

Katedra i II Klinika Pediatria. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr med. Antoni Gębala
Wojewódzka Przychodnia Chorób Układu Nerwowego w Lublinie
Kierownik: dr med. Stanisław Bednarski

Alina DOBRZAŃSKA i Janusz KOSTRZEWSKI

O wielokrotnym występowaniu w rodzinie zespołu Downa

О многократном выступлении синдрома Довна в семье

Familial Occurrence of the Down's Syndrome

Postęp badań cytogenetycznych w ostatnim dziesięcioleciu pozwolił rzucić nowe światło na przyczyny powstawania wad rozwojowych u dzieci. Doskonalenie metod badania układu chromosomów umożliwiła wykrywanie aberacji chromosomowych, które wyrażają się określonym obrazem klinicznym. Odkrycie pierwszej aberacji chromosomowej w zespole Downa przez Lejeune, Gautier i Turpin (17) w 1959 r. poprzedzone było szeregiem prac o znaczeniu raczej historycznym, których autorzy wnieśli swe własne spostrzeżenia dotyczące omawianego zespołu (21, 23).

Trisomia chromosomu pary 21 nie jest jedyną aberacją w zespole Downa. Połani i wsp. (20), Hamerton i wsp. (9), Clarke i wsp. (3) wykryli anomalie chromosomów w postaci translokacji i mozaiki w kariotypie, szczególnie u dzieci matek młodych, oraz w przypadkach powtarzającego się zespołu Downa w rodzinie. Dwukrotnie ujawniający się w rodowodzie zespół L. Downa obserwuje się bardzo rzadko, zwykle jedno z dzieci w rodzinie obciążonych jest tym zespołem.

Celem naszej pracy jest wykrycie i ustalenie rodzaju aberacji chromosomowych w kariotypach dzieci z zespołem Downa, oraz u ich rodziców, ponadto pomiar stopnia i tempa rozwoju umysłowego dzieci z rodzin, w których zespół Downa powtarza się wielokrotnie.

MATERIAŁ I METODY BADANIA

Wśród 103 badanych przez nas rodzin, w których ujawnił się zespół Downa u dzieci, wyodrębniono dziewięć rodzin z wielokrotnie, tj. dwu lub trzykrotnie występującym zespołem Downa. W każdym przypadku zebrano szczegółowy wywiad rodzinny, wykreślono rodowód dla 3 pokoleń, uwzględniając żywych i zmarłych członków rodziny. W opisie drzewa genealogicznego zaznaczono przyczyny zejść śmiertelnych, oraz dziedziczne, wrodzone i nabyte schorzenia u poszczególnych członków rodziny. Zwrócono uwagę na współzależność między wiekiem rodziców a częstością występowania zespołu Downa, oraz na kolejność urodzenia dziecka z zespołem Downa w rodzinie. Poddano szczegółowej analizie stan zdrowia rodziców przed poczęciem i matki w czasie ciąży,

przebieg porodu, samoistne poronienia lub martwe płody przed i po urodzeniu dzieci z zespołem Downa.

Badania kariologiczne przeprowadzono stosując hodowlę krwi obwodowej według Moorhead'a w modyfikacji Lejeune'a (18). Układ chromosomów klasyfikowano według standardów przyjętych na konferencjach genetycznych w Denver (5) i w Chicago (2).

Do pomiaru inteligencji zastosowano skalę Psyche Cattell (1) w polskim przekładzie Kostrzewskiego (13), oraz skalę Stanford-Bineta, 1937, wersję L (23). Surowe ilorazy inteligencji zamieniano na standaryzowane według przyjętych zasad (14). Przy obliczaniu standaryzowanych ilorazów inteligencji w skali Psyche Cattell korzystano z polskich norm opartych o wyniki badań 1530 dzieci w wieku od 2 do 30 miesięcy (15). Stopień niedorozwoju umysłowego określano według obowiązującej obecnie klasyfikacji, gdzie ilorazy inteligencji od 0 do 19 wskazują na głęboki niedorozwój umysłowy, od 20 do 35 na znaczny, od 36 do 51 — umiarkowany zaś od 52 do 67 na lekki niedorozwój umysłowy (16). Do badań dojrzałości społecznej użyto skali Edgara A. Dolla (8). Przy diagnozie niedorozwoju umysłowego oparto się na danych wywiadu, obserwacji, wynikach badań inteligencji, dojrzałości społecznej, stopnia wyuczalności, uwzględniono również cechy osobowości badanych osób (15).

