

VARIANTE DE ANOMALII CROMOZOMIALE DEPISTATE LA CAZURI PEDIATRICE SUSPECTATE DE BOLI GENETICE

Dr. Vasilica Plăiașu¹, biolog Diana Ochiană¹, biolog Gabriela Moței¹,
Prof. Dr. Adrian Georgescu²

¹Departamentul de genetică, IOMC „Prof. Dr. Alfred Rusescu“, București

²Departamentul de Pediatrie, IOMC „Prof. Dr. Alfred Rusescu“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București

REZUMAT

Obiective: analiza tipurilor de anomalii cromozomiale la pacienții suspectați de boli genetice, estimarea frecvenței aberațiilor cromozomiale detectate la copiii selectați și compararea acestor cifre cu alte studii similare.

Material și metode: analiza cromozomială a fost efectuată pe 592 de pacienți de vârstă pediatrică, selectați în cadrul cabinetului de genetică al IOMC „Prof. Dr. Alfred Rusescu“ într-un interval de 4 ani, 2007-2010, având drept criterii de selecție următoarele aspecte fenotipice: retard de creștere pre/postnatal, dismorfisme faciale, anomalii congenitale multiple, retard mental.

Rezultate: s-au evidențiat numeroase tipuri de anomalii cromozomiale; dintre cei 321 de pacienți diagnosticați cu anomalii cromozomiale, 285 de cazuri (88,79%) au prezentat anomalii cromozomiale numerice, trisomia 21 reprezentând cea mai frecventă anomalie cromozomială, urmată de sindrom Patau și sindrom Edwards, iar 36 cazuri (11,21%) au fost identificate cu diverse anomalii cromozomiale structurale.

Concluzii: analiza citogenetică este utilă pentru investigarea copiilor cu boli genetice de cauză necunoscută în vederea confirmării diagnosticului clinic și acordării sfatului genetic.

Cuvinte cheie: citogenetică, sindroame cromozomiale, autozomi, gonozomi, diagnostic, sfat genetic

INTRODUCERE

Anomaliile cromozomiale apar la aproximativ 1% din nou-născuții vii și sunt responsabile de o mare proporție de sarcini pierdute, malformații congenitale multiple și cazuri cu retard mental. De asemenea, au rol semnificativ în dezvoltarea neoplaziilor (1).

Incidența anomaliilor cromozomiale este crescută în patologia pediatrică și în majoritatea cazurilor nu este suficientă doar stabilirea diagnosticului clinic, ci este imperios necesară și stabilirea variantei genetice, în vederea calculării riscului de recurență și profilaxiei apariției de noi cazuri. Anomaliile cromozomiale determină probleme funcționale în diferite organe și sunt frecvent

acompaniate de retard mental, ceea ce impune un ajutor familial și suport social pentru cazurile depistate.

MATERIAL ȘI METODE

În perioada ianuarie 2007 – decembrie 2010 au fost luați în studiu citogenetic 592 de pacienți, populație pediatrică, prezentând trăsături sugestive pentru un sindrom cromozomial recunoscut sau elemente aparținând uneia sau mai multor categorii din: malformații multiple, trăsături dismorfice, retard mental și trăsături dismorfice, organe genitale ambigue, statură mică de cauză necunoscută. Pacienții au fost selectați în cadrul cabinetului de

Adresa de corespondență:

Dr. Vasilica Plăiașu, IOMC „Prof. Dr. Alfred Rusescu“, Bd. Lacul Tei Nr. 120, București

e-mail: vasilica.plaiasu@gmail.com

genetică al IOMC „Prof. Dr. Alfred Rusescu“, București, dintr-o cohortă de 1.270 de cazuri de boli genetice. De asemenea, familiile copiilor depistați cu anomalii cromozomiale cu risc de recurență au fost orientate spre examinarea citogenetică.

Analiza citogenetică convențională a fost efectuată pentru toți pacienții la risc. S-au inițiat culturi de limfocite obținute din sângele periferic, care au fost sacrificate prin administrare de colchicina după o perioadă de incubare de 72h. Cariotipul fiecărui pacient a fost obținut printr-o metodă standard folosind tehnici de bandare GTG. Pentru fiecare caz au fost analizate 30 de metafaze, analizându-se cel puțin 50 de metafaze, mergând chiar până la 100 de metafaze, în caz de suspectare de mozaicuri celulare rare.

Descrierea cariotipurilor a fost realizată conform recomandărilor sistemului internațional pentru nomenclatura anomaliilor cromozomiale ISCN 2009 (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) (2).

