

## Un Caso di Sindrome Clinica da Trisomia 18 con Corredo Cromosomico a Mosaico \*

**E. de Toni,<sup>1</sup> L. Massimo,<sup>2</sup> M. G. Vianello,<sup>2</sup> F. Dagna-Bricarelli<sup>3</sup>**

Edwards *et al.* presentarono nel 1960 la prima relazione di un bambino con la sindrome di malformazioni multiple dovuta alla trisomia 18, ritenendo tuttavia che l'extracromosoma fosse un 17. Quasi contemporaneamente Patau *et al.* (1960) segnarono in breve due bambini con questa sindrome, ma poterono soltanto identificare l'extracromosoma come uno del gruppo E (16-18). Nella completa relazione di questi due bambini, Smith *et al.* (1960) ne pubblicarono altri quattro in cui identificarono l'extracromosoma con il 18. Successivamente Patau *et al.* (1961) paragonarono le anomalie dei loro sei pazienti con quelle del caso descritto da Edwards e conclusero che tutti e sette avevano la stessa sindrome, evidentemente causata dalla presenza di uno stesso extracromosoma e fecero un elenco più dettagliato delle anomalie riscontrate. A queste, numerose altre segnalazioni seguirono: quasi 100 sono i casi pubblicati fino a oggi (Lejeune *et al.*, 1965; Turpin, 1965; Yunis, 1965; Gautier, 1966).

Le principali caratteristiche morfologiche della sindrome della trisomia 18 sono: immaturità ed accrescimento scarsissimo, notevole ritardo psico-motorio, ipertonìa, facies particolare dovuta alla presenza di microcefalia con oxicefalia, micrognatia, orecchie più o meno malformate con impianto basso, mani pure con aspetto particolare per deformità della flessione delle dita legata a retrazione tendinea, soprattutto a carico del terzo e del quarto dito, e clinodattilia. Sono sempre associate malformazioni di altri apparati od organi, ognuna di queste con frequenza variabile: cardiopatia, lussazione dell'anca, sterno corto o imbutiforme, anomalie degli arti inferiori, degli apparati urinario, genitale, digerente, ecc. I dermatoglifi hanno un

\* Comunicazione tenuta alla Riunione della Sezione Ligure della Società Italiana di Pediatria il 17 febbraio 1966.

<sup>1</sup> Istituto di Puericultura e Cattedra di Genetica, Sassari

<sup>2</sup> Clinica Pediatrica, Genova

<sup>3</sup> Cattedra di Genetica Umana, Sassari

quadro caratteristico (Lejeune *et al.*, 1965). La massima parte di questi bambini muoiono entro il primo anno di vita. È stato calcolato che l'incidenza della malattia nella razza bianca (Caucasica) sia dello 0,23‰ (1 ogni 4500 neonati circa). È di gran lunga più frequente nelle femmine, il che sta probabilmente ad indicare la maggiore incidenza di morti intrauterine dei maschi. Parimenti a ciò che si verifica per le altre trisomie autosomiche, l'età media dei genitori è elevata; ciò depone per una turba della meiosi dovuta a non-disgiunzione.

Dopo i primi dubbi se l'extracromosoma apparteneva al gruppo 17 o al 18, dapprima su una base puramente morfologica, gli AA. sono giunti all'accordo di considerarlo un 18. Nel 1964, Yunis *et al.* segnalavano i primi risultati ottenuti con la citoautoradiografia: all'incorporazione della timidina tritiata l'extracromosoma si comportava come quelli della coppia 18 (late replicating).

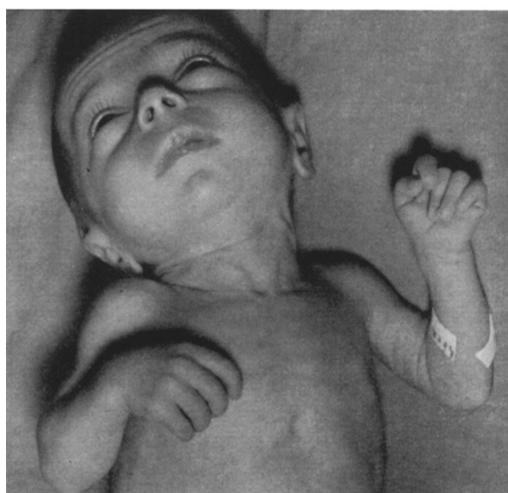
Accanto ai casi di trisomia completa e libera, altri ne sono stati descritti con trisomia da traslocazione e con forme parziali, in cui il 18 supplementare è rappresentato da un solo frammento oppure esiste un mosaicismo costituito da una popolazione di cellule normali e da una di cellule trisomiche. Tre sono i casi descritti finora con quest'ultima anomalia (Weiss *et al.*, 1962; Koulischer *et al.*, 1963; Warkany *et al.*, 1964). A questo gruppo appartiene pure il caso che presentiamo.

