, është dhënë në tabelën nr. 9.

### Diskutim

Në studimin tonë ashtu si në të dhënat e autorëve të tjerë ( 5 ) trizomia 21 parësore homogjene zë përqindjen kryesore të rasteve. Bartësit e kësaj trizomie janë përcaktuar si " Down tipik " dhe pse paraqesin variabilitet fenotipik. Shenjat e ndryshme morfologjike të konsideruara kryesore nuk janë absolutisht patognomonike. Trizomia 21 mund të përcaktohet si një bashkësi malformimesh të vogla që shoqërohen gjithnjë me prapambetje mendore të shkallëve të ndryshme. Me rrallë, por me shpeshtësi me të lartë se tek subjektet normale janë të pranishme malformime të mëdha ( kardiopatia e lindur, stenoza intestinale, malformime urinare etj.) ( 5 ). Në format mozaike nuk është gjetur një korrelacion i qartë midis shprehjes fenotipike dhe përqindjessë qelizave trizomike.

Nga studimet e kryera në një numër të madh

subjektesh Down ( 5, 18 ) në përgjithësi është logjike që të takohet një fenotip më i moderuar në rastet me një numër të madh qelizash normale, por ky kriter nuk është gjithmonë i vlefshëm. Janë përshkruar raste të subjekteve fenotipikisht normale ( zakonisht të ekzaminuar citogjenetikisht pas lindjes së një fëmije Down ) me një mozaicizëm të trizomisë 21 deri 30% të qelizave trizomike ( 19, 20 ).

#### Mozaicizmi në gjakun periferik

Në studimin tonë në 5 raste të mozaicizmit fenotipi ishte pothuajse i njëjtë, megjithëse në një rast linjat qelizore 47, +21/46 ishin respektivisht në raportin 10%/90% dhe në katër rastet e tjera kloni patologjik zinte më tepër se 90%. Ndërsa rasti i gjashtë, pacientja G. M. ( nëna e dy fëmijëve me trizomi 21 ) me kariotip 47, +21/46 në raportin 50% kishte fenotip të moderuar të trizomisë 21. Pra, në rizominë 21 fenotipe të njëjtë mund të kenë mozaikë të ndryshëm dhe e kundërta.

#### Mozaicizmi i qelizave të trurit

Në ndryshim nga qelizat e gjakut periferik qelizat e trurit janë me të ndjeshme ndaj mosekuilibrit kromozonik. Koeficienti intelektual në rastet e mozaicizmit varet nga raporti midis linjave qelizore cerebrale me 46 dhe 47 kromozon. Pacientja G.M. sic e përshkruam më lart paraqiste fenotip të zbutur të trizomisë 21, por zhvillim intelektual normal. Në qelizat e trurit të saj mesa duket mbizotëron në mënyrë të ndjeshme kloni normal. Sigurisht faktori i mësipërm lidhet ngushtë me krijimin e konditave riabilituese dhe edukative ( 5 ). Rasti i nënës citogjenetikisht normale me fenotip të lehtë të trizomisë 21, por që ka lindur 3 fëmijë ndër të cilët 2 me fenotip të trizomisë 21 dhe një fëmijë klinikisht e citogjenetikisht me trizomi 21 mendojmë se i detyrohet pranisë së mozaicizmit gonadik tek kjo paciente. Rreziku i frekuencës së një fëmije me

trizomi 21 ( në rastet e mozaicizmit ) varet nga numri i qelizave trizomike, shpërndarja e tyre në inde të ndryshme e mbi të gjitha nga fakti nëse është përfshirë ose jo linja germinale ( 19, 20 ). Nga të gjithë faktorët etiologjikë më i rëndësishëm dhe më i studjuari është mosha amtare.

Studimet epidemiologjike të bëra tek të lindurit gjallë, të lindurit vdekur, abortet spontane dhe tek fetuset në tremujorin e parë dhe të dytë të shtatzanisë kanë konfirmuar që incidenca e Trizomisë 21 është e lidhur ngushtë me moshën e rritur amtare.

Jepen këto shifra të rrezikut të lindjes së trizomisë 21 në vartësi të moshës së nënës ( 21 ):

19 .....	0,4 ( 1 : 2500 )
20-24.....	0,6 ( 1 : 1640 )
25-29.....	0,9 ( 1 : 1150 )
30-34.....	1,4 ( 1 : 700 )
35-39.....	4,4 ( 1 : 230 )
40-44.....	16,5 ( 1 : 60 )
>45.....	21,1 ( 1 : 47 )

Të dhënat tona përputhen me ato të literaturës . Në shpërndarjen e moshës së nënës shumica e lindjeve me trizomi 21 në studimin tonë kryhet në moshën 25 - 30 vjeç. Kjo përkon me kulmin e lindshmërisë së popullsisë normale. Më tej, pas një rënie të dukshme në moshën 30 - 34 vjeç, rënia mjaft e butë i detyrohet mesa duket moshës së avancuar të nënave.

