

SINDROMUL MALFORMATIV LA PACIENȚII CU TRISOMIE 21

Raluca Maria Vlad¹, Paula Grigorescu Sido², Simona Bucerzan²,
Camelia Al-Khzouz², Ioana Nașcu², Eugen Pascal Ciofu¹

¹Clinica Pediatrie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“,
UMF „Carol Davila“, București

²Compartimentul Genetică Medicală, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii,
UMF „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

REZUMAT

Obiective. Trisomia 21 este cea mai frecventă cromozomopatie autozomală. Tabloul clinic cuprinde dismorfism, retard în dezvoltare și sindrom malformativ. În prezent, în România diagnosticul citogenetic se stabilește tardiv. Studiul de față și-a propus evaluarea sindromului malformativ actual și corelarea elementelor acestuia cu modificările citogenetice.

Material și metodă. Am efectuat un studiu observațional în care au fost incluși 136 de pacienți cu trisomie 21 provenind din Compartimentul Genetică al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca, și din Clinica Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“, București. Pacienții au fost evaluați din punct de vedere al malformațiilor congenitale asociate.

Rezultate. În 91,2% dintre cazuri s-a stabilit diagnosticul de trisomie 21 omogenă. Cariograma a fost efectuată tardiv, în medie la 1 an 6 luni. 94,1% au asociat cel puțin o malformație congenitală, 36,8% numărând patru sau mai multe. Au fost prezente în ordine descrescătoare a frecvenței următoarele malformații: osteo-articulare, tegumentare, cardiace, genitale masculine, digestive, reno-urinare, musculare, oculare, ale aparatului respirator și tiroidiene la: 86%; 66,2%; 52,2%; 21,7%; 18,4%; 8,1%; 8,1%; 7,4%; 2,9% și respectiv 1,5%. Nu s-au evidențiat diferențe semnificative între pacienții cu trisomie 21 omogenă și cei cu mozaicism.

Concluzii. Tabloul clinic la pacienții cu trisomie 21 a suferit modificări în ceea ce privește sindromul malformativ, prevalența constatată a unora dintre malformațiile considerate specifice fiind mai mică sau malformațiile lipsind la 5,9% dintre pacienți. Nu au existat diferențe în funcție de modificările citogenetice constatate.

Cuvinte cheie: trisomia 21, sindrom malformativ

INTRODUCERE

Trisomia 21 este cea mai frecventă cromozomopatie autozomală. Deși dismorfismul este evident de la naștere, diagnosticul citogenetic se stabilește tardiv pentru majoritatea cazurilor în țara noastră, din cauza numărului redus de laboratoare în care este posibilă efectuarea cariotipului (1).

Tabloul clinic al bolii cuprinde dismorfism cranio-facial, sindrom malformativ și retard în dezvoltare (2-7). În Europa, trisomia 21 este responsabilă de 8% dintre anomaliile congenitale înregistrate (8). Acești pacienți asociază malformații cardiace, cel mai frecvent canal atrio-ventricular comun sau defect de sept interventricular (3;7;9);

respiratorii: stenoză traheală, laringotraheomalacie (3;8); digestive: atrezii/stenoze, boală Hirshprung, hernie diafragmatică, hernie ombilicală (3;10-12); reno-urinare: hidronefroză, agenezie/hipoplazie renală (3;8;11); genitale la sexul masculin: organe genitale externe hipoplazice/malformate, criptorhidie (2); endocrine: hipoplazie/aplazie tiroidiană (8); malformații oculare (9;12;13) și auditive (8); ale aparatului osteo-articular: brahimetatarsie, brahimetacarpie (2;3;7), clinodactilia degetului V (5;7;10) și anomalii cutanate: șanț palmar unic (7;10).

Din punct de vedere citogenetic, copiii cu fenotip Down pot prezenta: trisomie 21 omogenă (90-95%), trisomie 21 mozaic (1-2,5 %) sau translocăție nebalansată/robertsoniană (2-4%) (3,4,7,14,15).

Adresa de corespondență:

Dr. Raluca Maria Vlad, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu“; Blv. Iancu de Hunedoara 30-32, sector 1, București

e-mail: ralu_neagoe@yahoo.com

Deoarece observația clinică a copiilor cu trisomie 21 arată în ultimii ani o modificare a sindromului malformativ clasic, ne-am propus să evaluăm malformațiile asociate de acești pacienți, în corelație cu modificările citogenetice.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu observațional, retrospectiv, în care au fost incluși 136 de pacienți cu trisomie 21 aflați în evidența a două clinici universitare: 126 din Compartimentul Genetică al Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj-Napoca, și 10 din Clinica Pediatrie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București.