Au fost excluși din lotul de analiză pacienții care au prezentat polimorfisme cromozomiale (ex., modificările de mărime a regiunilor de heterocromatină, precum și inversiile pericentrice ale cromozomului 9).

REZULTATE

Din cei 1.270 de copii suspectați de boli genetice, 592 de cazuri (46,61%) au fost suspectate de anomalii cromozomiale și au fost supuse analizei citogenetice standard.

Anomalii cromozomiale au fost identificate la 321 de pacienți, 160 de sex feminin și 161 de sex masculin, vârsta variind între 2 zile și 16 ani, cu o vârstă medie de 12,26 luni \pm 25,49.

Datele pacienților înregistrați în studiu prezintă o mare variabilitate fenotipică și se încadrează în criteriile clinice generale de selecție pentru suspiciunea unei anomalii cromozomiale. Examenul clinic a evidențiat aproape în toate cazurile depistate cu anomalii cromozomiale asocierea dismorfismului facial cu retard mental (95,95%), adăugându-se la aproximativ o treime dintre pacienți o variantă de anomalie cardiacă (37,5%) sau un tip de anomalie la nivelul membrilor (34,68%). Alte anomalii congenitale, de tipul anomalii viscerale, ambiguitate de organe genitale externe, malformații ale cutiei toracice, tulburări de creștere, s-au înregistrat într-un număr mic de cazuri.

Din cei 321 de pacienți identificați cu anomalii cromozomiale, anomalii interesând numărul cromozomilor au fost dovedite pentru 285 de cazuri

(88,79%), aberațiile cromozomiale structurale fiind descrise pentru 36 de cazuri (11,21%).

Anomaliile cromozomiale numerice implicând autozomii au fost reprezentate de trisomia 21, trisomia 18 și trisomia 13, fiind înregistrate în total 269 de cazuri. Cel mai mare grup citogenetic a fost cel al pacienților cu sindrom Down, 260 de cazuri, urmat de grupul cu sindrom Patau și cel al pacienților cu sindrom Edwards.

Rezultatele înregistrate au evidențiat prezența anomaliei cromozomiale diagnostice pentru sindrom Down la un număr de 260 de pacienți (81%) din totalul pacienților cu anomalii cromozomiale, sub forma a patru variante citogenetice: trisomie liberă omogenă de cromozom 21 (91,93%), trisomie în mozaic (1,54%), translocăție Robertsoniană (6,15%), dublă aneuploidie (0,38%). Vârsta maternă medie pentru pacienții cu sindrom Down este de 31,5 ani (\pm 7,11).

Din totalul pacienților cu sindrom Down toți au prezentat dismorfism facial specific, întârziere în dezvoltarea psihomotorie, cu grade variate de evoluție, fapt care a orientat ușor diagnosticul clinic. Numai pentru o parte dintre ei s-au înregistrat anomalii congenitale asociate sau alte patologii: 97 dintre pacienți asociind o variantă de anomalie cardiacă, 8 cazuri de anomalii digestive de tipul stenoză duodenală sau imperforație anală, 19 pacienți cu anomalii genitale și 11 cazuri au prezentat anomalii de membre. În plus, au mai fost identificați 2 pacienți cu sindrom Down prezentând cataractă, 2 pacienți au dezvoltat spasme infantile și un singur pacient a asociat hipotiroidism congenital.

Dintre cei 321 de pacienți diagnosticați cu anomalii cromozomiale, doar 5 cazuri (1,55%), au fost identificate cu sindrom Patau (trisomie 13), 4 pacienți (1,25%) au fost înregistrați cu sindrom Edwards (trisomie 18).

Anomaliile cromozomiale numerice implicând cromozomii sexuali au fost reprezentate prin 12 cazuri, 8 paciente cu sindrom Turner, 3 pacienți cu sindrom Klinefelter și o pacientă cu trisomie X. De asemenea, în lotul analizat am înregistrat 3 cazuri (0,93%) pentru care nu s-a putut stabili cu exactitate sexul fiecărui pacient. Motivele selecției pentru efectuarea analizei citogenetice au fost diferite, dar rezultatele au indicat pentru fiecare caz în parte prezența unui mozaic de două linii celulare: 45,X, respectiv 46,XY.