Dzieci były poddane badaniom od 2 do 10 razy, w ciągu kilku lat, do 8 włącznie. Kilkakrotne badania umożliwiały pomiar dynamiki rozwoju umysłowego badanej grupy dzieci. Wiek badanych dzieci wahał się podczas pierwszego badania w granicach od 9 miesięcy do 7 lat i 8 miesięcy, zaś podczas ostatniego badania od 3 lat i 4 mies. do 13 lat i 1 miesiąca.

WYNIKI BADAŃ

W wyniku badań stwierdzono pojedyncze przypadki zespołu Downa w 94 rodowodach, dwukrotnie ujawniający się zespół Downa u 8 rodzin oraz trzykrotnie w 1 rodowodzie (ryc. 1, 2 i 3). Jak wynika z analizy 9 omawianych rodowodów, w pokoleniu II stwierdzono 5 przypadków zespołu Downa, a w pokoleniu III — 14 dzieci z zespołem Downa. Ponadto stwierdzono w 8 przypadkach chorobę nowotworową, w tym u 5 osób w I (najstarszym) pokoleniu. W wyniku przeprowadzonych wywiadów wśród 103 matek dzieci z zespołem Downa u 23 miały miejsce samoistne poronienia i porody martwych płodów. W analizowanych 9 rodowodach dwukrotnie zaznaczono samoistne poronienie w rodowodzie I (III-2, 3) i urodzenie martwego płodu w rodowodzie 8 (III-4).

U 103 matek badanych dzieci średni wiek rodzącej dziecko z zespołem Downa, obliczony na podstawie szeregu rozdzielnego, wynosił 34 lata. Średni wiek ojca dzieci z zespołem Downa wynosił 38 lat. W wyżej wymienionych 9 rodowodach wyjątkowo w rodowodzie 2 obydwój rodzice byli młodzi, ojciec w wieku 29 lat i matka w wieku 26 lat. Wśród 103 dzieci z zespołem Downa, 20 jest pierwszym dzieckiem w rodzinie, natomiast 64 jest w kolejności dzieckiem ostatnim. W wyodrębnionych rodowodach dzieci z zespołem Downa są w kolejności urodzeń ostatnimi, z wyjątkiem rodzeństwa w rodowodzie 2 (III-1, 2), jedyne dziecko w rodowodzie 3 (III-1) i przypadku zespołu Downa przed urodzeniem martwego płodu w rodowodzie 8 (III-4). Uwzględniając choroby przebyte w pierwszych miesiącach ciąży stwierdzono u 1 matki zakażenie gruźlicą, u 3 zakażenie grypą, u 2 schorzenia narządów rodnych.

Wyniki badań kariologicznych. W rodowodzie 1, 3, 4, 5 i 9 kariogramy rodziców były prawidłowe i wykazywały układ 46 chromosomów. U 6 dzieci z zespołem Downa w wyniku badań kariologicznych stwierdzono trisomię chromosomu z grupy G w kariotypie. W rodowodzie 4 zespół Downa wystąpił u 2 braci bliźniaków w pokoleniu III. W kariotypie obu braci stwierdzono trisomię chromosomu z grupy G (ryc. 4). W rodowodzie 2 analiza kariogramów 2 braci z zespołem Downa w wieku 4 i 2 lat, oraz ich matki pozwoliła wykryć translokację między chromosomem akrocentrycznym dużym z grupy D i chromosomem akrocentrycznym małym z grupy G (7). Uzyskane kariogramy ojca, oraz dziadków, tj. rodziców matki dzieci były prawidłowe. Analiza układu chromosomów u matki 2 dzieci z zespołem Downa wykazała w 73 formach metafazalnych liczbę modalną 45 chromosomów (ryc. 5). W kariotypach u obu chłopców liczba modalna wynosiła 46 chromosomów, wskutek translokacji G/D. W rodowodzie 6 u matki (II-2) w wyniku badania kariologicznego obserwowano u 20% analizowanych metafaz, tendencje do sklejania się chromosomów z grupy D i G, a u dziecka (2-III) z zespołem Downa trisomię chromosomu z grupy G.