*S. Antonella*, secondogenita, nata a termine da parto distocico l'11-1-1965 con peso di Kg. 2,400; ricoverata nella Clinica Pediatrica di Genova all'età di cinque giorni per grave asfissia e convulsioni. La bambina presentava le seguenti malformazioni: microcefalia con cranio allungato per prevalenza del diametro antero-posteriore sul trasversale, impianto basso delle orecchie, micrognatia, palato ogivale, pelle sovrabbondante alla nuca, solco delle quattro dita alla mano sinistra e al piede destro, mani (particolarmente la sinistra) nel tipico atteggiamento descritto nella sindrome della trisomia 18, in flessione per retrazione tendinea interessante particolarmente il terzo e il quarto dito; sterno corto e imbutiforme; ernia ombelicale; lussazione congenita dell'anca destra (Fig. 1). Grave compromissione neurologica: ipertonia generalizzata con opistotono, mancanza del riflesso della suzione e della deglutizione con notevoli difficoltà nell'alimentazione; gravissimo deficit psico-motorio con impossibilità a valutare il Q. I., in quanto la bambina non raggiungeva neppure un'età psico-motoria considerabile. Alterazioni EEG gravi diffuse, prevalenti sull'emisfero sinistro. L'accrescimento è stato scarsissimo, a 9 mesi il peso era di kg. 2,900; ha presentato numerose broncopolmoniti ab ingestis ed otite purulenta. L'exitus è avvenuto a domicilio all'età di 9 mesi e mezzo.

Sono state eseguite con la tecnica del micrometodo sei culture di leucociti per l'esame cromosomico tra il 27-4 e il 3-7-1965. Di queste soltanto due culture hanno dato esito positivo, probabilmente a causa dei continui trattamenti antibiotici a cui la bambina era sottoposta. Infatti anche i cromosomi delle cellule che in cultura hanno raggiunto la metafase presentano lesioni di tipo acquisito verosimilmente da riferirsi ai farmaci assunti, quali fusioni delle estremità distali dei cromatidi, di uno