Anomaliile cromozomiale structurale au fost reprezentate de translocății, deleții, cromozomi marker, cromozomi inelari. Astfel s-au identificat: 3 pacienți (0,9%), un băiat și două fete, cu anomalii cromozomiale structurale aparent echilibrate, dar

cu un fenotip patologic, respectiv 6 cazuri cu anomalii cromozomiale structurale dezechilibrate, a căror apariție a fost favorizată de prezența unui rearanjament cromozomial echilibrat la unul din părinți. În 4 situații au fost interesați cromozomi autozomi, iar în 2 cazuri a fost implicat cromozomul X (Tabelul 1).

TABELUL 1. Datele de analiză citogenetică la familiile cu risc

Nr. crt.	Cariotip copii din lotul selectat (conform ISCN 2009)	Cariotip parental modificat mama/tatăl
1.	46,XY,der(8)mat	46,XX,inv(8)
2.	46,XX,der(5)mat	46,XX,t(1;5)(q32p15.3)
3.	46,XY,rob(14;21)(q10q10),+21mat	45,XX,rob(14;21)(q10q10)
4.	46,XX,der(8)t(?;8)(?;q12),der(10)t(8;10)(q12q25)mat	Anomalii cromozomiale 1,8,10,22
5.	46,der(X)Ymat	46,der(X)X
6.	46,der(X)Ymat	46,der(X)X

DISCUȚII

Anomaliile cromozomiale pot cauza fenotipuri complexe, asociate cu anomalii congenitale multiple și alte defecte la copii. Cu toate că și alți factori sunt cunoscuți a cauza efecte similare, cum ar fi agenții teratogeni, este important a se identifica precis rolul dezechilibrului cromozomial, atât pentru acuratețea diagnosticului, cât și pentru sfatul genetic. Rata anomaliilor cromozomiale este cunoscută a fi semnificativ mai mare în populațiile clinice selectate decât populația neselectată (3) (4) (5).

În studii neonatale consecutive, anomaliile cromozomiale autozomale sunt de obicei la fel de obișnuite ca anomaliile cromozomilor sexuali (6). Dar în studii bazate pe selecția populației cu anomalii fenotipice, anomaliile cromozomiale implicând autozomii sunt mult mai frecvente decât acelea interesând gonozomii. Acest aspect se întâlnește în practică datorită faptului că anomaliile cromozomilor sexuali au un efect fenotipic redus în comparație cu cel al anomaliilor autozomale (6).

Din cei 592 pacienți selectați în studiul de față pentru efectuarea analizei citogenetice convenționale, au fost detectate anomalii cromozomiale la 321 cazuri (54,22%). Anomaliile cromozomiale numerice sunt reprezentate de 285 cazuri (88,79%), iar 36 pacienți (11,21%) au prezentat anomalii cromozomiale structurale.

Analizând cei 321 de subiecți, 161 de pacienți au fost de sex masculin și 160 de cazuri de sex feminin, așa cum au fost declarați la naștere. Subliniem

acest aspect, având în vedere faptul că în urma efectuării analizei citogenetice convenționale, s-a stabilit prezența cromozomului Y la patru cazuri cu fenotip feminin, dar pentru fiecare dintre aceste cazuri nu s-au continuat investigațiile specifice stabilirii sexului genetic.

Dintre anomaliile cromozomiale numerice, 269 de cazuri (94,38%) au implicat autozomii, în timp ce numai 15 cazuri (5,26%) au interesat gonozomii, adăugându-se și un caz cu dublă aneuploidie.

Trisomia 21 a fost cea mai frecventă trisomie autozomală observată în acest studiu: 81% dintre cazurile anormale din punct de vedere citogenetic în întregul lot pediatric analizat au prezentat una dintre variantele citogenetice ale sindromului Down.

Potrivit diferitelor studii, trisomiile apar în 92,5%-95% dintre cazuri, rezultând din nondisjuncția în timpul meiozei la unul dintre părinți și se corelează cu vârsta avansată a mamei. Translocațiile pot apărea *de novo* la nou-născut sau pot fi moștenite de la unul din părinți (7). În acest studiu, cazurile prezentând translocații robertsoniene au fost *de novo*, cu o singură excepție, reprezentată de un caz cu translocație robertsoniană 14;21, pentru care s-a înregistrat transmiterea familială a rearanjamentului cromozomial pe linie maternă.

Sindromul Down a fost identificat mai ales la sexul masculin, cu un raport de F:M= 1:1,18. Această observație corespunde cu rezultatele altor studii: 1:1,52 (8), 1:1,30 (9), 1:1,15 (10), 1:1,3 (11). Prezența unei malformații cardiace a fost înregistrată cu o frecvență de 37,3%, ceea ce reprezintă o proporție mai mică în comparație cu alte studii: 54,1% (12), 40,4% (13), 41,97% (14).