Pentru fiecare pacient s-au înregistrat: vârsta la momentul diagnosticului clinic și al diagnosticului citogenetic și s-au evidențiat elementele sindromului malformativ. Diagnosticul de trisomie 21 a fost suspionat pe criterii clinice și a fost confirmat prin examen citogenetic (cariotip bandat).

Datele au fost prelucrate statistic în Microsoft Excel și SPSS. S-a utilizat testul chi-pătrat pentru comparații statistice, considerându-se valori semnificative pentru $p < 0,05$.

REZULTATE

Diagnosticul clinic de sindrom Down a fost stabilit în majoritatea cazurilor la naștere (97,8%), dar diagnosticul citogenetic în medie la 1 an 6 luni, cu variații între 2 zile și 16 ani 5 luni. Distribuția pacienților din punct de vedere citogenetic este ilustrată în Tabelul 1.

Elementele sindromului malformativ constatate la pacienții studiați sunt redate în Tabelul 2. S-a comparat frecvența acestora între pacienții cu trisomie 21 omogenă și cei cu mozaicism, respectiv între pacienții cu trisomie 21 omogenă și cei care prezintă combinații de anomalii citogenetice. Nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic ($p > 0,05$).

DISCUȚII

Deși majoritatea pacienților au fost diagnosticați clinic la naștere, diagnosticul citogenetic de trisomie 21 s-a stabilit tardiv. Acest fapt se datorează accesului dificil la cabinete care să dețină experiența și mijloacele tehnice necesare efectuării testării. Ponderea trisomiei 21 omogene de 91,2% s-a încadrat între limitele (90-95%) citate în literatură (3,7,14); mozaicismul a fost mai frecvent (5,2 vs. 1-2,5%) (3,7,14) și nu a existat nici un caz de translocăție robertsoniană. S-au descris în schimb o serie de combinații de anomalii citogenetice autozomale și gonozomale la patru, respectiv un pacient reprezentând 3,6% din lot (Tabelul 1).

În Tabelul 2 se regăsesc procentele constatate în lotul studiat și cele din literatură în ceea ce privește malformațiile asociate. Studiul stabilește și ponderea malformațiilor pentru care, după cunoștințele noastre, nu sunt citate procente în literatura de specialitate.

94,1% dintre pacienți au prezentat una, două, trei și patru sau mai multe malformații, într-un procent de 11%; 23,5%; 22,8% și respectiv 36,8%. Discordant cu tabloul clinic clasic al bolii, 5,9% dintre pacienți nu au prezentat malformații.

În ordinea descrescătoare a frecvenței au fost înregistrate următoarele malformații: osteo-articulare, tegumentare, cardiace, genitale masculine, digestive, reno-urinare, musculare, oculare, ale aparatului respirator și tiroidiene la: 86%; 66,2%; 52,2%; 21,7%; 18,4%; 8,1%; 8,1%; 7,4%; 2,9% și respectiv 1,5%.

Cele mai frecvente **anomalii la nivelul aparatului osteo-articular** au fost brahimetacarpia (58,8%) și brahimetatarsia (40,4%); clinodactilia degetului V și semnul sandalei s-au înregistrat mai rar: 31,6% vs. 50-77% (2,5,7), respectiv 31,6% vs. 81% (5,7, 10). Incidența luxației congenitale de șold a fost mai mică decât în studii (2,2% vs. 5-8%) (2,12).

Dintre **anormaliile tegumentare**, în lotul nostru, șanțul palmar unic bilateral a fost prezent în 33,8%

TABELUL 1. Distribuția pacienților în funcție de cariotip

Diagnostic citogenetic	Cariotip	n	%	În literatură
Trisomie 21 omogenă	47, XX, 21+ sau 47, XY, 21+	124	91,2	90-95 % *
Trisomie 21 mozaic	46 XX/47, XX, 21+ sau 46 XY/47, XY, 21+	7	5,2	1-2,5 % *
Translocăție nebalansată/robertsoniană	t(21q; 13q, 14q, 15q)/ t(21q; 21q)	0	0	2-4 % *
Combinație de anomalii citogenetice:		5	3,6	
a) Trisomie 21 omogenă/translocăție (2q,1p)	47, XY, 21+ / t(2q;1p) 47, XX, 21+ / t(2q;1p)	2	1,5	
b) Trisomie 21 omogenă/duplicație a regiunii de heterocromatină 9q12	47 XY,21+ / 9qh+	1	0,7	
c) Trisomie 21 omogenă/inversiune pe cromozomul 9	47 XY,21+ / inv (9)(p11; q13)	1	0,7	
d) Trisomie 21 omogenă/Klinefelter	47 XY,21+ / 47 XXY	1	0,7	

*(3;4;7;14;15)

dintre cazuri, în contradicție cu procentele de peste 50% consemnate în literatură (8).

