



Sindrome di Down (trisomia 21)

La sindrome di Down è un'anomalia del cromosoma 21, che può causare invalidità intellettuale, microcefalia, bassa statura e facies caratteristica. La diagnosi è suggerita da anomalie fisiche e anomalo sviluppo ed è confermata dall'analisi citogenetica.

L'incidenza globale tra i nati vivi è di circa 1/700, e il rischio di incidenza aumenta gradualmente con l'aumentare dell'età materna. All'età materna di 20 anni il rischio è di 1/2000 nati, a 35 è di 1/365 e a 40 è di 1/100. Tuttavia, poiché la maggior parte delle nascite si verifica in donne più giovani, la maggior parte dei bambini con sindrome di Down è nata da donne < 35 anni; solo circa il 20% dei bambini con sindrome di Down è nato da madri > 35 anni.



1

2

3

4

5



6

7

8

9

10

11

12



13

14

15

16

17

18



19

20

21

22

X

Y

In circa il 95% dei casi, si riscontra la presenza di un cromosoma 21 separato in più (trisomia 21), che in genere è di origine materna. Tali persone hanno 47 cromosomi invece dei normali 46. Circa il 3% delle persone affette da sindrome di Down ha il numero normale di 46 cromosomi, ma presentano un cromosoma 21 traslocato su un altro cromosoma (il cromosoma anomalo risultante è ancora conteggiato come 1).

La sindrome di Down determinata da mosaicismo deriva presumibilmente da non-disgiunzione durante la divisione cellulare nell'embrione. Soggetti con sindrome di Down determinata da mosaicismo hanno due linee cellulari, una con i normali 46 cromosomi e un'altra con 47 cromosomi. La prognosi riguardo all'intelligenza e al rischio di complicazioni mediche dipende probabilmente dalla proporzione di cellule con trisomia 21 presente in ogni differente tessuto, compreso il cervello. Tuttavia, in pratica, il rischio non può essere previsto in quanto non è possibile determinare il cariotipo in ogni singola cellula del corpo. Alcune persone con la sindrome di Down a mosaico avere segni clinici molto tenui e possono avere un'intelligenza normale; tuttavia, anche persone con un mosaicismo non rilevabile possono avere fenotipi molto variabili.

Come la maggior parte delle condizioni che derivano da uno squilibrio cromosoma, la sindrome di Down colpisce più sistemi e causa sia difetti strutturali che funzionali. Non tutti i difetti sono presenti in ciascuna persona malata.

La maggior parte delle persone affette ha un grado di compromissione cognitiva, da grave (QI 20-35) a lieve (QI 50-75). Ritardi motori e del linguaggio sono evidenti anche in giovane età. L'altezza è spesso ridotta, e vi è un aumentato rischio di obesità.

Nel 50% circa dei neonati affetti è presente una cardiopatia congenita.

Circa il 60% delle persone ha problemi agli occhi, comprendenti cataratta congenita, glaucoma, strabismo. La maggior parte delle persone ha una perdita di udito, e le infezioni dell'orecchio sono molto frequenti.

I processi d'invecchiamento sembrano essere accelerati. Negli ultimi decenni, l'aspettativa di vita media è aumentata a circa 60 anni e alcune persone affette sopravvivono fino ai 80 anni.

Le comorbidità che contribuiscono a una ridotta aspettativa di vita comprendono le malattie cardiache, una maggiore predisposizione alle infezioni e la leucemia mieloide acuta.

C'è un rischio aumentato di sviluppare malattia di Alzheimer in età precoce, e l'autopsia di cervelli di adulti con sindrome di Down mostra le tipiche caratteristiche microscopiche.

Le donne affette hanno il 50% di probabilità di avere un feto affetto da sindrome di Down; tuttavia, molte gravidanze si interrompono spontaneamente. Gli uomini con sindrome di Down sono sterili eccetto coloro con mosaicismo.

Aspetto generale

I neonati affetti tendono a essere tranquilli, piangono raramente e presentano ipotonia. La maggior parte ha un profilo facciale piatto (soprattutto appiattimento del ponte nasale), ma alcuni non hanno evidenti caratteristiche fisiche inusuali alla nascita e successivamente sviluppano durante l'infanzia le caratteristiche facciali più evidenti.

Sono frequenti occipite appiattito, microcefalia ed eccesso di cute nella parte posteriore del collo. Gli occhi sono inclinati lateralmente verso l'alto e di solito è presente una piega epicantale all'angolo interno degli occhi.