W rodowodzie 7 w kariogramach matki (II-2) stwierdzono prawidłowy układ 46 chromosomów (ryc. 6), a u dziecka (III-3) trisomię częściową z obecnym w kariotypie fragmentem chromosomu z grupy G. W rodowodzie 8 kariotyp matki (II-2) wśród analizowanych 58 metafaz w 1% form podziałowych wykazuje obecność w grupie C chromosomu pierścieniowatego. W kariotypie chłopca z zespołem Downa obserwowano dwie populacje komórkowe. Wśród 72 metafaz przeważały populacje komórkowe o aneuploidalnej liczbie 47 chromosomów.

Wyniki badań psychologicznych. Szczegółowe badania psychologiczne, oparte o wymienione we wstępie metody, wykazały, iż spośród 11 badanych dzieci u 1 stwierdza się niedorozwój umysłowy głębokiego stopnia, u 2 — znacznego stopnia, zaś u 8 pozostałych — niedorozwój umysłowy umiarkowanego stopnia. U 7 dzieci, u których badania kariologiczne ujawniły trisomię G, ilorazy inteligencji wahały się od 14.1 do 50.4, a średni I.I. wynosił 39.1. U jednego dziecka w rodowodzie 7 (III-3) badania cytogenetyczne wykazały częściową trisomię chromosomu z grupy G. Jego I.I. wahały się w kilku kolejnych badaniach od 41 do 47. Średni I.I. wynosił 44 i wskazywał na niedorozwój intelektualny umiarkowanego stopnia. U chłopca w rodowodzie 8 (III-3) z mozaiką chromosomową w kariotypie ilorazy inteligencji wahały się od 37 do 44. Średni I.I. wynosił 41 i wskazywał na umiarkowany stopień niedorozwoju umysłowego.

U dwojga braci (III-1, 2) w rodowodzie 2 ujawniono translokację typu G/D, oraz liczbę modalną 46 chromosomów. Starszy chłopak (III-1) był badany trzykrotnie między 4,1 a 7,4 rokiem życia. Jego I.I. wahały się od 30 do 31. Średni wynosił 30.7 wskazując na niedorozwój umysłowy znacznego stopnia. Młodszy brat (III-2) badany był dwa razy w wieku 1 rok i 2 mies. i 3 lata. Jego I.I. wahały się od 41.5 do 45.6. Średni I.I. = 43.4 wskazywał na niedorozwój intelektualny umiarkowanego stopnia. Wnikliwa analiza krzywych rozwoju wieku inteligencji bada-

nych osób wykazuje systematyczny wzrost wieku umysłowego u 10 wśród 11 badanych dzieci. Obserwowany wzrost nie jest jednak tak duży, by powodował przesuwanie się ogólnego stopnia niedorozwoju intelektualnego badanych dzieci do innej kategorii diagnostycznej, wskazującej na lżejszy niż poprzednio stopień niedorozwoju.

OMÓWIENIE

Badania epidemiologiczne przeprowadzone wśród populacji zdrowej (11), (4), wskazują, że częstotliwość występowania zespołu Downa waha się od 1:600 do 1:700. Wielokrotne występowanie przypadków zespołu Downa jest obserwowane w jednej rodzinie bardzo rzadko, wśród rodzeństwa lub krewnych. Hamerton (10) u 642 angielskich rodzin obciążonych dziećmi z zespołem Downa stwierdził jedynie w 9 rodzinach przypadki zespołu Downa u rodzeństwa.

W 9 wyodrębnionych przez nas rodowodach, w których zespół Downa występował dwu- lub trzykrotnie, podjęliśmy próbę oceny rozwoju intelektualnego 11 dzieci, u których stwierdzono różne anomalie układu chromosomów w kariotypie, jak: trisomię chromosomu z grupy G, częściową trisomię chromosomu G, mozaicyzm typu 46/47 i translokację typu G/D.

Badania Dobrzańskiej i Kostrzewskiego (6) wykazały, że istnieją istotne różnice w poziomie rozwoju umysłowego dzieci z pełną i częściową trisomią chromosomu z grupy G. Na 11 analizowanych w obecnej pracy przypadków zespołu Downa, u 7 dzieci wykazano pełną trisomię chromosomu z grupy G. Ich średni iloraz inteligencji wynosił 39.1. U jednego dziecka (III-3) w rodowodzie 7 ujawniono częściową trisomię chromosomu G. Jego średni I.I. wynosił 44; był nieco wyższy, niż u jego rówieśników z pełną trisomią chromosomu grupy G.