52,2% dintre pacienți au fost diagnosticați cu cel puțin o **malformație cardiacă**. Conform datelor de specialitate, canalul atrio-ventricular comun este cea mai frecventă anomalie congenitală de cord asociată sindromului Down (7,9). În lotul studiat, defectul de sept atrial a ocupat primul loc, urmat de canalul atrio-ventricular comun și defectul de sept ventricular cu pondere egală, prevalențele diferitelor tipuri de malformații cardiace descrise fiind asemănătoare cu datele din literatură (16-24).

21,7% dintre băieți au prezentat **malformații ale organelor genitale externe**, reprezentate în ordine descrescătoare a frecvenței de: ectopie testiculară (14,5%), hipoplazie gonadală: micropenis (8,4%), respectiv hipoplazie testiculară (3,6%) și epispadias/hipospadias (3,6%), menționate în literatura de specialitate (2), dar pentru care nu am găsit prevalența.

Prin înrolarea pacienților la nivelul a două spitale de pediatrie, s-au selectat cazuri potențial cu o pondere mai mare a malformațiilor congenitale decât la nivelul populației de copii cu trisomie 21 din același areal geografic. Așa s-ar putea explica frecvența crescută cu care s-au evidențiat **malformații de tub digestiv** (18,4% vs. 4-11%) (2,11,26). Stenoza duodenală sau atrezia anală s-au descris în procente mai mici decât datele citate în literatură (0,7% pentru fiecare vs. 1-5%, respectiv 1-4%) (12,26). Megacolonul congenital în schimb a prezentat o frecvență încadrată în limitele consemnate în alte studii (1,5% vs. 0,8-3%) (2,11,26). Am înregistrat și malformații pentru care nu am găsit date de prevalență consemnate anterior: hernie ombilicală (10,3%), malformații de colecist (2,9%), hernie diafragmatică (1,5%), cheilopalatoschizis (0,7%), anomalii de ro-

tație intestinală (0,7%), respectiv rinichi hipoplazic, ectopic (0,7%) sau displazic (0,7%).

Malformațiile reno-urinare și cele **musculare** au avut aceeași prevalență (8,1%). Prima categorie se încadrează în limitele date de alte studii (8,1% vs. 3,2-11%) (8,11); pentru cea de a doua categorie nu am găsit date comparative.

Anomaliile localizate la nivelul globului ocular au fost semnificativ mai rare decât citează datele de specialitate: strabism convergent (2,9% vs. 25-70%) (9,28), cataractă congenitală (2,2% vs. 2-15%) (9,12,28), viciu de refracție (1,5% vs. 25-43%) (12,28) și nistagmus (1,5% vs. 11-29%) (9,12,28).

Este surprinzătoare prevalența foarte redusă în lotul de pacienți evaluat a **malformațiilor respiratorii**: 2,9% vs. 50% în alte studii (8;25).

Hipoplazia de **glandă tiroidă** a fost descrisă în procent similar (1,5% vs. 1,8-3,6%) (8).

Majoritatea pacienților au asociat cel puțin o malformație congenitală (94,1%), 36,8 % numărând mai mult de patru malformații.

CONCLUZII

Studiul nostru arată că tabloul clinic la pacienții cu trisomie 21 a suferit modificări în ceea ce privește sindromul malformativ, prevalența constatată a unora dintre malformațiile considerate specifice fiind mai mică sau malformațiile lipsind la 5,9% dintre pacienți. Nu au existat diferențe în funcție de modificările genetice constatate.

Nu toți copiii cu fenotip Down din România pot beneficia de diagnostic citogenetic precoce. Pentru diagnosticul, monitorizarea și îngrijirea acestor pacienți se impune o abordare standardizată la nivel național.

TABELUL 2. Caracteristicile sindromului malformativ la populația studiată

Sindrom malformativ (localizare)	Trisomie 21 omogenă (n ₁ =124)		Mozaic (n ₂ =7)		Combinăție de anomalii citogenetice (n ₃ =5)		Total (n ₄ =136)		În literatură
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aparat osteo-articular									
Brahimetacarpie	74	59,7	2	28,6	4	80	80	58,8	(2;3;7)
Brahimetatarsie	51	41,1	1	14,3	3	60	55	40,4	(2;3;7)
Clinodactilie deget V	41	33,1	0	0	2	40	43	31,6	50-77 % (2;5;7)
Semnul sandalei	40	32,3	1	14,3	2	40	43	31,6	81 % (5;7;10)
Sindactilie mână/picior	5	4	0	0	0	0	5	3,7	(2)
Brahimielie	2	1,6	1	14,3	0	0	3	2,2	
Haluze flectat dorsal	1	0,8	0	0	2	40	3	2,2	
Picior strâmb congenital	3	2,4	0	0	0	0	3	2,2	
Luxație congenitală de șold	3	2,4	0	0	0	0	3	2,2	5-8 % (2;3;12)
Brahidactilie deget 2 mână/3 picior	2	1,6	0	0	0	0	2	1,5	
Pacienți cu o malformație osteo-articulară	37	29,8	2	28,6	1	20	40	29,4	