Comparând frecvențele pacienților cu sindrom Down între populația studiului nostru și alte studii după diferite variante citogenetice, constatăm că rezultatele obținute sunt în concordanță cu alte analize, frecvențele trisomiei libere omogene de cromozom 21 variind de la 84,6% la 95% (6). Frecvența translocației implicând cromozomul 21 printre pacienții cu sindrom Down în studiul prezent a fost de 6,15%. Frecvența mozaicismului în sindromul Down este raportat ca variind între 0% și 4%. În studiul nostru numai 1,57% dintre pacienți au prezentat o variantă cu mozaic de sindrom Down. De asemenea, a fost identificată o variantă foarte rară de anomalie cromozomială, dublă aneuploidie. Sindromul Down și sindromul Klinefelter reprezintă anomalii cromozomiale comune, care apar cu o incidență de 1/700, respectiv 1/1000 nou-născuți, din cauza unei non-disjuncții cromozomiale în timpul gametogenezei la unul dintre părinți (15). Rata de coincidență a celor două

condiții nu este cunoscută, unele studii estimând incidența combinației dintre sindromul Down și sindromul Klinefelter a fi 0.7×10^{-5} (16).

Vârsta maternă reprezintă cel mai important determinant al nondisjuncției din trisomia 21, iar studiile au arătat că 85-90% dintre cazuri provin din erori de meioză maternă și 5-10% dintre cazuri provin din erori de meioză paternă, în timp ce până la 5% dintre cazuri pot rezulta din nondisjuncție mitotică postzigotică (17).

Trisomia 13 a fost prezentă la 1,55% dintre toate cazurile analizate citogenetic, cu o preponderență feminină. Numărul redus de cazuri diagnosticate cu sindrom Patau poate fi explicat pe de o parte prin faptul că mulți feți cu această anomalie cromozomială se opresc din evoluție, trisomia 13 apărând la aproximativ 2% dintre avorturile spontane din trimestrul I, reprezentând cea de-a patra cauză obișnuită de trisomie autozomală, după trisomiile de cromozomi 16, 21 și 22 (18), iar pe de altă parte prin rata redusă de supraviețuire datorată malformațiilor asociate.

Trisomia 18 a fost identificată la 1,24% dintre cazurile anormale identificate în urma analizei citogenetice. Reprezentarea pe sexe este în proporție egală. Frecvența redusă a cazurilor cu această anomalie cromozomială poate avea drept explicații faptul că majoritatea feților cu trisomie 18 sunt eliminați spontan prenatal (19) și aspectul că sindromul Edwards este o boală cu evoluție letală în majoritatea cazurilor.

Sindromul Turner este cauzat de absența parțială sau completă a unui cromozom X. Majoritatea pacientelor au prezentat cariotip 45,X. Trăsăturile clinice pentru această boală sunt variabile cu vârsta,

incidența sa fiind de aproximativ 1:2.500 nou-născuți de sex feminin. Peste 99% dintre produșii de concepție cu această patologie sunt pierduți prin avort spontan (20).

Anomaliile cromozomiale structurale diferite au fost înregistrate pentru 36 de pacienți care au prezentat o mare heterogenitate citogenetică și fenotipică.

Deși prezentul studiu a arătat o incidență mare a anomaliilor cromozomiale (54,22%) în populația selectată, o comparație a rezultatelor noastre cu alte studii în literatură este dificilă, datorită criteriilor diferite alese pentru selecția pacienților și a tehnicilor utilizate.

CONCLUZII

Rezultatele studiului subliniază aspectul că analiza citogenetică este utilă pentru investigarea copiilor cu boli genetice de cauză necunoscută în vederea confirmării diagnosticului clinic și acordării sfatului genetic privind riscul de recurență și opțiunile reproductive. Pentru unele cazuri, analiza citogenetică convențională este insuficientă pentru descrierea completă a unei anomalii cromozomiale, fiind necesare tehnici suplimentare de analiză genetică moleculară.

NOTĂ: Datele studiului actual au fost sintetizate de către dr. Vasilica Plăiașu, făcând parte din lucrarea de doctorat cu titlul „**Bolile genetice la copil: anomaliile cromozomiale**“, coordonată de către Prof. Dr. Adrian Georgescu.