W przypadkach mozaicyzmu chromosomów w zespole Downa, w którym występuje 2, 3 lub więcej populacji komórkowych w kariotypie, Penrose (19) wskazuje na tendencje do wyższego poziomu sprawności intelektualnych, niż w przypadkach pełnej trisomii chromosomu G. Johnson i Abelson (12) w oparciu o wyniki własnych badań dowodzą, że w przypadkach mozaicyzmu chromosomów równie często można spotkać dzieci o głębokim, znacznym jak i umiarkowanym stopniu niedorozwoju umysłowego (I.I. od 15.9 do 41.9). Autorzy uzależniają to od przewagi euploidalnej, lub aneuploidalnej liczby chromosomów w populacjach komórkowych. W naszym przypadku u chłopca (III-3) w rodowodzie 8 z mozaicyzmem chromosomów stwierdzono umiarkowany stopień niedorozwoju umysłowego (I.I. = 41).

W wyniku badania kariologicznego w rodowodzie 2 stwierdzono translokację G/D w kariotypie 2 braci i ich matki. Średni I.I. starszego chłopca (III-1) wskazywał na niedorozwój umysłowy znacznego stopnia. Jego średni I.I. = 30.7 był prawie taki sam, jak 35 dzieci z pełną trisomią chromosomu z grupy G (6), oraz 155 osób z zespołem Downa, które przebadano w latach 1958-1964 w Woj. Poradni Zdrowia Psychicznego w Lublinie (14). Natomiast średni I.I. = 43.4 młodszego brata (III-2)

wskazywał na niedorozwój umysłowy umiarkowanego stopnia, podobnie jak u dzieci z częściową trisomią chromosomu z grupy G (6). Przeprowadzone badania cytogenetyczne pozwoliły ujawnić aberacje układu chromosomów u dzieci w zespole Downa, a badania psychologiczne — stopień niedorozwoju umysłowego dzieci w wymienionych anomaliach kariotypu. Jednoczesne występowanie choroby nowotworowej i choroby Downa w poszczególnych rodzinach wymaga dalszych badań nad predyspozycją rodzinną do aberacji chromosomowych.

WNIOSKI

1. Zespół Downa bardzo rzadko występuje wielokrotnie w jednej rodzinie.
2. Wśród dzieci pochodzących z rodzin o wielokrotnym występowaniu zespołu Downa stwierdzono różne postacie anomalii chromosomowych w kariotypie: pełną i niepełną trisomię chromosomu z grupy G, mozaicyzm typu 46/47 i translokację typu D/G.
3. Stopień niedorozwoju intelektualnego dzieci z zespołem Downa z rodzin o wielokrotnym występowaniu tego zespołu waha się w granicach od głębokiego do umiarkowanego stopnia. Wnikliwa analiza krzywych rozwoju wieku inteligencji wskazuje na systematyczny wzrost wieku umysłowego u 10 spośród 11 badanych dzieci.

PIŚMIENICTWO

1. Cattell P.: *The Measurement of Intelligence of Infants and Young Children*. N. Y. 1940, revised 1960. Psychological Corporation.
2. Chicago Conference: *Standardization in Human Cytogenetics*. *Birth Defects*, N. Y. II, 2, 1966.
3. Clarke C. M., Edwards J. H., Smallpeice V.: *Lancet*, 1, 1028, 1961.
4. Collmann R. D., Stoller A.: *J. Ment. Def. Res.*, 6, 22, 1962.
5. *Denver Classification of Human Chromosomes: Study Group*. *Suppl. Cerebral Palsy Bull.*, 2, 3, 1960.
6. Dobrzańska A., Kostrzewski J.: *Neurol. Neurochir. Pol.* 3, 19, 1969.
7. Dobrzańska A., Kostrzewski J.: *Ped. Pol.*, 45, 3, 1970.
8. Doll E. A.: *The Measurement of Social Competence. A Manual for the Vineland Social Maturity Scale*. Minneapolis, 1953.
9. Hamerton J. L.: *Nat. Soc. London*. (Ed.) W. Heinemann, 1962.
10. Hamerton J. L., Briggs S. M., Giannelli F., Carter C. O.: *Lancet* II, 788, 1961.
11. Jaworska M.: *Pol. Tyg. Lek.*, 17, 11, 1962.
12. Johnson R. C., Abelson R. B.: *Amer. Journ. Ment. Def.* 7, 852, 1969.
13. Kostrzewski J.: *Roczn. Filozof.*, 13, 5, 1965.
14. Kostrzewski J.: *Roczn. Filozof.*, 16, 111, 1968.
15. Kostrzewski J.: *Roczn. Filozof.*, 17, 145, 1969.
16. Kostrzewski J.: *Mat. Informacyjno-Dydaktyczne T.P.D.*, Komitet Pomocy Dzieciom Specjalnej Troski, Warszawa 2, 24, 1966.
17. Lejeune J., Gautier M., Turpin R.: *C. R. Acad. Sci.* 248, 1721, 1959.
18. Moorhead P.S. et coll.: *Exp. Cell. Res.* 20, 613, 1960.