Sindrom malformativ (localizare)	Trisomie 21 omogenă (n ₁ =124)		Mozaic (n ₂ =7)		Combinație de anomalii citogenetice (n ₃ =5)		Total (n ₄ =136)		În literatură
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Pacienți cu 2 malformații osteo-articulare	39	31,5	0	0	1	20	40	29,4	
Pacienți cu ≥ 3 malformații osteo-articulare	33	26,6	1	14,3	3	60	37	27,2	
Total pacienți cu malformații osteo-articulare	109	87,9	3	42,9	5	100	117	86	
Tegumente									
Șanț palmar unic bilateral	42	33,9	1	14,3	3	60	46	33,8	>50 % (7)
Șanț palmar unic unilateral	30	24,2	2	28,6	1	20	33	24,3	(3;7)
Tegument plantar zbârcit	7	5,6	0	0	1	20	8	5,9	
Distanța intermamelonară crescută	3	2,4	0	0	0	0	3	2,2	
Total pacienți cu anomalii cutanate	83	66,9	3	42,9	4	80	90	66,2	
Aparat cardio-vascular									
Defect de sept atrial	24	19,4	1	14,3	2	40	27	19,9	5-38 % (3;9;16-23)
Canal atrio-ventricular comun	20	16,1	0	0	0	0	20	14,7	3-55 % (16-24)
Defect de sept ventricular	19	15,3	1	14,3	0	0	20	14,7	12-35 % (16-24)
Insuficiență tricuspidiană	10	8,1	0	0	0	0	10	7,4	(3)
Persistență de canal arterial	9	7,3	0	0	0	0	9	6,6	4-29 % (9;16-23)
Foramen ovale permeabil > 1 an	8	6,5	1	14,3	0	0	9	6,6	
Tetralogie Fallot	3	2,4	0	0	0	0	3	2,2	1-16 % (3;9;16-23)
Stenoză de arteră pulmonară/ramuri	3	2,4	0	0	0	0	3	2,2	(7)
Stenoză pulmonară valvulară	2	1,6	0	0	0	0	2	1,5	(3)
Hipoplazie cuspidă valvă aortică	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	
Prolaps de valvă mitrală	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	
Pacienți cu o malformație cardiacă	46	37,1	1	14,3	2	40	49	36	65 % (16)
Pacienți cu 2 malformații cardiace	16	12,9	1	14,3	0	0	17	12,5	
Pacienți cu ≥ 3 malformații cardiace	5	4	0	0	0	0	5	3,7	35 % (16)
Total pacienți cu malformații cardiace	67	54	2	28,6	2	40	71	52,2	20-60 % (3;7;16)
Organe genitale masculine									
73 băieți* 6 băieți* 4 băieți* * % dintre băieți									
Ectopie testiculară	9	12,3*	3	50	0	0	12	14,5*	(2)
Micropenis	7	9,6*	0	0	0	0	7	8,4*	(2)
Hipoplazie testiculară	3	4,1*	0	0	0	0	3	3,6*	(2)
Epispadias/hipospadias	3	4,1*	0	0	0	0	3	3,6*	(2;27)
Băieți cu o malformație a organelor genitale	13	17,8*	3	50*	0	0	14	16,9*	
Băieți cu ≥ 2 malformații ale organelor genitale	4	5,5*	0	0	0	0	4	4,8*	
Total băieți cu malformații ale organelor genitale	17	23,3*	3	50*	0	0	18	21,7*	(2)
Aparat digestiv									
Hernie ombilicală	14	11,3	0	0	0	0	14	10,3	(3)
Colecist malformat: cudad/septat	4	3,2	0	0	0	0	4	2,9	
Megacolon	2	1,6	0	0	0	0	2	1,5	0,8-3 % (2;11;26)
Hernie diafragmatică	1	0,8	0	0	1	20	2	1,5	(3)
Cheilopalatoschizis	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	
Stenoză duodenală	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	1-5 % (2;12;26)
Anomalie de rotație intestinală	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	(3)
Atrezie anală	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	1-4 % (7;12;26)
Pacienți cu o malformație digestivă	23	18,6	0	0	1	20	24	17,7	
Pacienți cu ≥ 2 malformații digestive	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	
Total pacienți cu malformații digestive	24	19,4	0	0	1	20	25	18,4	4-11 % (2;11;26)
Aparat reno-urinar									
Hidronefroză	9	7,3	0	0	0	0	9	6,6	(3;8;11;27)
Rinichi hipoplazic, ectopic	0	0	1	14,3	0	0	1	0,7	(3;8;27)
Displazie renală	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	(8)
Pacienți cu o malformație renală	8	6,5	1	0	0	0	9	6,6	
Pacienți cu ≥ 2 malformații renale	2	1,6	0	0	0	0	2	1,5	
Total pacienți cu malformații renale	10	8,9	0	0	0	0	11	8,1	3,2-11 % (8;11)
Sistem muscular									
Diastaza musculaturii abdominale	9	7,3	1	14,3	0	0	10	7,4	(2)
Hipoplazie mușchi coborător buză inferioară	1	0,8	0	0	0	0	1	0,7	
Total pacienți cu afectare musculară	10	8,1	1	14,3	0	0	11	8,1	(2)
Glob ocular									
Strabism convergent	4	3,2	0	0	0	0	4	2,9	25-70 % (9;28)
Cataractă congenitală	3	2,4	0	0	0	0	3	2,2	2-15 % (9;12;28)
Viciu de refracție	2	1,6	0	0	0	0	2	1,5	25-43 % (12;28)
Nistagmus	2	1,6	0	0	0	0	2	1,5	11-29 % (9;12;28)
Total pacienți cu anomalii oculare	10	8,1	0	0	0	0	10	7,4	(9)