Në materialin tonë formën e trizomisë 21 parësore e gjetëm në 89. 16% të rasteve. Forma mozaike u has në 4, 38% të rasteve. Të dhënat tona në këtë drejtim përkojnë me ato të disa autorëve italianë ( 21 ) që mbështesin mendimin se frekuenca e mozaicizmit në trizoninë 21 duhet të jetë më e lartë se ajo e gjetur në studimet e tjera . Kjo me sa duket i detyrohet numrit të madh të metafazave të ekzaminuara.

Tabela nr . 1. Shpeshtësia e karakteristikave fenotipike në trizominë 21.

1 muaj - 9 vjeç të porsalindur		
	në %	në %
Rima palpebrale oboike .....	80	82
Epikantus .....	55	-
Njolla të Brushfield .....	52	35
Oksipitali i sheshte .....	47	-
Anomali të dhëmbëve .....	25	-
Ndryshime të gjuhës .....	46	-
Palatum ogival .....	14	-
Dorë e vogël gishtërinj të shkurtër .....	59	-
Plikë palmare unike .....	49	26
Klinodaktili e gishtit të pestë të dorës .....	70	30
Plikë interfalangeale e vetme e gishtit të pestë të dorës .....	9	7
Rritje e distancës midis gishtit të parë dhe të dytë të këmbës .....	67	40
Hiperekstensibilitet artikular .....	20	73
Kriptorkidi .....	7	-
Penis i vogël .....	40	-

Tabela nr . 2. Shenja jo të zakonshme të trizomisë 21

Kardiopati	12
Artezi anale	1
Keiloskize	2
Keilit + glosit	6
Palatoskize	1
Mikrocefali	2
Ekzeme e gjeneralizuar	1
Dermatit i fytyrës	8
Spina bifida	1
Sindaktili II , III , IV	
bilaterale e këmbës	3
Polidaktili e gishtave të dorës ( hekzadaktili )	1
Hidronefroze	2

Tabela nr . 3. Shpeshhtësia e formave citogenetike të trizomisë 21

KARIOTIPI	Nr. i rasteve 1985-1989	Nr. i rasteve 1990-1994	Nr. i përgjithshëm i rasteve	në %
Trizomia 21 homogjene	60	63	123	89.78
Trizomia 21 mozaike > 3% < 10% qeliza normale	2	1	3	4,38
> 10% qeliza normale	2	1	3	
<u>Translokacionet</u> Robertsoniane I thjeshtë t ( 10 ; 21 )	4 -	3 1	7 1 5.1 0.74	5.84
Shuma	68	69	137	100

**Tabela nr . 4.** Format mozaike. Raporti midis linjës patologjike dhe normale

Rastet	Trizomia21 në %	Normale në %
1	97	3
2	95	5
3	90	10
4	88	12
5	50	50
6	10	90

**Tabela nr . 5.** Translokacionet. Klasifikimi dhe origjina e tyre

Tipi	De novo	Familjare		Shuma
		Amtare	Atnore	
I thjeshte, t ( 10; 21 )		1	-	1
Robertsonian 14/21	3	-	-	3
21/21	3	-	-	3
22/21	1	-	-	1
Shuma	7	1	-	8

**Tabela nr. 6.** Origjina e kromozomit 21 të tepërt  
1990 - 1994

	Trizomia 21 parësore		Shuma
	Amtare	Atnore	
Mosshkëputja			
Ndarja e parë meiotike	39 ( 2 )	14	53 ( 82, 81% )
Ndarja e dyte meiotike	8	3	11 ( 17, 19% )
Shuma	47 ( 73, 44% )	17 ( 26, 56% )	64

( ) Rastet e mozaicizmit me 3 - 90% qeliza normale

Tabela nr. 7. Origjina prindërore e translokacioneve "De novo"  
1990 - 1994

Translokacionet "De novo"	Amtare	Atnore	Shuma
14 q      21 q	2	-	2
22 q      21 q	1	-	1
Shuma	3	-	3

