

Vojislav Novosel,  
Biološki zavod — Titograd

## Down-ov sindrom u djece, otkriven u medicinskom centru — Titograd

### ABSTRACT

The results of investigations of chromosomes' aberration at children in children's department of Medical Center in Titograd are given in this work. Investigations were done in period of one year, on children who were sent to genetic laboratory, with the diagnosis of mental retardation. From the total of 27 patients, by clinical and cytogenetic analysis, three cases of Down's syndrom were discovered with trisomia of group G (2 patients) and with balanced translocation of D/G group of chromosomes (1 patient).

Other authors published similar materials (Zergollern Lj., Petrović A., Ajdarić B., Garžičić B., and others) in magazine »Genetics« Vol. 5, No 2, p. 253, 1973, Beograd; »Genetics« Vol. 6, p. 127, 1974, Beograd.

### UVOD

Priroda nasljednosti jedna je od glavnih svojstava živih organizama, koja je još odavno pobuđivala interesovanje čovjeka, pa mnogi naučnici pokušavaju da se informišu o ovoj materiji.

Mogućnost upravljanja nasljednošću ima ogroman značaj za mnoge privredne grane, posebno poljoprivredu, gdje je čovjek, poznavajući zakone nasljeđa, uspio da stvori brojne nove sorte biljaka i rase životinja koje imaju izvanredan privredni značaj.

Dostignuća savremene humane citogenetike kao grane opšte genetike uspješno se primjenjuju u praksi savremene medicine, a naročito se to dostignuće ogleda u ranom dijagnostičiranju u pojedinim granama medicine, npr. pedijatriji, ginekologiji, rentgenologiji, hematologiji i dr.

Početak dvadesetog vijeka mnogi naučnici nastojali su da prouče i odrede broj hromozoma kako u čovjeka, tako i u životinja i biljaka. Među njima se ističu, Virchow (1857), Fleming (1882), Weiman (1917), koji otkriva XY hromozome u humanoj populaciji, a Evans opisuje da u čovječijim ćelijama ima 48 hromozoma. Uporedo sa ovim istraživanjima i otkrićima, Barr i Bertran su (1949) otkrili prisutnost polnog hromatina (tzv. Barr-ovog tijela) u nukleocitima motornih neurona hipoglosusa u mozgu ženke mačke, dok u mužjaka ove pojave nije bilo. Prema tome, Barr je utvrdio da se polni hromatin javlja samo u žene, dok ga u muškaraca nema.

Tižo i Levan su 1956. dokazali da čovječje ćelije imaju normalan broj hromozoma i to 46. Od toga su 22 para autozomi, a jedan par polni hromozomi.

Današnjom tehnikom, kao što su razni predtretmani ćelija i njihova kultivacija in vitro, omogućuju tačno utvrđivanje broja i morfologije hromozoma u čovjeka.

Proučavajući pojavu nekih hromozomskih anomalija kod djece u našoj sredini, uočili smo da je najčešći slučaj pojave Down-ova sindroma. Ovaj sindrom je ustvari uzrok pojave mongoloidizma. Down-ov sindrom javlja se u vidu trizomije hromozoma iz grupe-G i tzv. balansirana translokacija hromozoma iz grupe-D/G i G/G.

Pored navedenih anomalija, bilo je i drugih slučajeva hromozomskih aberacija, a najčešće su mikrogenetičke anomalije koje se ne uočavaju kod fenotipa.

Uspjeh savremene citogenetike doprinio je da se upozna niz patoloških stanja koja su za čovjeka i te kako teška i predstavljaju veliki teret kako za porodicu tako i za društvo.

#### METODE RADA

Ispitivanja su vršena na djeci iz Medicinskog centra — Titograd sa dijagnozom mentalne retardacije. Od ukupno 27 klinički i citogenetički analizirane djece rađena su 3 slučaja sa tzv. trizomijom hromozoma iz G-grupe i translokacija D/G poznate pod imenom Down-ov sindrom. Ovim ispitivanjima nijesu obuhvaćeni roditelji kao ni ostali članovi uže porodice zbog nemogućnosti stupanja sa njima u kontakt. Analiza hromozoma je rađena na metafaznim figurama dobijenim iz kulture limfocita periferne krvi, po metodi Arakaki i Sparkesa (1963). Po izvršenoj inokulaciji pune krvi koja je zasadišana u hranjivi medijum i držana u termostatu 72 časa na temperaturi od 37°C, posljednja 4 časa prije otvaranja flašica, ubačen je kolcenid radi razaranja diobenog vretena, poslije toga se vrše obrada i fiksacija materijala.

