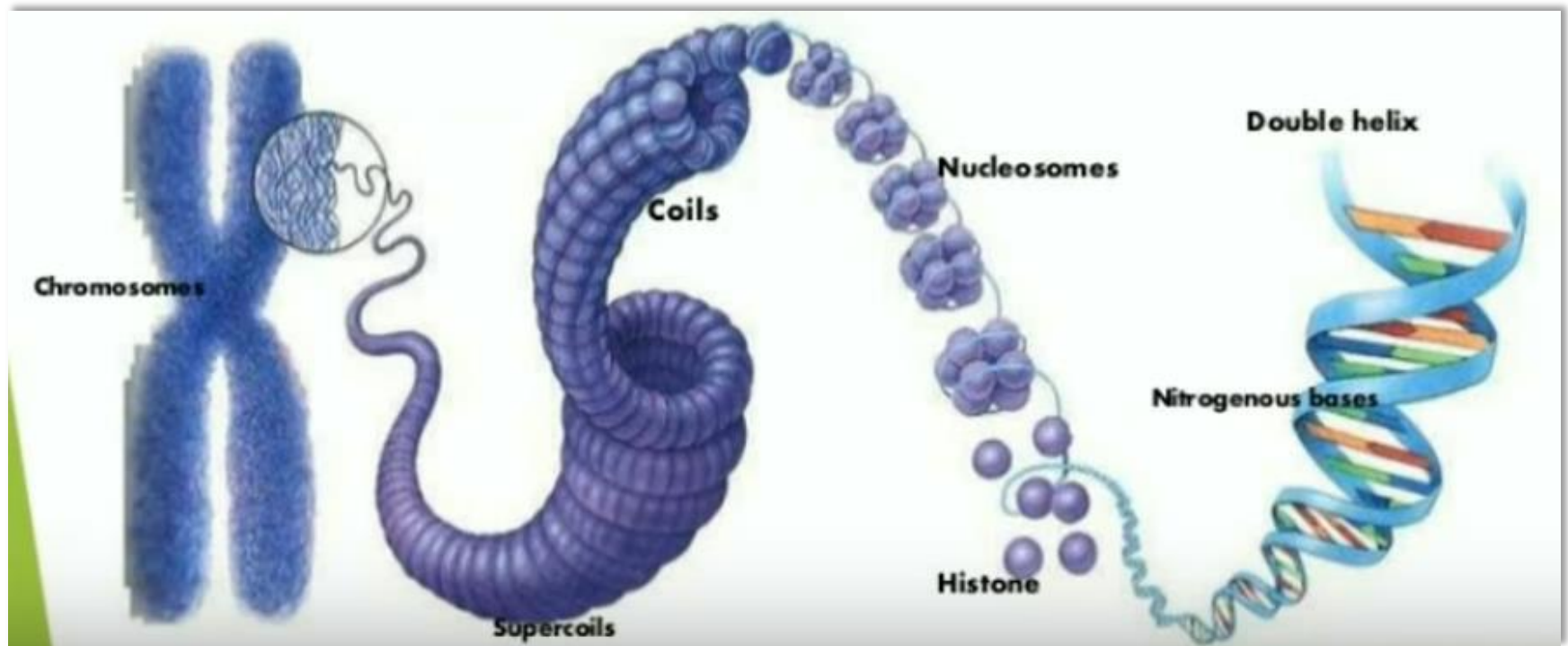


Chapter 17 (Emery)

Cromosomi e Disordini Cromosomici

Il DNA nei cromosomi



- I cromosomi sono le strutture tramite cui le cellule eucariotiche organizzano il proprio DNA.
- Aberrazioni cromosomiche numeriche rappresentano anomalie di centinaia o più spesso migliaia di geni (anomalie da geni contigui)
- Nella maggior parte dei casi tali aberrazioni sono incompatibili con la vita

Tecnologie per l'analisi cromosomica

- Nel 1956 furono sviluppati i primi metodi per l'analisi cromosomica
- Nel 1959 identificato un extra cromosoma 21 (trisomia 21) nella sindrome di Down ($47,XX+21 / 47,XY+21$)
- Sempre nel 1959, anomalie cromosomiche furono associate a Klinefelter syndrome ($47,XXY$) e Turner syndrome ($45,X$)
- Nel 1970, tecniche di bandeggio cromosomico hanno permesso la caratterizzazione di cromosomi individuali

Importanza delle Anomalie cromosomiche

- Anomalie cromosomiche sono presenti in almeno il 10% di tutti gli spermatozoi e nel 25% degli ovociti maturi.
- Dal 15% al 20% circa di tutte le gravidanze riconosciute si concludono in aborti spontanei e molti più zigoti ed embrioni sono così anormali che non è possibile sopravvivere oltre i primi giorni o settimane dopo la fecondazione.

Importanza delle Anomalie cromosomiche

- Circa il 50% di tutti gli aborti spontanei presenta un'anomalia cromosomica
- l'incidenza di anomalie cromosomiche negli embrioni morfologicamente normali è di circa il 20%.

ANOMALIE CROMOSOMICHE NEGLI ABORTI SPONTANEI

Abnormality	Incidence (%)
Trisomy 13	2
Trisomy 16	15
Trisomy 18	3
Trisomy 21	5
Trisomy other	25
Monosomy X	20
Triploidy	15
Tetraploidy	5
Other	10

Le anomalie cromosomiche spiegano quindi la perdita spontanea di una percentuale molto elevata di tutti i concepimenti nell'uomo

Importanza delle Anomalie cromosomiche

Alla nascita l'incidenza di anomalie cromosomiche è molto più bassa (0,5-1%)

Tuttavia anche tra le più comuni aneuploidie, l'aborto spontaneo è frequente.