a



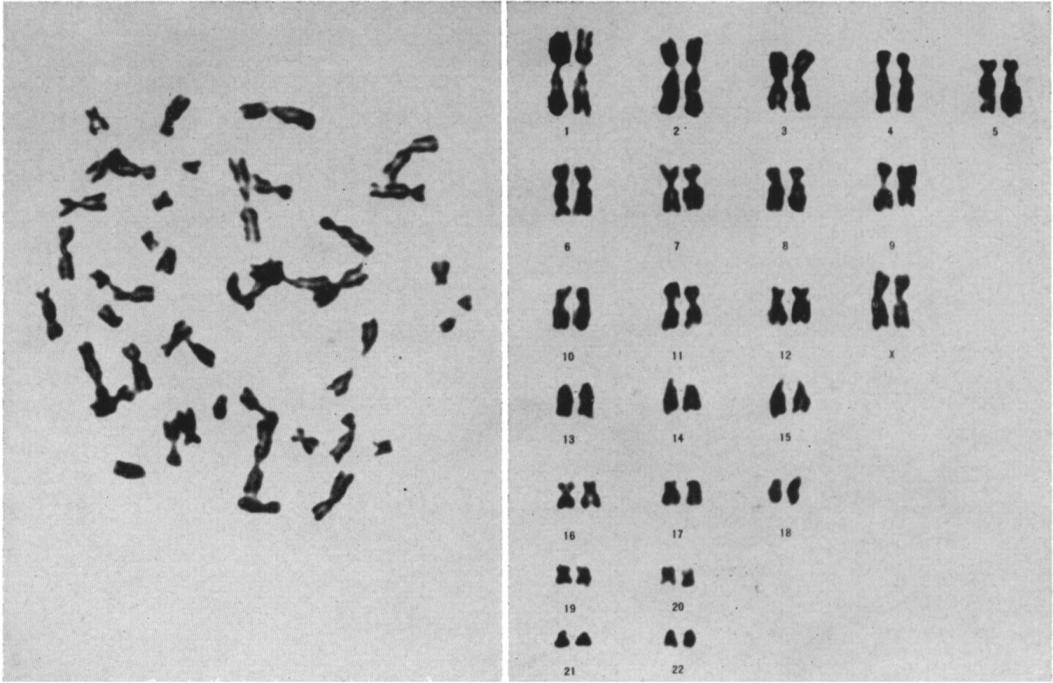
b

Fig. 1. *a, b.* Quadro di malformazioni multiple caratteristico della sindrome della trisomia 18: ipertonìa generalizzata con opistotono; microcefalia modesta con prevalenza del diametro antero-posteriore sul trasversale; impianto basso delle orecchie; micrognatia; pelle sovrabbondante alla nuca; sterno corto e imbutiforme; mano sinistra nell'atteggiamento tipico della sindrome; ernia ombelicale

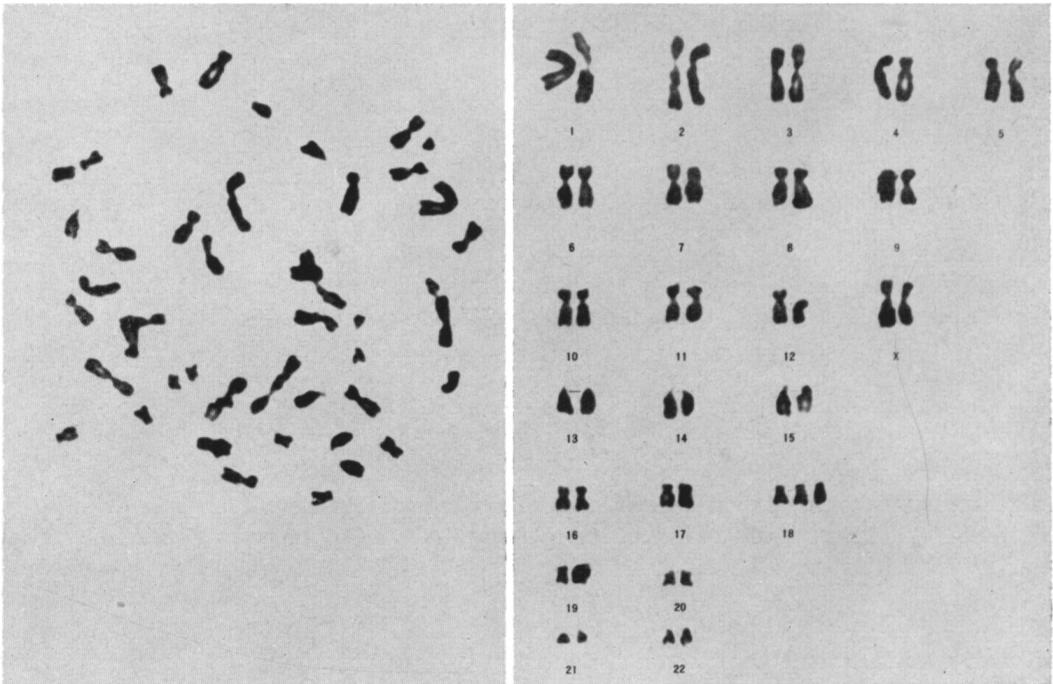
o di due cromosomi tra di loro, lesioni acromatiche, tendenza all'agglutinazione, aumento dei poliploidi. Delle due culture sono state contate 100 mitosi complessivamente. Dall'esame dei cariotipi possiamo dedurre che si tratta di un mosaicismo di trisomia 18 con 50% di cellule a cariotipo normale e 50% a cariotipo patologico (Fig. 2 e Tab. 1).

I mosaicismi che si stabiliscono per un errore mitotico anzichè meiotico, rappresentano un problema affascinante, soprattutto per quello che riguarda i rapporti tra fenotipo e cariotipo. Un contributo significativo potrebbe essere portato con lo studio del corredo cromosomico dei vari organi e tessuti, indispensabile per valutare la vera entità del mosaicismo.