Sindrom malformativ (localizare)	Trisomie 21 omogenă (n ₁ =124)		Mozaic (n ₂ =7)		Combinăție de anomalii citogenetice (n ₃ =5)		Total (n ₄ =136)		În literatură
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Aparat respirator									
Laringomalacie	4	3,2	0	0	0	0	4	2,9	50 % (8;25)
Total pacienți cu malformații ale aparatului respirator	4	3,2	0	0	0	0	4	2,9	(3;8)
Tiroidă									
Hipoplazier de glandă tiroidă	2	1,6	0	0	0	0	2	1,5	1,8-3,6 % (8)
Total pacienți cu malformații tiroidiene	2	1,6	0	0	0	0	2	1,5	(8)
Total									
Pacienți cu o malformație	14	11,3	1	14,3	0	0	15	11	
Pacienți cu 2 malformații	28	22,6	2	28,6	2	40	32	23,5	
Pacienți cu 3 malformații	30	24,2	1	14,3	0	0	31	22,8	
Pacienți cu ≥ 4 malformații	46	37,1	1	14,3	3	60	50	36,8	
Total pacienți cu malformații	118	95,2	5	71,4	5	100	128	94,1	

Malformative syndrome in patients with trisomy 21

**Raluca Maria Vlad¹, Paula Grigorescu Sido², Simona Bucerzan²,
Camelia Al-Khrouz², Ioana Nascu², Eugen Pascal Ciofu¹**

¹*Department of Pediatrics, "Grigore Alexandrescu" Emergency Children's Hospital,
"Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest*

²*Department of Medical Genetics, Emergency Children's Hospital, "Iuliu Hațieganu",
University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca*

ABSTRACT

Background and aims. Trisomy 21 is the most frequent autosomal chromosomopathy. The clinical picture includes dysmorphism, developmental delay and malformative syndrome. At present time, in Romania, the cytogenetic diagnosis is delayed. The aim of this study was to evaluate the current malformative syndrome and to correlate its elements and the cytogenetic features.

Material and method. We conducted an observational study that included 136 patients with trisomy 21 recruited from the Department of Medical Genetics, Emergency Children's Hospital, Cluj-Napoca and the Department of Pediatrics, "Grigore Alexandrescu" Emergency Children's Hospital, Bucharest. The patients were evaluated recording the associated congenital malformations.

Results. In 91.2% of the cases the diagnosis of regular trisomy 21 was established. The karyogram was performed late, at a mean age of 1 year 6 months. 94.1% associated at least one congenital malformation, 36.8% having four or more. In descending order of the frequency, the following malformations were described: osteo-articular, cutaneous, cardiac, of male genitalia, digestive, reno-urinary, muscular, ocular, respiratory and of the thyroid in: 86%; 66.2%; 52.2%; 21.7%; 18.4%; 8.1%; 8.1%; 7.4%; 2.9% and 1.5% respectively. No significant differences were found between regular and mosaic trisomy 21.

Conclusions. The clinical picture of trisomy 21 is going through some changes lately, regarding the malformative syndrome, the prevalence we communicate for some of the specific congenital malformations is lower; in 5.9% of the cases no congenital malformations were associated. No significant differences were found in relation to the cytogenetic diagnosis.

Key words: trisomy 21, malformative syndrome

INTRODUCTION

Trisomy 21 is the most frequent autosomal chromosomopathy. Although the facial dysmorphism is present since birth, as far as our country is concerned, the cytogenetic diagnosis is reached late in most cases, due to a low number of centers where karyogram is performed (1).