Pattern of chromosomal anomalies detected in children with suspected genetic disorders

Vasilica Plaiasu¹, Diana Ochiana¹, Gabriela Motei¹, Adrian Georgescu²

¹*Genetics Department, IOMC “Prof. Dr. Alfred Rusescu”, Bucharest*

²*Pediatrics Department, IOMC “Prof. Dr. Alfred Rusescu”,
UMF “Carol Davila”, Bucharest*

ABSTRACT

Objectives: to analyze the types of chromosomal abnormalities in patients suspected of genetic disease and to estimate the frequency of chromosome aberrations detected in selected children and the comparison of the obtained results with other similar studies.

Material and methods: chromosome analysis was performed on 592 patients of pediatric age, selected in the Clinical Genetics Department of IOMC „Prof. Dr. Alfred Rusescu” during an interval of 4 years, 2007-2010, using as selection criteria the following features: pre/postnatal growth retardation, facial dysmorphism, multiple congenital anomalies, mental retardation.

Results: various types of chromosomal aberrations had been identified; out of the 321 cases diagnosed with some chromosomal anomalies, 285 cases (88.79%) had numerical anomalies, trisomy 21 representing the most common genetic abnormality, followed by Patau and Edwards syndromes, and 36 cases (11,21%) had structural chromosomal anomalies.

Conclusions: cytogenetic analysis is useful for investigation of children with genetic diseases of unknown cause in order to confirm the clinical diagnosis and provide genetic counseling.

Key words: cytogenetics, chromosomal syndromes, autosomes, gonosomes, diagnosis, genetic counseling

INTRODUCTION

Chromosomal anomalies occur in approximately 1% of live newborns and are responsible for a large proportion of miscarriages, multiple congenital abnormalities and cases with mental retardation. Also, they have a significant role in the development of malignancies (1).

In pediatric pathology there is an increased incidence of chromosomal abnormalities and in most cases is not sufficient merely to establish the clinical diagnosis, but is absolutely necessary to establish the genetic variant in order to calculate the risk of recurrence and the prevention of occurrence of new cases.

Chromosomal anomalies lead to functional issues in different organs and are often accompanied by mental retardation which requires the familial and social support for the diagnose cases.

MATERIAL AND METHODS

Between January 2007 – December 2010 were taken into account 592 patients of the pediatric population for the cytogenetic study, showing features suggestive of a recognizable chromosomal syndrome or elements belonging to one or more of the following categories: multiple birth defects,

dysmorphic features, mental retardation and dysmorphic features, ambiguous genitalia, short stature of unknown cause. Patients were selected in the Clinical Genetics Department of IOMC “Prof. Dr. Alfred Rusescu”, Bucharest, from a cohort of 1270 cases suspected to be affected by a genetic disease. Also, families of children identified as at risk of recurrent chromosomal abnormalities were directed toward cytogenetic investigation.

Conventional cytogenetic analysis was performed for all patients at risk. Peripheral blood lymphocyte cell cultures were sacrificed by administering colchicine after an incubation period of 72h. Karyotype of each patient was obtained by applying a standardized method of GTG banding. For each case, 30 metaphases were analyzed, and for cases of suspected rare cell mosaics at least 50 metaphases or even 100 metaphases were counted.

Cytogenetic description was performed according to recommendations of the international system for nomenclature of chromosome abnormalities ISCN 2009 (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) (2).

From the final group for analysis were excluded patients with chromosomal polymorphisms (eg., changes in size of the heterochromatin regions and pericentric inversions of chromosome 9).

RESULTS

Of the 1.270 children with suspected genetic diseases, 592 cases (46.61%) were suspected of chromosomal abnormalities and were subjected to standard cytogenetic analysis.

Chromosomal aberrations were identified in 321 patients, 160 females and 161 males, with ages ranging from 2 days to 16 years with a mean age of 12.26 months ($\pm 25,49$).

Data of the registered patients in the study showed great phenotypic variability and fall in the general selection criteria for clinical suspicion of chromosomal abnormalities. Clinical examination showed an association with mental retardation facial dysmorphism (95.95%) in almost all cases detected with chromosomal abnormalities, adding to this, for about a third of patients, one form of cardiac anomaly (37.5%) or some type of anomaly of the limbs (34.68%). Other congenital anomalies, such as visceral anomalies, ambiguity of external genitalia, rib malformations, growth disorders occurred in a small number of cases.

Of the 321 patients identified to have chromosomal abnormalities, anomalies affecting the number of chromosomes have been proven in 285 cases (88.79%) and structural chromosomal aberrations were described for 36 cases (11.21%).

Numerical chromosomal abnormalities involving autosomes were represented by trisomy 21, trisomy 18 and trisomy 13, and were recorded in total for 269 cases. The largest cytogenetic group was that of patients with Down syndrome, 260 cases, followed by the group with Patau syndrome and patients with Edwards syndrome.