Come appare evidente dalla Tab. 2, la sintomatologia presentata dalla bambina descritta da Warkany *et al.* (1964) è del tutto atipica, tanto da indurci a pensare se l'extracromosoma, considerato dagli AA. come un 18, con l'aiuto delle tecniche morfologiche oggi a nostra disposizione, non potrà in un domani essere interpretato diversamente, in quanto portatore di geni diversi. Al contrario, i casi di Weiss



*a*



*b*

Fig. 2. *a*: Cariotipo femminile normale 46/XX. *b*: Cariotipo femminile anormale 47/XX con trisomia 18

**Tab. 1. Rapporto tra cellule normali e cellule trisomiche nei casi di mosaicismo di trisomia 18**

Casi		Autori	Anno	Cariotipo %		
N.	Sesso			Normale	Tri-18	Altri
1	♀	Weiss <i>et al.</i>	1962	80	20	
2	♀	Koulischer <i>et al.</i>	1963	36	64	
3	♀	Warkany <i>et al.</i>	1964	20	70	10
4	♀	Caso personale	1966	50	50	

**Tab. 2. Caratteristiche dei casi con mosaicismo di trisomia 18 (cellule normali e cellule triplo-18)**

	Weiss <i>et al.</i>	Koulischer <i>et al.</i>	Warkany <i>et al.</i>	Caso personale
Età paterna alla nascita	20	?	40	28
Età materna alla nascita	15	?	39	30
Ordine di genitura	1°	3°	2°	2°
aborti precedenti	—	—	1	1
parti precedenti	—	2	—	—
Sesso	♀	♀	♀	♀
Familiarità	no	si	no	no
Gravidanza	regolare	?	patologica	regolare
Parto				distocico
Peso neonatale (kg.)			1,710	2,400
Exitus (età)	4/12	11/12	vivente 8 a.	9/12
Immaturità	si	si	si	si
Accrescimento deficitario	si	si	si	si
Ritardo psico-motorio	si	si	si	si
Ipertonia	si	si	no	si
Convulsioni				si
Altri sintomi neurologici	si	(gravi alterazioni anatomopatologiche)	si	si
Alterazioni EEG				si
Dismorfie craniche	si	si	si	si
Malform. auricolari	si	si	si	si
Malform. oculari	no	no	si	no
Micrognatia	si	si	no	si
Malform. del collo			no	si
Malform. toraciche	si	si	si	si
Malform. del bacino			si	si
Malform. arti superiori, mani	tipiche	tipiche	no	tipiche
Malform. arti inferiori	no	si	si	si
Malform. cardiache	si	no	probabile	no
Malform. appar. digerente	no	no	si	
Malform. appar. urinario	no	no	si	no
Malform. appar. genitale	no	no	no	no

*et al.* (1962), di Koulischer *et al.* (1963) ed il nostro hanno tutte le principali caratteristiche della sindrome della trisomia 18, tanto che si potrebbe per questi affermare che la popolazione di cellule anormali, anche se sorta per un errore mitotico all'inizio della formazione dell'embrione, condiziona tutta la successiva organogenesi e che la gravità del quadro clinico non viene assolutamente modificata o attenuata dalla popolazione di cellule normali.

### Riassunto

Viene presentato il caso di una neonata, seguita fino al 9° mese di vita che presentava un quadro clinico di malformazioni multiple tipico della trisomia 18: microcefalia, impianto basso delle orecchie, micrognatia, palato ogivale, pelle sovrabbondante alla nuca, solco delle quattro dita, tipico atteggiamento delle mani, lussazione dell'anca destra, grave compromissione neurologica con la caratteristica rigidità e gravissimo deficit psichico; l'accrescimento ha avuto un andamento scadentissimo. La bambina è giunta a morte al 9° mese di vita. Le ricerche cromosomiche, eseguite su due culture di leucociti del sangue capillare, evidenziavano la presenza di due popolazioni, in percentuali pressochè identiche, di cellule normali e di cellule con trisomia 18. La letteratura riguardante l'argomento viene quindi esaminata e discussa.