The clinical picture includes dysmorphism, malformative syndrome and developmental delay (2-7). In Europe, trisomy 21 is responsible for 8% of congenital malformations (8). These patients associate cardiac malformations, most frequently atrio-ventricular canal or ventricular septal defects (3;7;9); respiratory: tracheal stenosis, laryngotracheomalacia (3;8); digestive: atresia/stenosis, Hir-

shprung disease, diaphragmatic hernia, umbilical hernia (3;10-12); reno-urinary: hydronephrosis, renal agenesis/hypoplasia (3;8;11); malformation of male genitalia: ectopy or hypoplastic/malformed external genitalia (2); endocrine: thyroid hypoplasia/aplasia (8); ocular (9;12;13) and auditive (8) malformations; osteo-articular: brachymetatarsia, brachymetacarpia (2;3;7), fifth finger clinodactyly (5;7;10) and cutaneous anomalies: single palmar crease (7;10).

The cytogenetic diagnosis in children with Down phenotype may be: regular trisomy 21 (90-95%), mosaic trisomy 21 (1-2,5 %) or unbalanced/robertsonian translocation (2-4%) (3;4;7;14;15).

Clinical observation in the latter years shows some changes in the classic malformative syndrome. We aimed to evaluate the malformations associated by these patients and to correlate them with cytogenetic findings.

MATERIAL AND METHOD

We conducted an observational study that included 136 patients with trisomy 21 recruited from two university clinics: 126 from the Department of Medical Genetics, Emergency Children's Hospital, Cluj-Napoca and 10 from the Department of Pediatrics, "Grigore Alexandrescu" Emergency Children's Hospital, Bucharest.

Age at clinical and cytogenetic diagnosis and data regarding the malformative syndrome were recorded for each patient. The diagnosis of trisomy 21 was suspected clinically and confirmed through cytogenetic testing (band karyotype).

Microsoft Excel and SPSS were used for statistical analysis and the chi-square test for statistical comparison, considering $p < 0,05$ statistically significant.

RESULTS

The clinical diagnosis of Down syndrome was made at birth in the majority of cases (97.8%), but the cytogenetic diagnosis took a mean of 1 year 6 months, with variations from 2 days to 16 years 5 months. The cytogenetic distribution of the patients is illustrated in table 1.

The elements of the malformative syndrome described in studied patients are synthesized in table 2. We compared their frequency in regular trisomy 21 and mosaic, and in regular trisomy 21 and combinations of cytogenetic anomalies and found no statistically significant differences ($p > 0,05$).

DISCUSSION

Although for the majority of patients a clinical diagnosis was made since birth, the cytogenetic diagnosis of trisomy 21 was delayed. This is the consequence of a difficult access to medical units with experience and technical means to perform genetic testing. The percentage of regular trisomy 21 was 91.2%, among cited limits (90-95%) (3;7;14); the mosaic was more frequent (5.2 vs. 1-2.5% (3;7;14)) and there was no case of robertsonian translocation. Instead, a number of combinations of cytogenetic anomalies were described, autosomal and gonosomal in four and one patient respectively, representing 3.6% (table 1).

In table 2, we present the percentages in our group compared to the medical literature, regarding the associated malformations. The study also calculates the prevalence of some congenital malformations that, in our knowledge, do not have percentages cited in the literature.

94.1% of patients had one, two, three and four or more associated congenital malformations, in

TABLE 1. The patient distribution according to karyotype

Cytogenetic diagnosis	Karyotype	n	%	In literature
Regular trisomy 21	47, XX, 21+ or 47, XY, 21+	124	91.2	90-95 % *
Mosaic trisomy 21	46 XX/47, XX, 21+ or 46 XY/47, XY, 21+	7	5.2	1-2.5 % *
Unbalanced/robertsonian translocation	t(21q; 13q, 14q, 15q)/ t(21q; 21q)	0	0	2-4 % *
Combination of cytogenetic anomalies:		5	3.6	
a) Regular trisomy 21/translocation (2q,1p)	47, XY, 21+/ t(2q;1p) 47, XX, 21+/ t(2q;1p)	2	1.5	
b) Regular trisomy 21/duplication of heterocromatine region 9q12	47 XY,21+/ 9qh+	1	0.7	
c) Regular trisomy 21/inversion on 9 th chromosome	47 XY,21+/inv (9)(p11; q13)	1	0.7	
d) Regular trisomy 21/Klinefelter	47 XY,21+/47 XXY	1	0.7	

* (3;4;7;14;15)

11%; 23.5%; 22.8% and 36.8% of cases respectively. Unlike the classical picture of the disease, 5.9% presented with no malformation.

In descending order of the frequency, the following malformations were described: osteo-articular, cutaneous, cardiac, of male genitalia, digestive, reno-urinary, muscular, ocular, respiratory and of the thyroid in: 86%; 66.2%; 52.2%; 21.7%; 18.4%; 8.1%; 8.1%; 7.4%; 2.9% and 1.5% respectively.