#### CILJEVI RADA

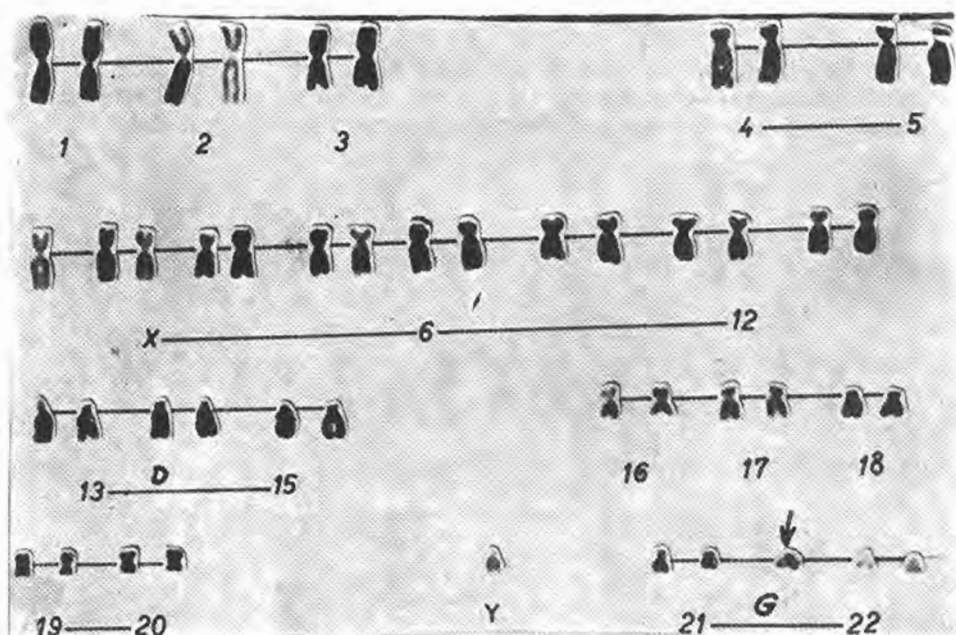
Prvi put kod nas u SRCG vrše se ispitivanja učestalosti hromozomskih aberacija u reterdirane djece, gdje je citogenetičkom analizom potvrđeno da imaju tzv. trizomiju grupe-G, i balansiranu

translokaciju. U ovom radu biće prikazana trizomija grupe-G, kao i translokacija grupe-D/G, pronađene u djece na pomenutom odjelu Medicinskog centra u Titogradu.

### CITOGENETIČKA ANALIZA

Down-ova bolest praćena je duplikacijom hromozoma grupe-G i translokacijom hromozoma-D/G. Bolesnici sa Down-ovim sindromom imaju hromozomski komplement 47, umjesto normalnog 46.

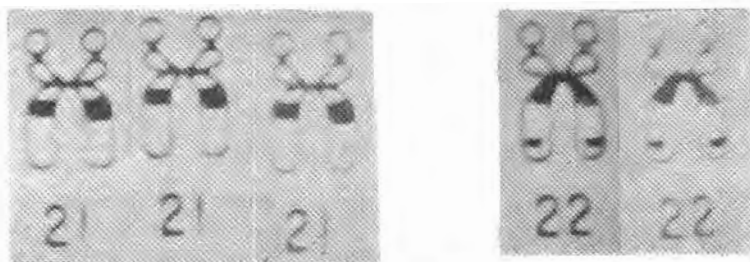
Kod tri pacijenta, dva dječaka i jedne djevojčice, čije se doba života kreće od 1-3 godine, citogenetičkom analizom utvrđeno je da imaju tzv. trizomiju grupe-G i balansiranu translokaciju hromozoma-D/G, što se vidi iz kariotipa sa hromozomskih komplementom 47, XY, G+, sl. 1 i 46. XX D+//G— sl. 3.



Sl. 1. Kariotip probanta sa G-grupom sa 5 akrocentričnih hromozoma sa hromozomskim komplementom 47, XY, G+

Ova karakteristična anomalija u hromozoma iz grupe-G poznata je kao trizomija i nađena je u dva dječaka, i to: J. S. dvije godine, i D. J. tri godine.