La bocca spesso rimane aperta con una lingua protrusa, rugosa, che può mancare della scissura centrale. Le orecchie sono spesso piccole e arrotondate.

Le mani sono spesso corte e tozze e spesso presentano una singola piega palmare trasversale. Le dita spesso sono corte, con clinodattilia (curvatura) del V dito, che spesso ha soltanto 2 falangi. Il piede può presentare un'ampia distanza fra il I e il II dito.



flattened
nose and face,
upward slanting
eyes,

single palmer
crease, short
fifth finger that
curves inward



widely separated
first and second
toes and increased
skin creases



Crescita, sviluppo e diagnosi

Quando i bambini affetti crescono, il ritardo fisico e lo sviluppo mentale diventano evidenti. La statura è spesso bassa. Il QI medio è circa 50, ma questo varia ampiamente. Spesso durante l'infanzia il comportamento suggerisce disturbi di attenzione e iperattività e l'incidenza di un comportamento di tipo autistico risulta aumentata. Vi è un aumentato rischio di depressione nei bambini e negli adulti.

Villocentesi e/o amniocentesi prenatale con cariotipo - Cariotipo postneonatale (se non è stato eseguito il cariotipo prenatale)

Le sonde geniche possono essere usate per localizzare segmenti specifici di DNA normale o mutato. Un segmento di DNA noto può essere clonato e successivamente etichettato con un fluoroforo; Il DNA marcato si lega al suo segmento complementare di DNA e può essere individuato misurando la quantità e il tipo di fluorescenza. Le sonde geniche sono in grado di rilevare un grosso numero di malattie, prima e dopo la nascita.

Gli array di oligonucleotidi sono un altro tipo di sonda ora quotidianamente utilizzato per identificare le regioni delete o duplicate di sequenze di DNA in cromosomi specifici dell'intero genoma. Il DNA di un paziente viene confrontato con un genoma di riferimento utilizzando svariate sonde oligonucleotidiche. Usando tali sonde, può essere testato l'intero genoma.

I microchip sono potenti strumenti che possono essere utilizzati per identificare mutazioni del DNA, di pezzi di RNA o proteine. I microchip offrono una risoluzione più fine per l'intero genoma rispetto agli array di oligonucleotidi.

Le tecnologie di sequenziamento di ultima generazione hanno cambiato radicalmente l'approccio alla diagnosi genetica. Questo processo aiuta a identificare le variazioni di nucleotidi singoli o multipli, nonché le aree di inserzione o delezione. I costi di questa tecnologia sono drammaticamente diminuiti e continuano a scendere. Anche l'attrezzatura e i metodi computazionali continuano a migliorare.

È concepibile che questa tecnologia continui a evolversi rapidamente e diventerà il cardine della diagnosi genetica. Tuttavia, il volume di informazioni generato dal sequenziamento dell'esoma o del genoma si traduce in una varietà di problemi interpretativi che complicano la comprensione dei risultati. Nonostante questi problemi, queste tecniche sembrano essere la tecnologia del futuro.

La diagnosi della sindrome di Down prenatale può essere sospettata sulla base di anomalie fisiche rilevate con l'ecografia fetale o sulla base di dosaggi di livelli anormali di proteina plasmatica A alla fine del I trimestre e alfa-fetoproteina, beta-hCG estriolo non coniugato e inibina nei primi mesi del II trimestre (tra la 15a e la 16a settimana di gestazione) nel siero materno. P

Di più recentemente, lo screening prenatale non invasivo, in cui viene testato il DNA fetale ottenuto dalla circolazione materna, è diventato un'opzione di screening per la trisomia 21 perché ha una sensibilità e una specificità buone.

Se la sindrome di Down è stata sospettata sulla base di test di screening del siero materno o sull'ecografia, si raccomanda il test di conferma fetale o postnatale.

I metodi di conferma fetali comprendono prelievo dei villi coriali e/o amniocentesi con test di analisi del cariotipo. L'analisi del cariotipo è il test di scelta per escludere una traslocazione associata in modo che i genitori possano ricevere una consulenza genetica appropriata per il rischio di recidiva. L'opzione del test di conferma prenatale viene offerta a tutti i pazienti con un risultato anomalo, indeterminato o poco chiaro allo screening prenatale non invasivo. Le decisioni relative alla gestione, tra cui l'interruzione della gravidanza, non devono essere prese unicamente sulla base dello screening prenatale non invasivo.