The most frequent **osteo-articular anomalies** were brachymetacarpia (58.8%) and brachymetatarsia (40.4%); clinodactyly of the fifth finger and the sandal gap sign were rare: 31.6% vs. 50-77% (2;5;7) and 31.6% vs. 81% (5;7;10) respectively. The incidence of congenital hip dysplasia was lower than in other studies (2.2% vs. 5-8% (2;12)).

Among **cutaneous anomalies**, in our group, the single palmar crease was present in 33.8% of the cases, contradicting literature data (>50%) (8).

52.2% of the patients were diagnosed with at least one **cardiac malformation**. According to previous data, atrio-ventricular canal is the most common cardiac anomaly associated to Down syndrome (7;9). In the studied group, the atrial septal defect occupied the first place, followed by atrio-ventricular canal and ventricular septal defect with equal prevalence; the incidence of different types of cardiac malformations described was similar to percentages from the medical literature (16-24).

21.7% of the boys had **malformations of the external genitalia**, represented, in descending order of their frequency, by: testicular ectopy (14.5%), gonadal hypoplasia: micropenis (8.4%) and testicular hypoplasia (3.6%) respectively and epispadias/hipospadias (3.6%), mentioned in the literature, (2), but for which we did not find specific prevalences.

Recruiting patients in a hospital setting, a potentially higher number of cases with some associated malformations may have been selected. This could explain the high frequency of **digestive malformations** (18.4% vs. 4-11% (2;11;26)). Duodenal stenosis and anal atresia were described in lower percentages than cited in the literature (0.7% each

vs. 1-5%, 1-4% respectively (12;26)). Congenital megacolon, in turn, fitted among cited limits (1.5% vs. 0.8-3% (2;11;26)). We communicate prevalence data for some malformations, for which we did not find previous data: umbilical hernia (10.3%), malformatted gall bladder (2.9%), diaphragmatic hernia (1.5%), cleft lip or palate (0.7%), intestinal malrotation (0.7%) and hypoplastic, ectopic kidney (0.7%) or renal dysplasia (0.7%).

Reno-urinary and muscular malformation had equal prevalence (8.1%). The first category was situated in the literature variation (8.1% vs. 3.2-11% (8;11)); for the second category we did not find comparative data.

The **ocular anomalies** were significantly rarer than cited in other studies: convergent strabismus (2.9% vs. 25-70% (9;28)), congenital cataract (2.2% vs. 2-15% (9;12;28)), refractive defects (1.5% vs. 25-43% (12;28)) and nistagmus (1.5% vs. 11-29% (9;12;28)).

The prevalence of respiratory malformation in our group is surprisingly low: 2.9% vs. 50% in other studies (8;25).

The **thyroid hypoplasia** was described in similar percentage (1.5% vs. 1.8-3.6% (8)).

The majority of patients associated at least one congenital malformation (94.1%), 36.8% having four or more.

CONCLUSIONS

Our study shows that the clinical picture of trisomy 21 is going through some changes lately, regarding the malformative syndrome. The prevalence we communicate for some of the specific congenital malformations is lower; in 5.9% of the cases no congenital malformations were associated. No significant differences were found in relation to the cytogenetic diagnosis.

In Romania, not all children with Down phenotype may benefit from an early cytogenetic diagnosis. For the diagnosis, monitoring and long term care of these patients a national standardized approach is required.

TABLE 2. The characteristics of the malformative syndrome in the studied group

Malformative syndrome (localisation)	Regular trisomy 21 (n ₁ =124)		Mosaic (n ₂ =7)		Combination of cytogenetic anomalies (n ₃ =5)		Total (n ₄ =136)		In literature
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Osteo-articular									
Brachymetacarpia	74	59.7	2	28.6	4	80	80	58.8	(2;3;7)
Bracyimetatarsia	51	41.1	1	14.3	3	60	55	40.4	(2;3;7)