19. Penrose L. S.: Proc. Int. Copenhagen Cong. on the Scientific Study of Mental Retardation, Copenhagen, 1, 165, 1964.
20. Polani P. E. et coll.: Lancet, I, 721, 1960.
21. Seguin E.: Idiocy and its Treatment by the Psychological Method. N. Y. Ed. W. Wood, 1966.
22. Terman L. M., Merrill M. A.: Stanford-Binet Intelligence Scale. Form L-M with revised I. Q. 's tables by S. R. Pinneau. Boston 1962.
23. Waardenburg P. J.: Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. The Hague. Ed. M. Nijhoff., 1932.

Otrzymano 15.II.1971.

OPIS RYCIN

Ryc. 1, 2, 3. Rodowody trzech pokoleń wyżej wymienionych 9 rodzin. Każde pokolenie oznaczono cyfrą rzymską, a członków rodziny w obrębie pokolenia cyfrą arabską. Znakiem koła oznaczono płę żeńską, a znakiem kwadratu płę męską. Znakiem krzyża określono zmarłych i symbolem zacięniowanym — osobników obciążonych zespołem L. Downa.

Ryc. 4. Kariogram z liczbą aneuploidalną 47 chromosomów, wskutek trisomii chromosomu z grupy G, w kariotypie dziecka z zespołem Downa.

Ryc. 5. Układ 45 chromosomów z translokacją typu G/D w kariotypie matki dwojga dzieci z zespołem Downa.

Ryc. 6. Prawidłowy układ 46 chromosomów w kariotypie matki dziecka z zespołem Downa

РЕЗЮМЕ

Цель работы — выявление и определение типа хромосомных aberrаций в кариотипах детей с синдромом Довна и у их родителей, определение степени и динамики умственного развития детей в семьях, в которых синдром Довна повторялся неоднократно.

Исследовали 11 детей с синдромом Довна из 9 семей, в которых синдром Довна проявлялся неоднократно (2 или 3 раза). Эти семьи были выбраны из 103 исследованных семей с этим заболеванием.

Были собраны подробные данные об этих семьях, восстановлена родословная до 3 поколения с учетом живых и умерших членов семьи. Обращено внимание на причины смерти, на наследственные, врожденные и приобретенные болезни всех членов семьи.

Кариологические исследования проведены по методу Moorhead's в модификации Lejeune. Систему хромосомов классифицировали по принятым на генетических конференциях в Денвер и Чикаго стандартам.

Умственное развитие измеряли по шкале Psyche Cattell и Stanford-Bineta (1937), form L. Общественную зрелость измеряли по шкале E. Doll's. Психологические исследования проводились в течение нескольких лет от 2 до 10 раз. Возраст детей во время первого исследования колебался от 9 месяцев до 7 лет и 8 месяцев, во время последнего исследования от 3 лет и 4 месяцев до 13 лет и 1 месяца.

Из исследований можно сделать следующие выводы:

1. Многократное выступление синдрома Довна в одной семье наблюдается очень редко.

2. У детей из семей с многократным проявлением синдрома Довна обнаружены разные типы хромосомных аномалий в кариотипе: полная и неполная трисомия хромосома из группы G, мозаицизм типа 46/47 и транслокация типа D/G.