Abnormality	Incidence per 10,000 Births
Autosomes	
Trisomy 13	2
Trisomy 18	3
Trisomy 21	15 ←
Sex Chromosomes	
FEMALE BIRTHS	
45,X	1-2
47,XXX	10
MALE BIRTHS	
47,XXY	10
47,XYY	10
Other unbalanced rearrangements	10
Balanced rearrangements	30
Total	90

Disorder	Proportion Undergoing Spontaneous Pregnancy Loss (%)
Trisomy 13	95
Trisomy 18	95
Trisomy 21	80
Monosomy X	98

Down syndrome (Trisomy 21)

- Sebbene la base cromosomica della sindrome di Down sia stata scoperta solo nel 1959 (da Lejeune e collaboratori a Parigi),
- tale sindrome era nota e deriva il suo nome dal Dr Langdon Down, che ne riportava le caratteristiche nei suoi rapporti all'Ospedale di Londra fin dal 1866
- La durata di vita dei pazienti con sindrome di Down è significativamente aumentata negli ultimi 30 anni: da 25 anni negli anni '80 fino ai 60 anni ed oltre ai giorni nostri

Sindrome di Down: caratteristiche

Box 17.1

Common Findings in Down Syndrome

Newborn period

Hypotonia, sleepy, excess nuchal skin

Craniofacial

Brachycephaly, epicanthic folds, protruding tongue, small ears, upward sloping palpebral fissures

Limbs

Single palmar crease, small middle phalanx of fifth finger, wide gap between first and second toes

Cardiac

Atrial and ventricular septal defects, common atrioventricular canal, patent ductus arteriosus

Other

Anal atresia, duodenal atresia, Hirschsprung disease, short stature, strabismus

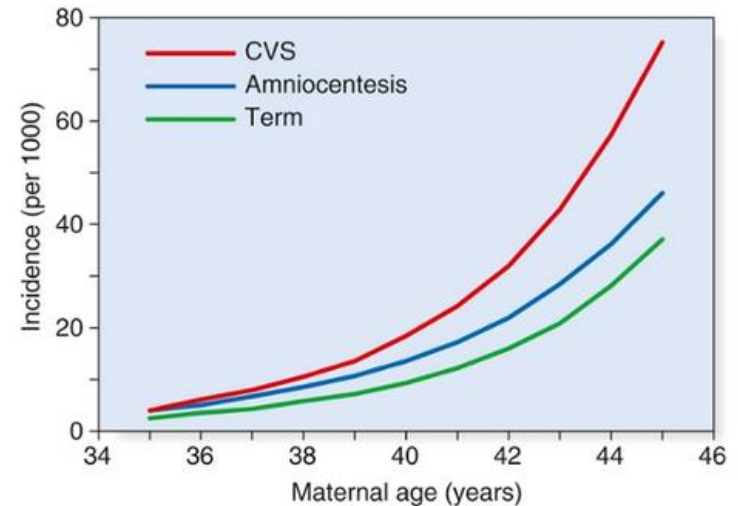


- Oltre all'aspetto caratteristico del viso, altri aspetti sono la ipotonia già presente alla nascita.
- Il 50% degli individui presenta cardiopatie congenite. Questa caratteristica presenta caratteristiche di gravità variabile, e può impattare la qualità della vita (forme benigne sono compatibili con una lunga sopravvivenza).
- Un deficit cognitivo è presente, ma superabile con trattamenti psicoattitudinali che possono consentire l'inserimento lavorativo
- Alzheimer ed un elevato rischio di leucemia sono caratteristiche presenti oltre i 40 anni.

Sindrome di Down: incidenza

L'incidenza media è intorno ad 1:800
Tuttavia varia molto in base all'età materna
A 40 anni, l'incidenza è di 1:100

Maternal Age at Delivery (Years)	Incidence of Down Syndrome
20	1 in 1500
25	1 in 1350
30	1 in 900
35	1 in 400
36	1 in 300
37	1 in 250
38	1 in 200
39	1 in 150
40	1 in 100
41	1 in 85
42	1 in 65
43	1 in 50
44	1 in 40
45	1 in 30



- il cromosoma 21 aggiuntivo è di origine materna in oltre il 90% dei casi
- ciò si verifica comunemente a causa della non disgiunzione nella meiosi I materna

- La trisomia 21 deriva da una non-disgiunzione cromosomica alla meiosi
- Tale anomalia perciò NON è ereditaria
- Si tratta di un evento somatico, sebbene riguardante cellule germinali

- Ciò che gli studi sulla sindrome di Down ci insegnano:
 - Anomalie cromosomiche numeriche, ma anche strutturali sono frequentemente osservate negli embrioni
 - Non sono anomalie ereditarie, ma somatiche
 - Le trisomie si generano per fenomeni di non-disgiunzione nei gameti o nelle prime fasi di sviluppo embrionale
 - Tali anomalie aumentano con l'età della madre
 - La maggior parte delle aberrazioni cromosomiche sono gravi e sono causa di aborti spontanei
 - La trisomia 21 (un piccolo cromosoma povero di geni) è probabilmente un'aberrazione più «sopportabile» rispetto ad altre e per questo è più frequentemente osservata nei nati vivi

Lezione del Dr. Vincenzo Aiello