Results showed the presence of the chromosomal abnormality necessary for the diagnosis of Down syndrome in a number of 260 patients (81%) of all cases with chromosomal anomalies, represented by four cytogenetic variants: homogeneous free trisomy of chromosome 21 (91.93%), mosaic trisomy (1.54%), Robertsonian translocation (6.15%), double aneuploidy (0.38%). The average maternal age for Down syndrome patients is 31.5 years (± 7.11).

Of the 260 patients with Down syndrome, all had specific facial dysmorphism, psychomotor delay, with varying degrees of evolution, which easily directed the clinical diagnosis. Only some of them had associated congenital anomalies or other pathologies: 97 of patients having an associated variant of cardiac anomaly, 8 cases had digestive abnormalities such as duodenal stenosis or anal imperforation, 19 patients had genital anomalies and 11 cases presented limb abnormalities. In

addition, two patients with Down syndrome were identified to have cataract, two patients developed infantile spasms and one patient was identified with congenital hypothyroidism.

Of the 321 patients diagnosed with chromosomal abnormalities, only 5 cases (1.55%) were found to have Patau syndrome (trisomy 13) and 4 patients (1.25%) were registered with Edwards syndrome (trisomy 18).

Numerical chromosomal abnormalities involving the sex chromosomes were represented by 12 cases, 8 patients with Turner syndrome, 3 patients with Klinefelter syndrome and a patient with trisomy X. In addition, in the analyzed group we recorded three cases (0.93%) for which we could not accurately determine the sex of each patient. Reasons for selection for cytogenetic analysis were different, but the results shown for each case the presence of a mosaic of two cell lines: 45,X and 46,XY.

Structural chromosomal abnormalities were represented by translocations, deletions, marker chromosomes, ring chromosomes. Thus, we identified: 3 patients (0.9%), a boy and two girls, with apparently balanced structural chromosomal abnormalities, but with abnormal phenotype, respectively six cases with unbalanced structural chromosomal abnormalities, the occurrence of which was facilitated by the presence of a balanced chromosomal rearrangement in one parent. In four cases were concerned chromosomes autosomes and in two cases was involved the X chromosome (Table 1).

TABLE 1. Data from cytogenetic analysis of families at risk

No. crt.	Karyotype for children in the selected study group (according to ISCN 2009)	Modified parental karyotype mother/father
1.	46,XY,der(8)mat	46,XX,inv(8)
2.	46,XX,der(5)mat	46,XX,t(1;5)(q32p15.3)
3.	46,XY,rob(14;21)(q10q10),+21mat	45,XX,rob(14;21)(q10q10)
4.	46,XX,der(8)t(?;8)(?;q12),der(10)t(8;10)(q12q25)mat	Anomalies of chromosomes 1,8,10,22
5.	46,der(X)Ymat	46,der(X)X
6.	46,der(X)Ymat	46,der(X)X

DISCUSSION

Chromosomal abnormalities can cause complex phenotypes associated with multiple congenital abnormalities and other defects in children. Although other factors are known to cause similar effects such as teratogenic agents, it is important to identify precisely the role of the chromosomal imbalance,

both for accurate diagnosis and for genetic counseling. Rates of chromosome abnormalities are known to be significantly higher in selected clinical populations than in the unselected population (3) (4) (5).

In consecutive neonatal studies autosomal chromosomal abnormalities are usually as common as sex chromosome abnormalities (6). But studies based on selection of individuals with phenotypic anomalies, chromosomal abnormalities involving autosomes are more frequent than those affecting gonosomes. This occurs in practice because sex chromosome abnormalities have a milder phenotypic effect when compared to that of autosomal abnormalities (6).

Of the 592 patients selected in this study for conventional cytogenetic analysis, chromosomal abnormalities were detected in 321 cases (54.22%). Numerical chromosomal abnormalities are found for 285 cases (88.79%) and 36 patients (11.21%) had structural chromosomal abnormalities.

Analyzing the 321 subjects, 161 patients were male and 160 female cases, as declared at birth. We stress this point, given that after the carrying out of the conventional cytogenetic analysis, the presence of Y chromosome was established for four cases with female phenotype, but for each of these cases the investigations to establish sex-specific genes was not performed.

Among the numerical chromosomal abnormalities, for 269 cases (94.38%) it involved autosomes, while only for 15 cases (5.26%) it involved gonosomes, also adding a case with double aneuploidy.