### Bibliografia

- EDWARDS J. H. *et al.* (1960). A new trisomic syndrome. *Lancet*, **1**: 787.
- GAUTIER M. (1966). Principales anomalies chromosomiques (en dehors du mongolisme). In: *Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Pédiatrie*, Paris. 4002-T30.
- KOULISCHER L. *et al.* (1963). A case of trisomy-18 mosaicism. *Lancet*, **2**: 945.
- LEJEUNE J. *et al.* (1965). Les aberrations autosomiques. *Atti XX Congr. Ass. Pediat. Lang. Franç.*, Nancy.
- PATAU K. *et al.* (1960). Multiple congenital anomaly caused by an extra-autosome. *Lancet*, **1**: 790.
- *et al.* (1961). Trisomy for chromosome no. 18 in man. *Chromosoma*, **12**: 280.
- SMITH D. V. *et al.* (1960). New autosomal trisomy syndrome: multiple congenital anomalies caused by extra-chromosome. *J. Pediat.*, **57**: 338.
- TURPIN R., LEJEUNE J. (1965). *Les Chromosomes Humains*. Ed. Gauthier-Villars, Paris.
- YUNIS J. J. (1965). *Human Chromosome Methodology*. Ed. Academic Press, New York.
- *et al.* (1964). Deoxyribose-nucleic-acid replication pattern of trisomy 18. *Lancet*, **2**: 286.
- WARKANY J. *et al.* (1964). Chromosome analyses in a Children's Hospital. *Pediatrics*, **33**: 290.
- WEISS L. *et al.* (1962). Four infants with the trisomy 18 syndrome and one with trisomy 18 mosaicism. *Amer. J. Dis. Child.*, **104**: 533.

## SUMMARY

A case of a female newborn, followed up to the 9th month of life, presenting a clinical picture of multiple malformations, typical of trisomy-18, is reported by the AA.: microcephaly, low set of ears, micrognathia, ogival palate, superabundant skin in the neck, simian crease, typical hands attitude, luxation of the right hip, severe neurological symptomatology with the characteristic rigidity and, finally, an extremely severe mental defect.

Growth has always been very poor; death occurred at the 9th month of life.

Chromosome research, done with two cultures of capillary blood, revealed the presence of two lines of normal and trisomy-18 cells in similar percentage.

The literature concerning the subject is examined and discussed.

## RÉSUMÉ

Les AA. présentent le cas d'une nouveau-née, suivie jusqu'au 9<sup>ème</sup> mois de vie, présentant un tableau clinique de malformations multiples, typique de la trisomie 18: microcéphalie, implantation basse des oreilles, micrognathie, palais ogival, peau surabondante à la nuque, sillon de main des singes, typique position des mains, luxation de la hanche droite, grave compromission neurologique avec la caractéristique rigidité et déficit psychique très important. Le développement de l'enfant a toujours été très pauvre jusqu'à sa mort, lors du 9<sup>ème</sup> mois de vie. Les recherches chromosomiques, effectuées sur deux cultures de leucocytes de sang capillaire, mettaient en évidence la présence de deux populations, en pourcentage à-peu-près identique, de cellules normales et de cellules avec trisomie-18. Les AA., enfin, examinent et discutent la littérature existante en ce domaine.

## ZUSAMMENFASSUNG

Verf. behandeln den Fall einer Neugeborenen, den sie bis zum 9. Lebensmonat verfolgten. Das Mädchen wies ein klinisches Bild mit Missbildungen auf, wie sie für die Trisomie 18 typisch sind: Mikrozephalie, niedriger Ohransatz, Mikrognathie, Spitzbogengauumen, überschüssige Nackenhaut, Vierfingerfurche, typische Haltung der Hände, Hüftgelenksluxation rechts, schwere neurologische Mängel mit der charakteristischen Steifheit und ganz schweres psychisches Defizit. Das Wachstum war nur ganz gering. Das Mädchen starb im 9. Lebensmonat.

An zwei Leukozytenkulturen aus Kapillarblut wurden Chromosomenforschungen angestellt; diese zeigten die Anwesenheit von zwei Zellpopulationen, in fast gleichem Verhältnis, d.h. normale Zellen und Zellen mit Trisomie 18.

Es folgen Prüfung und Diskussion der diesbezüglichen Literatur.