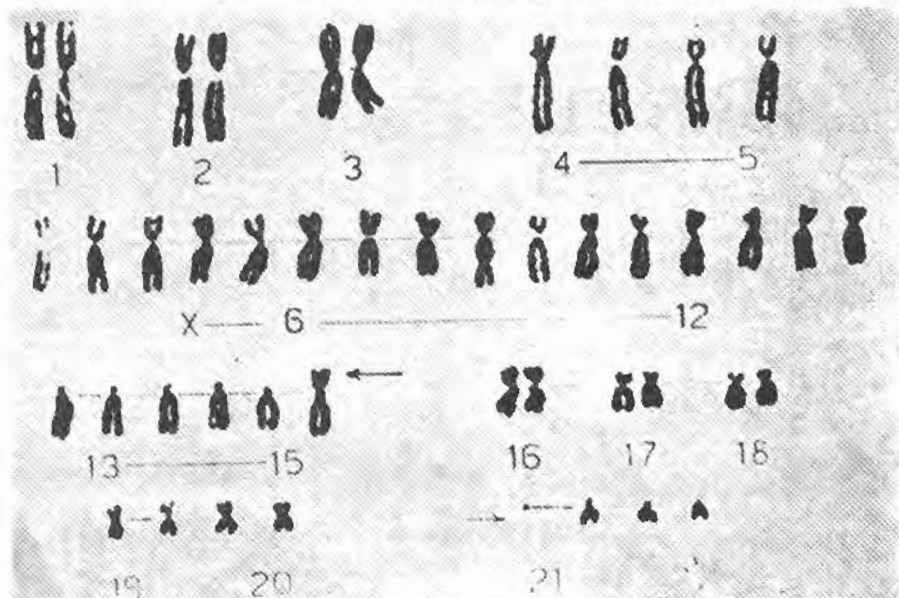
Hromozomi iz grupe-G su mali, akrocentrični. Morfološki se ne razlikuju međusobno, jedino tehnikom traka ili takozvanom bendi tehnikom, gdje se tačno mogu odrediti parovi, (21 i 22) sl. 2.



Sl. 2. Šematski prikaz hromozoma grupe-G

U hromozoma iz grupe-G uočavaju se sateliti koji se nalaze na kraćim kracima hromozoma. Sateliti se mogu uočiti i na hromozomima iz grupe-D. Kraći kraci i njihovi sateliti se oboje intenzivnije i sastoje se iz heterohromatina, dok se ostali euhromatinski dio oboji slabije.

Drugi slučaj Down-ova sindroma nađen je u djevojčice R. P. sa tipičnom karakteristikom Down-ova sindroma čija je karakteristična pojava balansirana translokacija grupe hromozoma-D/G sl. 3.

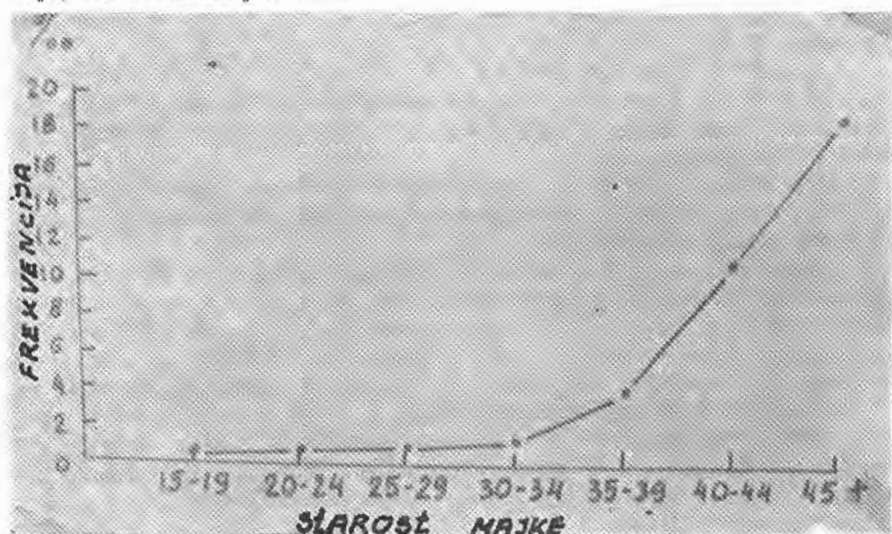


Sl. 3. Balansirana translokacija — D/G sa normalnim fenotipom

U oba slučaja hromozomske aberacije, trizomija i translokacija predstavljaju veliki rizik kod roditelja za rađanje djece sa Down-ovom bolešću. Taj rizik je prilično veliki kod pomenute translokacije naslijeđene kod jednog od roditelja nosioca ove translokacije,

što, na žalost, u ovim slučajevima nijesmo bili u mogućnosti da utvrdimo.

