

Linee Guida Multidisciplinari per l'Assistenza Integrata alle Persone con Sindrome di Down e alle loro Famiglie

Diagnosi citogenetica e consulenza sul rischio di ricorrenza

Questo documento è stato scritto dalla dott.ssa Fiorella Guerrieri e prof Giovanni Neri, genetisti e dal prof. Pierpaolo Mastroiacovo, pediatra in collaborazione con il gruppo di lavoro LGSD.

Ultimo aggiornamento 24 Febbraio 2006

Premessa

La sindrome di Down (SD) è causata da trisomia del cromosoma 21. Nel 95% dei casi si tratta di una trisomia 21 libera, mentre nel rimanente 5% si riscontra una traslocazione del cromosoma 21 su un altro cromosoma acrocentrico (traslocazione robertsoniana) (Thuline and Pueschel, 1982; Hook, 1982; Verma et al., 1991; Mutton et al., 1996; Jyothy et al., 2002).

All'incirca nel 3% dei casi di trisomia 21 libera si osserva una condizione di mosaicismo (Mikkelsen, 1977).

In circa 1/3 delle trisomie da traslocazione, un genitore è portatore della medesima traslocazione in forma bilanciata ed è pertanto a rischio di avere altri figli con trisomia 21. Nei rimanenti 2/3 la traslocazione è *de novo* (Mutton et al., 1996).

Il quadro clinico della sindrome di Down può anche essere causato da duplicazioni interstiziali del cromosoma 21 che interessano la banda q21-q22 (denominata regione critica) (Ohira et al., 1996); in questi casi non si riscontra un'anomalia di numero dei cromosomi (la conta totale rimane di 46) e può essere difficile identificare la duplicazione intracromosomica se il cariotipo non ha una buona risoluzione.

Nel 3% circa delle coppie di età inferiore a 35 anni che hanno avuto un figlio con trisomia 21 libera è possibile riscontrare un basso mosaicismo (0.5-1% circa) per la presenza di cellule con trisomia del cromosoma 21 (Harris et al., 1982; Uchida and Freeman, 1985, Frias et al., 2002).

Tali coppie sono da considerarsi a rischio aumentato di avere altri figli con trisomia 21 libera (Frias et al., 2002), anche se tale rischio non è quantizzabile.

Inoltre, nello 0.4 % circa delle coppie che hanno avuto un figlio con trisomia 21 libera è possibile riscontrare un riarrangiamento cromosomico strutturale a carico di altri cromosomi, la cui correlazione con la trisomia 21 è incerta (Uchida and Freeman, 1986; Couzin et al., 1987).

Raccomandazione

1. Si raccomanda a neonatologi, pediatri, neuro-psichiatri infantili di effettuare un esame del cariotipo a tutti i neonati con fenotipo compatibile con la sindrome di Down per confermare la diagnosi clinica e individuare il tipo di trisomia. La risposta del cariotipo non è indispensabile per avviare l'iter assistenziale anche se lo agevola.
2. Effettuare l'esame del cariotipo presso un laboratorio accreditato.
Se il cariotipo è stato eseguito in epoca prenatale non è necessario ripeterlo, se il quadro clinico alla nascita è chiaramente compatibile con la sindrome di Down e la documentazione relativa alla diagnostica prenatale è chiara e di buon livello tecnico. Viceversa l'esame citogenetico va ripetuto se il fenotipo è compatibile con la sindrome di Down, ma l'indagine prenatale ha dato esito negativo.