Trisomy 21 was the most common autosomal trisomy seen in this study: *81% of cases cytogenetically abnormal from the entire pediatric group analyzed showed one of the cytogenetic variant of Down syndrome.*

According to various studies, trisomies occur in 92.5%-95% of cases, resulting from nondisjunction during meiosis in one of the parents and are correlated with advanced maternal age. Translocations may appear *de novo* in the newborn, or may be inherited from one parent (7). In this study, cases showing Robertsonian translocations were *de novo*, with one exception, represented by a case with a Robertsonian translocation 14, 21, for which a matrilineal inheritance was identified.

Down syndrome was identified especially in males, with a ratio of F: M = 1:1,18. This observation corresponds with results of other studies: 1:1,52 (8), 1:1,30 (9), 1:1,15 (10), 1:1,3 (11). The presence of cardiac malformations was recorded at a frequency of 37.3%, representing a smaller proportion

compared with other studies: 54.1% (12) 40.4% (13) 41.97% (14).

Comparing the frequencies of patients with Down syndrome from our study population with those of other cytogenetic studies taking into consideration the different variants, we find that the results are consistent with data obtained from other assessments, with the rates for the homogeneous free trisomy of chromosome 21 ranging from 84.6% to 95% (6). The frequency of translocation involving chromosome 21 among patients with Down syndrome in the present study was 6.15%. The frequency of Down syndrome mosaicism is reported as ranging between 0% and 4%. In our study only 1.57% of patients had a variant with mosaic Down syndrome. Also, a rare variant of chromosome abnormality was identified, double aneuploidy. Down syndrome and Klinefelter syndrome are common chromosomal abnormalities, occurring with an incidence of 1/700, respectively 1/1000 newborns, due to chromosomal non-disjunction during gametogenesis in one of the parents (15). The rate of coincidence of the two conditions is not known, some studies estimating the incidence of this combination of Klinefelter syndrome and Down syndrome to be 0.7×10^{-5} (16).

Maternal age is the most important determinant of non-disjunction from trisomy 21, and studies have shown that 85-90% of cases originate from maternal meiosis errors in 5-10% of cases from paternal meiosis errors, while up to 5% of cases may result from mitotic postzygotic non-disjunction (17).

Trisomy 13 was present in 1.55% of all cases analyzed cytogenetically, with a female preponderance. The small number of cases diagnosed with Patau syndrome may be explained first by the fact that many fetuses with this chromosomal abnormality stop in evolution, trisomy 13 occurring in approximately 2% of spontaneous abortions in the first trimester, representing the fourth most common cause of autosomal trisomy, after trisomies of chromosomes 16, 21 and 22 (18), and secondly because of the reduced rate of survival due to associated anomalies.

Trisomy 18 was present in 1.24% of abnormal cases identified by cytogenetic analysis. Representation of the sexes is in equal proportion. The reduced frequency of cases with this chromosomal abnormality may be explained by the fact that most fetuses with trisomy 18 are spontaneously eliminated prenatally (19) and that Edwards syndrome is a fatal outcome in most cases.

Turner's syndrome is caused by partial or complete absence of a chromosome X. Most patients had the karyotype 45,X. Clinical features of this disease vary with age, its incidence being approximately 1:2500 female births. More than 99% of products of conception with this disease are lost by miscarriage (20).

Different structural chromosomal abnormalities were recorded for 36 patients and showed a high cytogenetic and phenotypic heterogeneity.

Although this study showed a high incidence of chromosomal abnormalities (54.22%) in the selected population, a comparison of our results with other studies in the literature is difficult because different criteria chosen for patient selection and techniques used.

CONCLUSIONS

Results of the study emphasize the aspect that cytogenetic analysis is useful for investigating children with genetic diseases of unknown cause in order to confirm the clinical diagnosis and provide genetic counseling regarding recurrence risk and reproductive options. In some cases, conventional cytogenetic analysis is insufficient for a complete description of chromosomal abnormalities, requiring additional molecular genetic analysis techniques.

NOTE: Current study data were summarized by dr.Plăiașu Vasilica, being part of her doctoral thesis entitled “**Genetic diseases in children: chromosome abnormalities**” coordinated by Prof. Dr. Georgescu Adrian.