Učestalost Down-ove bolesti predstavlja osobito važan naučni problem. Smatra se da se učestalost rađanja djece sa Down-ovim sindromom povećava, uz ostale etiološke faktore i sa starošću roditelja, naročito majki sl. 4.



Sl. 4. Frekvencija rađanja djece sa Down-ovom bolešću u zavisnosti od starosti majke (po Turpin, Lejeun, 1965)

Pored navedene anomalije, značaj rada bio bi još u tome što osvjetljava etiologiju mentalne retardacije u djece i što će otkriveni slučajevi moći da posluže za još detaljnija klinička i citogenetička ispitivanja u budućnosti na području SRCG.

#### DISKUSIJA

Rezultati dobijeni citogenetičkom analizom pružaju nam mogućnosti za upoznavanje učestalosti hromozomskih aberacija u mentalno retardirane djece na području SRCG, kao i omogućavanje rano dijagnostičiranja, na osnovu čega se mogu na vrijeme otkloniti nepoželjne posljedice rađanja djece sa kongenitalnim malformacijama.

Jedan od osnovnih ciljeva rada jeste poređenje rezultata pojave hromozomskih aberacija u djece iz Medicinskog centra u Titogradu sa rezultatima sličnih ispitivanja koja su vršili drugi autori u našoj zemlji i inostranstvu. Ovim otkrićem, kao i sličnim hromozomskim aberacijama, humana citogenetika omogućila je da se u medicini razjasne mnoga do sada nejasna patogenetska stanja.

Otkrivanje ovih abnormalnosti moguće je još u ranim mjesecima trudnoće i to u vremenu od 3-4 mjeseca. To rano otkrivanje abnormalnosti ploda od velikog je značaja, jer daje mogućnost lje-karima-ginekolozima da na vrijeme intervenišu kod majki u kojih se utvrdi da plod nije u granicama normalnog.

Naime, poznato je da u slučaju kada je jedan od roditelja nosilac balansirane translokacije, postoje 4 mogućnosti sa jednakim izgledima, i to:

- 1) rađanje zdravog djeteta;
- 2) rađanje fenotipski zdravog djeteta, ali mirnog nosioca balansirane translokacije (potencijalnog prenosioca translokacije na svoje potomstvo);
- 3) rađanje djeteta sa Down-ovim sindromom i translokacijom;
- 4) razvoj ploda nesposobnog za život zbog monozomije G-grupe hromozoma (abortivnost).

Danas je čest slučaj da jedan brak propadne, a da se prije toga ne poklanja dovoljno pažnje nasljednim bolestima i ne nastoje se dobiti genetički savjet. Isto tako je čest slučaj da zdrava porodica bude iznenađena rađanjem jednog genetički bolesnog ili nakaznog djeteta, tada roditelji prirodno žele da znaju koliki je rizik da se sljedeće dijete rodi sa istom bolešću.

Mogućnost pojave Down-ovog sindroma ili nekog drugog genetskog oboljenja povod je za primjenu prenatalne dijagnostike pri trudnoći majki, koje su već rodile jedno takvo dijete, ili se pojavi sumnja u neku drugu hromozomsku anomaliju gdje je ispitivanje hromozoma uvijek potrebno.

Poznato je iz literature da majke preko 40 godina imaju više-struko povećan rizik za rađanje djece sa Down-ovim sindromom nego što je to slučaj u mladih majki, što se u našim uslovima i sredini ne pojavljuje i ne podudara sa literaturnim nalazima. Tako, prema literaturnim podacima, u starijih majki procenat rađanja djece sa Down-ovim sindromom povećava se 1:400, dok u majki do 30 godina taj odnos je 1:3.000.

Veoma pouzdana metoda za rano dijagnosticiranje, za efikasno sprječavanje rađanja djece sa trajnim hromozomskim oštećenjima jeste takozvana metoda amnijosinteze, koja se koristi i u ans.

Kako dolazi do ovih nenormalnosti u hromozoma, bilo autozoma ili polnih hromozoma? U humanom kariotipu ova abnormalnost objašnjava se putem više mehanizama vezanih za mejozu ili mitozu u samoj ćeliji. U gametogenezi jednog od roditelja može doći do nerazdvajanja hromozoma tokom diobe ćelija, pri čemu gamet sposoban za oplodnju dobija jedan manje ili jedan više hromozom, ili se može desiti delecija jednog dijela hromozoma koji nosi određen broj gena od vitalnog značaja, tada dolazi do uginuća ploda u prvim mjesecima trudnoće ili prije porođaja.