3. Eseguire il cariotipo con risoluzione a 300 bande per diagnosticare una trisomia 21 libera o da traslocazione robertsoniana. Obiettivo: Diagnosi citogenetica, essenziale per la consulenza sul rischio di ricorrenza
4. Esaminare almeno 20 cellule. Obiettivo: diagnosi citogenetica, senza la preoccupazione di indagare su forme di mosaicismo minimo che comunque non hanno un chiaro significato prognostico e non influenzano la consulenza sul rischio di ricorrenza
5. Fornire la risposta del cariotipo entro due settimane e in tempi più brevi (8 giorni) se richiesto dal medico in situazioni particolari. Obiettivo: assicurare tempestività della risposta tenendo conto delle realtà esistenti e delle problematiche tecniche
6. Offrire la possibilità di effettuare un esame del cariotipo ai genitori di bambini con trisomia da traslocazione (Robertsoniana e non) spiegando l'opportunità di tale indagine. Obiettivo: identificare coppie a rischio di ricorrenza più elevato indirizzarli alla consulenza genetica, che può coinvolgere altri membri della famiglia.
7. Eseguire il cariotipo con una risoluzione più alta (550 bande) e di applicare metodiche di citogenetica molecolare (FISH) con sonde fluorescenti specifiche, selezionate *ad hoc* dal citogenetista, nelle rare forme in cui esiste il sospetto, basato su criteri clinici (fenotipo suggestivo di S. Down in pazienti con analisi citogenetica standard nella norma), di riarrangiamenti complessi o duplicazioni interstiziali del cromosoma 21. Persistendo la negatività del test, può essere indicata la ricerca di un mosaicismo estendendo l'analisi a 100 cellule o ad altri tessuti (cute). Obiettivo: precisazione dell'anomalia cromosomica, per la consulenza genetica.
8. Offrire ai genitori la consulenza con un genetista o un medico esperto in sindrome di Down in tutti i casi di trisomia 21 libera o in mosaicismo, con un genetista nei casi di sindrome di Down da traslocazione o con riarrangiamenti complessi.

Tabella 1: rischio di ricorrenza in funzione del genitore (madre/padre) portatore della traslocazione

- La presenza di una traslocazione 21;21 nel padre o nella madre implica un rischio di avere un figlio con sindrome di Down praticamente del 100%
- La presenza di una traslocazione robertsoniana nella madre implica un rischio di avere un figlio con sindrome di Down del 12% circa
- La presenza di una traslocazione robertsoniana nel padre implica un rischio di avere un figlio con sindrome di Down del 3% circa

Bibliografia

Couzin DA, Watt JL, Stephen GS: Structural rearrangements in the parents of children with primary trisomy 21. J Med Genet 24: 280-282, 1987

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2953898&dopt=Abstract

Frias S, Ramos S, Molina B, del Castillo V, Mayen DG: Detection of mosaicism in lymphocytes of parents of free trisomy 21 offspring. Mutat. Research 520: 25-37, 2002

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12297141&dopt=Abstract

Harris DJ, Begleiter ML, Chamberlin J, Hankins L, Magenis RE: Parental trisomy 21 mosaicism. Am J Hum Genet 34: 125-133, 1982

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6211090&dopt=Abstract

Hook, E. G.: Epidemiology of Down syndrome. In: Pueschel, S. M.; Rynders, J. E. : Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences. Cambridge: Ware Press (pub.) 1982. Pp. 11 only.

Mikkelsen, M: Down's syndrome cytogenetic epidemiology. Hereditas 86: 45-59, 1977
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=143464&dopt=Abstract.

Mutton D, Alberman E, Hook EB: Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down syndrome cytogenetic register and the association of clinical cytogeneticists. J Med Genet 33: 387-394, 1996.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8733049&dopt=Abstract

Ohira, M.; Ichikawa, H.; Suzuki, E.; Iwaki, M.; Suzuki, K.; Saito-Ohara F.; Ikeuchi, T.; Chumakov, I.; Tanahashi, H.; Tashiro, K.; Sakaki, Y. : A 1.6-Mb P1-based physical map of the Down syndrome region on chromosome 21. Genomics 33: 65-74, 1996.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8617511&dopt=Abstract

Thuline, H. C.; Pueschel, S. M.: Cytogenetics in Down syndrome. In: Pueschel, S. M.; Rynders, J. E. : Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences. Cambridge: Ware Press (pub.) 1982. Pp. 133 only.

Uchida IA, Freeman VC: Trisomy 21 Down syndrome. Parental mosaicism. Hum Genet 70: 246-248, 1985
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3160645&dopt=Abstract

Uchida IA, Freeman VC: Trisomy 21 Down syndrome. Structural chromosome rearrangements in the parents. Hum Genet 72: 118-122, 1986
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2935479&dopt=Abstract