REFERENCES

1. **Decartes Marie** – Human genetics - Cytogenetics. [autorul cărții] Nelson Waldo E. Kliegman Robert. *Nelson Textbook of Pediatrics*. s.l.: Saunders, 2007, 81, pg. 502-517.
2. **Shaffer L.G., Slovak M.L., Campbell L.J.** – ISCN - An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2009). s.l.: Karger, 2009.
3. **R.K. Kenue, A.K. Guru Raj, P.F. Harris, M.S. El-Bualy** – Cytogenetic analysis of children suspected of chromosomal abnormalities. *Journal of Tropical Pediatrics*. April 1995, Vol. 41.
4. **Shah V., Krishna D.S., Murthy S.K.** – Cytogenetic studies in a population suspected to have chromosomal abnormalities. *Indian Journal of pediatrics*. 1990, Vol. 57, pg. 235-243.
5. **Nkanza N.K., Tobani C.T.** – Chromosomal abnormalities. Experience in Hararae Hospital. *East African medical journal*. 1991, Vol. 7, pg. 87-88.
6. **R.J. McKinlay Gardner, Grant R. Sutherland** – Chromosome abnormalities and genetic counseling. Third. s.l.: Oxford University Press, 2004.
7. **Arrayed Sheikh Salim Al.** – Chromosomal abnormality in 500 referred cases in Bahrain. *Bahrain Medical Bulletin*. Vol. 18, 1.
8. **Takeuchi A., Ehara H., Ohtani K., Maegaki Y., Nanba Y., Nagata I., Toyoshima M., Kondo A., Nakai S., Takeshita K., Ohno K.** – Live birth prevalence of Down syndrome in Tottori, Japan, 1980 - 1999. *Am J Med Genet A*. 2008, Vol. 146A, 11, pg. 1381-1386.
9. **Verma R., Huq A.** – Sex ratio of children with trisomy 21 or Down syndrome. *Cytobios*. 1987, Vol. 145, 8, pg. 206-207.
10. **Huether C., Martin R., Stoppelman S., D'Souza S., Bishop J., Torfs C., Lorey F., May K., Hanna J., Baird P., Kelly J.** – Sex ratios in fetuses and liveborn infants with autosomal aneuploidy. *Am J Med Gen*. 1996, Vol. 63, 3, pg. 492-500.
11. **H. Mumdzhev, V. Petrova-Tacheva, V. Ivanov, B. Popov** – Study of the incidence and forms of Down syndrome in Stara Zagora region. *Trakia Journal of Science*. 2010, Vol. 8, 1, pg. 52-57.
12. **Vida V.L., Barnoya J., Larrazabal L.A., Gaitan G., de Maria Garcia F., Castañeda A.R.** – Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young*. 2005, Vol. 15, 3, pg. 286-290.
13. **Nisli K., Oner N., Candan S., Kayserili H., Tansel T., Tireli E., Karaman B., Omeroglu R.E., Dindar A., Aydogan U., Başaran S., Ertugrul T.** – Congenital heart disease in children with Down's syndrome: Turkish experience of 13 years. *Acta Cardiol*. 2008, Vol. 63, 5, pg. 585-589.
14. **Tubman T.R., Shields M.D., Craig B.G., Mulholland H.C., Nevin N.C.** – Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *BMJ*. 1991, Vol. 302, 6790, pg. 1425-1427.
15. **S. Bianca, L. Indaco, C. Ingegnesi, G. Giuffrida, M.L. Papale, I. Stancanelli, S. Nicolik** – Double aneuploidy mosaicism with Down-Klinefelter's syndrome. January-March 2005, Vol. 48, 1, pg. 75-76.
16. **Yamaguchi T., Hamasuna R., Hasui Y., Kitada S., Osada Y.** – 47, XXY/48,XXY,+21 chromosomal mosaicism presenting as hypospadias with scrotal transposition. *J Urol*. Septembrie 1989, Vol. 142, 3, pg. 797-798.
17. **G.W. Hunter, Alasdair** – Down syndrome. Judith E. Allanson Suzanne B. Cassidy. *Management of genetic syndromes*. s.l.: Willey-Liss, 2005, pg. 191-195.
18. **Jacobs P.A., Hassold T.J., Henry H., Pettay D., Takaesu N.** – Trisomy 13 ascertained in a survey of spontaneous abortions. *J. Med. Genet*. 1987, 24, pg. 721-724.
19. **Giaccardi A., Sardi R., Priora U., Vivalda M. et al.** – Trisomy 18 or Edwards syndrome. A report of 4 clinical cases. *Minerva Pediatr*. 1991, Vol. 43, pg. 343-349.
20. **Hook E.B., Hamerton J.L.** – The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies – results by sex and severity of phenotypic involvement. *Population Cytogenetics*. E.B. Porter, I.H. Hook, 1977, pg. 63-79.