3. Степень умственного недоразвития у детей с синдромом Довна из семей с многократным проявлением этого заболевания колеблется от глубокой до умеренной. Всесторонний анализ кривой умственного развития показал систематическое повышение умственного развития у 10 из 11 исследованных детей.

SUMMARY

The aim of the present paper is to detect and establish the kind of chromosomal aberation in the karyotype of children with the Down's syndrome and in their parents, as well as to determine the degree and dynamics of the mental development of the children from families in which the Down's syndrome repeatedly occurred.

11 children with the Down's syndrome were tested. They were the members of nine families in which the syndrome had previously appeared (i.e. two or three times). These families were selected from other 103 families tested. In each case the whole family was interviewed, the genealogy traced to three generations, taking into consideration both alive and dead members. Special attention was paid to causes of death as well as to the hereditary, congenital or required diseases of particular members of a given family.

Cytogenetic tests were carried out using peripheral blood culture according to Moorhead's method modified by Lejeune. Chromosomal karyotype was classified according to the standards accepted in the conferences held in Denver and Chicago. The intellectual development was measured by means of the Psyche Cattell scale and Stanford-Binet scale (1937), form L, whereas social maturity by means E.Doll's scale. The children were tested from two to ten times during a few years. During the first testing the age of the children ranged from 9 months to 7 years and 8 months, whereas during the last testing from 3 years and 4 months to 13 years and 8 months.

On the basis of the results obtained the following conclusions were drawn:

1. The Down's syndrome rarely occurs many times in one and the same family.

2. Among the children coming from the families in which the syndrome appeared repeatedly, such different forms of chromosomal abnormalities were detected in the karyotype as: complete and incomplete trisomy of the group G chromosomes, mosaicism of type 46/47 and translocation of D/G type.

3. The degree of mental deficiency of the children with the Down's syndrome from the families in which the syndrome occurred repeatedly, was found to range from low to a moderate one. An analysis of the curve representing the mental development indicates a systematic growth of the mental age in 10 out of the 11 children tested.

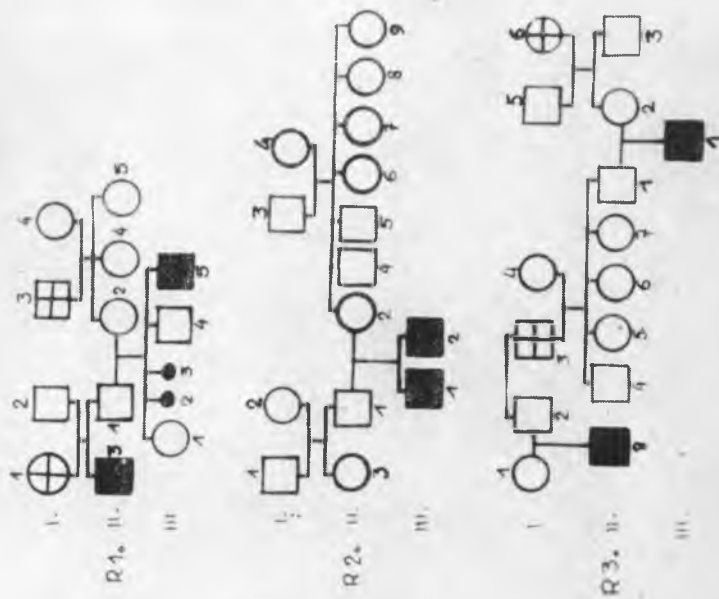
EXPLANTION OF FIGURES

Figs 1, 2, 3. The pedigrees of the three generations of 9 families. Each generation is designated by a Roman numeral and each member of the generation by an Arabic numeral. The circle designates the female sex and the square the male sex. The cross indicates the dead and the darkened symbol the persons with the Down's syndrome