Isto tako se može desiti da u ranoj mitozu zigota dođe do nerazdvajanja hromozoma, što dovodi do razvoja dvije ili više ćeljskih linija sa različitim brojem hromozoma i to daje mogućnost

nastanka mozaicizma i dovodi do raznolikosti fenotipskih karakteristika u osoba koje ih posjeduju.

Uzroci koji dovode do mejotičkog ili mitotičkog nerazdvajanja hromozoma nijesu još za sada objašnjeni, kao ni uzroci nastanka strukturalnih promjena na polnim hromozomima i autozomima.

### ZAKLJUČCI

Zaključci koji proizilaze iz ovog rada odnose se na grupu od 27 dijagnostički označene mentalno retardirane djece koja su poslata u genetičku laboratoriju na analizu. Od ovog broja nađena su dva slučaja sa tipičnom trizomijom grupe-G ili Down-ov sindrom i jedan slučaj sa balansiranom translokacijom hromozoma D/G takođe Down-ova bolest.

Fenotipske karakteristike nosilaca trizomije grupe-G i translokacije pri kliničkoj opservaciji bile su u saglasnosti sa citogenetičkim nalazima, sa izuzetkom ostalih probanata u kojih je nađen normalni hromozomski komplement.

Citogenetičkim ispitivanjem otkrili smo numeričke aberacije hromozoma u ova tri slučaja, dok u njihovih roditelja to nijesmo bili u mogućnosti. Može se pretpostaviti da je ovaj tip aberacija naslijeđen, i to naslijeđen od jednog roditelja, ili prouzrokovan nekim drugim nepoznatim faktorom.

### DOWN'S SYNDROM OF CHILDREN, DISCOVERED IN MEDICAL CENTER TITOGRAĐ

Vojislav Novosel, Biological station — Titograd

#### Summary

This paper deals with chromosomes' aberrations of mentally retarded children, who were sent on cytogenetical analysis. 27 children were genetically examined, and among them we found two cases having trisomia of chromosomes of the group — G (21 and 22) (Fig. 1), and one case with the translocation of chromosomes of the group D/G (Fig. 2).

IQ tests were not undertaken, but it is notable that all of the three examined children are Mongoloids with Down's syndrom.

Cytogenetical analysis of cariotype in parents and their relatives was not excusedly done.

The investigations were done with the aim of comparing gained results of chromosome aberrations of children from the Medical Center in Titograd with the ones known in our and world's literature. These examinations are going to continue on larger area of Montenegro, in order to cover more mentally retarded children. On basis of these and the following results we will be able to establish the frequency of chromosomes aberrations as an etiolo-

gical factors of congenital malformations of children on the territory of Montenegro.

By cytogenetical analysis we have discovered numerical aberrations of chromosomes of children, what does not mean that the same aberrations do not exist in their parents as well. These cases were discovered in children whose mothers were younger, while in the literature it is known that these aberrations of chromosomes with Down's syndrom were more frequent with mothers older than 30 to 40, what in our cases does not coincide with those findings.

#### LITERATURA

- Kaličanin, P., Morić, Petrović, S., Garzičić, B., Laća, Ž., i Despotović, M.: Majka sa kariotipom 47, XXX i sin sa Downovim sindromom, Anali za mentalno zdravlje, 1969, I, 2.
- Marinković, D.: Genetika, 1974, Beograd.
- Nikezić, M., Janković, E., Soldatović, V., Garzičić, B., Likar, M.: Turnerov sindrom, kongenitalne anomalije, prva knjiga, zbornik radova I jugoslovenskog kongresa o kongenitalnim anomalijama, 1970, Beograd.
- Petrović, A., i Ajdarić, B.: Citogenetska analiza Downovog sindroma uporednom primjenom autora diografije i tehnike traka. Genetika vol. 5, 5, numero 2, str. 253, 1973. Beograd.
- Hitrec, V., i Zergollern, Lj.: Citogenetski studij kromozoma sličnih G grupi. Genetika vol. 6 numero 1, str. 105, 1974, Beograd.
- Tunkl, M., Zergollern, Lj.: Tiroidna autoantitijela u djece sa Downovim sindromom i njihovih roditelja. Genetika, vol. 6., numero 1, str. 127, 1974. Beograd.
- Wieman, H. L.: The chromosomes of human spermatocytes, Amer. J. Akat, 21: 1, 1917.
- Zergollern, Lj.: Gonozomalne hromopatije, kongenitalne anomalije, Zbornik radova Prvog jugoslovenskog kongresa o kongenitalnim anomalijama, knjiga 1, 1971, Beograd.