Tabela nr. 8. Shpeshtësia e Trizomisë 21 sipas grup - moshave  
1990 - 1994

Mosha amtare	Nr. i Lindjeve	Tr. 21	Shpeshtësia	1000 lindje
15 - 19	2566	1	0,38	1 : 2566
20 - 24	9723	6	0,61	1 : 1620
25 - 29	11962	11	0,91	1 : 1087
30 - 34	7818	10	1,27	1 : 781
35 - 39	2066	9	4,35	1 : 229
40 - 44	375	6	16	1 : 62
45	48	1	20,8	1 : 48

Tabela nr. 9. Shpërndarja e moshës amtare në rastet e studjuara

Mosha amtare	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	40 - 44	45
Nr. i rasteve	5	37	42	22	18	6	1

## BIBLIOGRAFIA

1. Dagna Bricarelli F: La sindrome di Down; aspetti citogenetici de epidemiologie. In; Corso di aggiornamento in Genetica Umana. E. O. Ospedali Galliera - Genova 1990: 74 - 86.
2. Dalla piccola B: la diagnostica citogenetica ed il consultorio genetico. Prpsettove im Pediatria 1982, 45: 89 - 100.
3. De Grouchy J, Purleau C : Atlas des Maladies Chromosomiques 2, de Expansion Scientifique Francaise Paris 1982: 340 - 351
4. Giraud F. Mattei J. F: Aspects epidemiologiques de la Trisomie 21. Journal de Genetique Humaine 1976, 1 : 1 - 30 .
5. Dagna Bricarelli F, Inglese C, Moretti A, Rasore - Quartino A: CE. PI. MAspeti epidemiologici, genetice, clinici, riabilitativi e sociali della sindrome di Down. V Convegno : " Un futuro per i bimbi Down " Genova 1 - 3 dicembre 1983
6. Lungarotti M. S, Dallapiccola B : Origine del extra chromosone 21. Indagine su 50 famiglie. Pathologica 1981, 23 : 334 - 339
7. Mattei J. F, Ayme S; Maternal age and origine of nondisjunction in Trissomy 21. J. Med. Genet. 1980, 17 : 368 - 379.
8. Mikkelsen M : Nondisjunction in Trisomy 21.

- Study of chromosomal heteromorphisms in 110 families. *Ann. Hum. Genet.* 1980, 44 : 17 - 23
9. Dodinval P., Klein D : La genetique humaine an service de la medecine, Ed. Medecine e Hygiene Geneve 1979 : 71 - 79
  10. Giraud F, Mattei J. F : Genetique medicale diffusion La Revue de Medicine. 1982: 81 - 98
  11. Pierluigi M. Grasso M, Carobbi S : Irradiazioni Ionizzanti e Trisomia 21. In sindrome di Down. Recerche e Prospettive UNI DOWn 1989, 10 : 9 - 11
  12. Stene J : Effect of advanced paternal age on the incidence of Tisomy 21. In "Trisomy 21." Burgio G. R, Fraccaro M ( edits ) Springer - Verlag Berlin 1981 : 257 - 262
  13. Stene J. : Paternal agi and Down's syndrome. Data from prenatal diagnosis ( D. F. G. ) *Hum. Genet.* 1981; 59; 119 - 124.
  14. Uchida I. A : Radiation - induced nondisjunction envrion. *Health Prospect* 1979; 31 : 13 - 18
  15. J. M. Connor, M. A. Ferguson - Smith : Trisomy 21 ( Down Syndrome ) Esential Medical Genetics 1993, 129 - 131.
  16. Who : Community Genetics Service in Europe. who Regional Publication. European series No. 38 Modell B. ed. 1991 : 52 - 54
  17. A. F. Davies, L Barber, M Murer - Orlando, M. Bobrow, M. Adinolfi. Fish detection of Trisomy 21 in interphase by the simultaneous use of two differentially labelled cosmid contigs. *Journal of Medical Ginetics* 1994; 31 : 679 - 685.
  18. Dmith W. D. Recognizable patterns of human malformation. W. B. Saunders C. Philadelphia 1982, 10 - 13.
  19. Priest J. H, Brantley K. E, Blackston R. D : Parental mosaicism as a cause of Down syndrome *J. Ped.* 90, 786 - 788, 1977.
  20. Harris D. J., Begleiter M. L, Chamberlin J, ; Hankins L, Magenis R. E : Parental Trisomy 21 Mosaicism *Am. J. Hum. Genet.* 1982 34:125 - 133.
  21. Dagna Bricarelli F, Rasore Quartino A, Moretti A, Felicioli F. Sindrome di Down *Enciclopedia Medica Italiana Estratto del secondo volume dell "Aggiornamento I"* 1991.