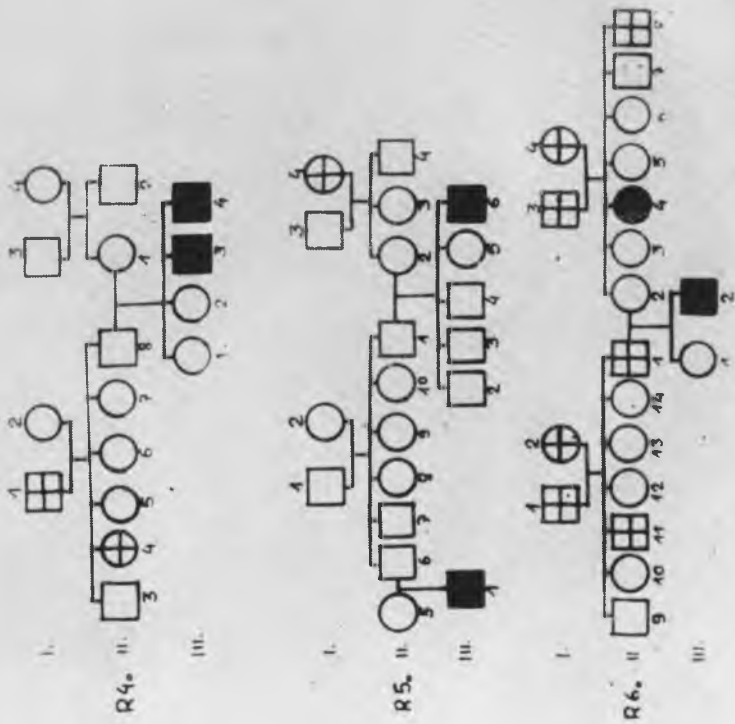
Fig. 4. Karyogram with the aneuploidal number of 47 chromosomes as a result of trisomy of group G chromosome in the karyotype of a child with the Down's syndrome

Fig. 5. The pattern of 45 chromosomes with type G/D translocation in the karyotype of the mother of two children with the Down's syndrome

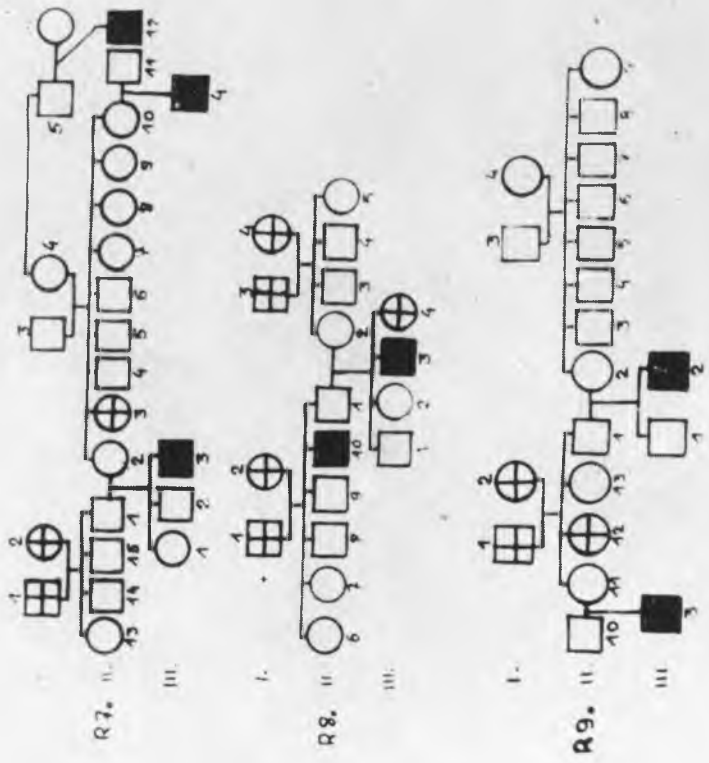
Fig. 6. Regular pattern of 46 chromosomes in the karyotype of the mother of a child with the Down's syndrome



Ryc. 1

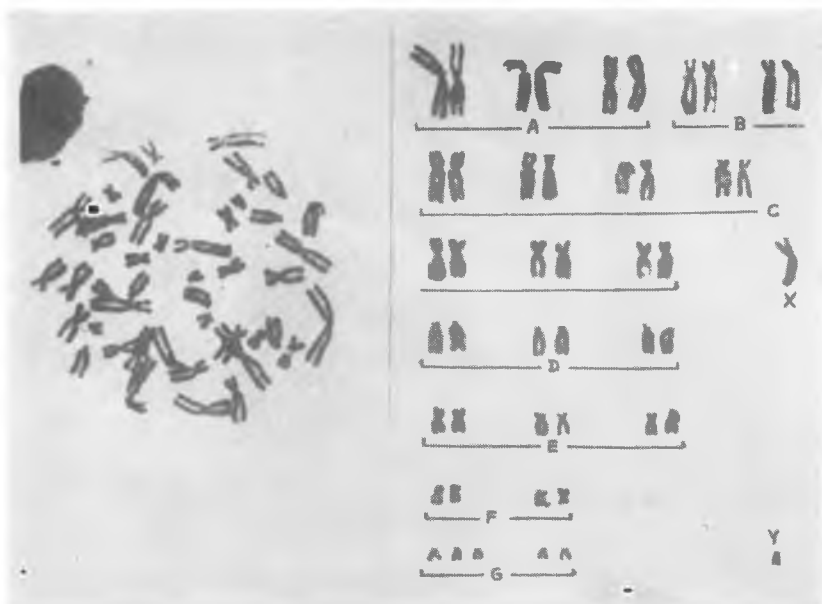


Ryc. 2

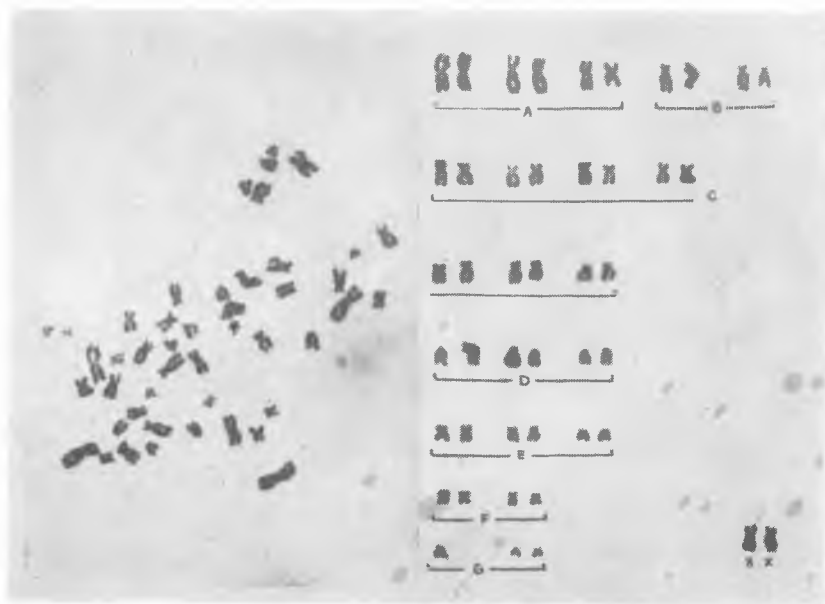


Ryc. 3

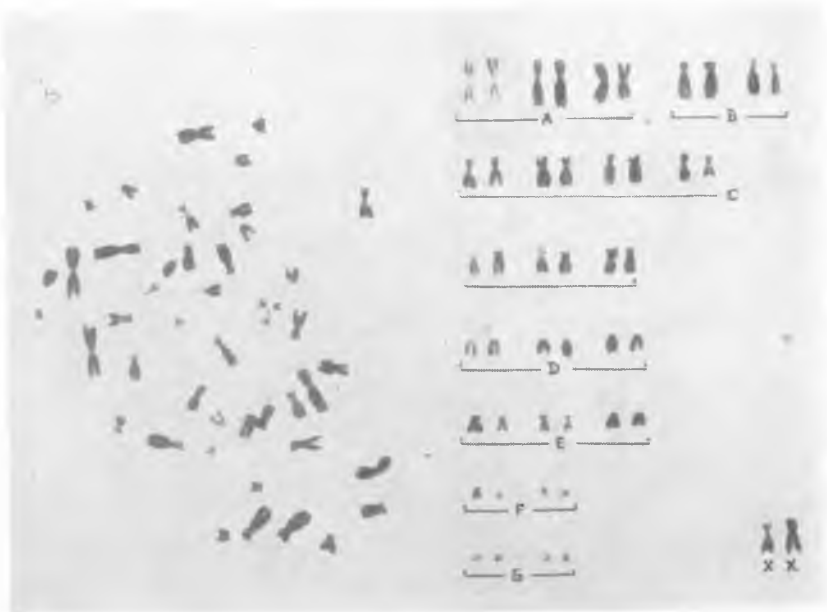
Alina Dobrzańska, Janusz Kostrzewski



Ryc. 4



Ryc. 5



Ryc. 6