Malformative syndrome (localisation)	Regular trisomy 21 (n ₁ =124)		Mosaic (n ₂ =7)		Combination of cytogenetic anomalies (n ₃ =5)		Total (n ₄ =136)		In literature
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Clinodactyly of the fifth finger	41	33.1	0	0	2	40	43	31.6	50-77 % (2;5;7)
Sandal gap sign	40	32.3	1	14.3	2	40	43	31.6	81 % (5;7;10)
Syndactyly hand/foot	5	4	0	0	0	0	5	3.7	(2)
Brachymelia	2	1.6	1	14.3	0	0	3	2.2	
Dorsally flexed hallux	1	0.8	0	0	2	40	3	2.2	
Club foot	3	2.4	0	0	0	0	3	2.2	
Congenital hip dysplasia	3	2.4	0	0	0	0	3	2.2	5-8 % (2;3;12)
Brachydactyly 2 nd finger /3 rd toe	2	1.6	0	0	0	0	2	1.5	
Patients with one osteo-articular malformation	37	29.8	2	28.6	1	20	40	29.4	
Patients with 2 osteo-articular malformations	39	31.5	0	0	1	20	40	29.4	
Patients with ≥ 3 osteo-articular malformations	33	26.6	1	14.3	3	60	37	27.2	
Total patients with osteo-articular malformations	109	87.9	3	42.9	5	100	117	86	
Skin									
Bilateral single palmar crease	42	33.9	1	14.3	3	60	46	33.8	>50 % (7)
Unilateral single palmar crease	30	24.2	2	28.6	1	20	33	24.3	(3;7)
Wrinkled soles	7	5.6	0	0	1	20	8	5.9	
Increased intermamelonar distance	3	2.4	0	0	0	0	3	2.2	
Total patients with cutaneous anomalies	83	66.9	3	42.9	4	80	90	66.2	
Cardio-vascular									
Atrial septal defect	24	19.4	1	14.3	2	40	27	19.9	5-38 % (3;9;16-23)
Atrio-ventricular canal	20	16.1	0	0	0	0	20	14.7	3-55 % (16-24)
Ventricular septal defect	19	15.3	1	14.3	0	0	20	14.7	12-35 % (16-24)
Tricuspid regurgitation	10	8.1	0	0	0	0	10	7.4	(3)
Persistent arterial canal	9	7.3	0	0	0	0	9	6.6	4-29 % (9;16-23)
Persistent foramen ovale > 1 year	8	6.5	1	14.3	0	0	9	6.6	
Fallot tetralogy	3	2.4	0	0	0	0	3	2.2	1-16 % (3;9;16-23)
Stenosis of the pulmonary artery/branches	3	2.4	0	0	0	0	3	2.2	(7)
Valvular pulmonary stenosis	2	1.6	0	0	0	0	2	1.5	(3)
Hypoplasia of a cusp of the aortic valve	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	
Mitral valve prolapse	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	
Patients with one cardiac malformation	46	37.1	1	14.3	2	40	49	36	65 % (16)
Patients with 2 cardiac malformations	16	12.9	1	14.3	0	0	17	12.5	
Patients with ≥ 3 cardiac malformations	5	4	0	0	0	0	5	3.7	35 % (16)
Total patients with cardiac malformations	67	54	2	28.6	2	40	71	52.2	20-60 % (3;7;16)
Male genitalia									
73 boys* 6 boys* 4 boys* * % of boys									
Testicular ectopy	9	12.3*	3	50	0	0	12	14.5*	(2)
Micropenis	7	9.6*	0	0	0	0	7	8.4*	(2)
Testicular hypoplasia	3	4.1*	0	0	0	0	3	3.6*	(2)
Epispadias/hypospadias	3	4.1*	0	0	0	0	3	3.6*	(2;27)
Boys with one genital malformation	13	17.8*	3	50*	0	0	14	16.9*	
Boys with ≥ 2 genital malformations	4	5.5*	0	0	0	0	4	4.8*	
Total boys with genital malformations	17	23.3*	3	50*	0	0	18	21.7*	(2)
Digestive									
Umbilical hernia	14	11.3	0	0	0	0	14	10.3	(3)
Malformed gall bladder: plied/septated	4	3.2	0	0	0	0	4	2.9	
Megacolon	2	1.6	0	0	0	0	2	1.5	0.8-3 % (2;11;26)
Diaphragmatic hernia	1	0.8	0	0	1	20	2	1.5	(3)
Cleft lip or palate	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	
Duodenal stenosis	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	1-5 % (2;12;26)
Intestinal malrotation	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	(3)
Anal atresia	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	1-4 % (7;12;26)
Patients with one digestive malformation	23	18.6	0	0	1	20	24	17.7	
Patients with ≥ 2 digestive malformations	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	
Total patients with digestive malformations	24	19.4	0	0	1	20	25	18.4	4-11 % (2;11;26)
Reno-urinar									
Hydronephrosis	9	7.3	0	0	0	0	9	6.6	(3;8;11;27)
Hypoplastic, ectopic kidney	0	0	1	14.3	0	0	1	0.7	(3;8;27)
Renal dysplasia	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	(8)
Patients with one renal malformation	8	6.5	1	0	0	0	9	6.6	

Malformative syndrome (localisation)	Regular trisomy 21 (n ₁ =124)		Mosaic (n ₂ =7)		Combination of cytogenetic anomalies (n ₃ =5)		Total (n ₄ =136)		In literature
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Patients with ≥ 2 renal malformations	2	1.6	0	0	0	0	2	1.5	3.2-11 % (8;11)
Total patients with renal malformations	10	8.9	0	0	0	0	11	8.1	
Muscular									
Diastasis recti	9	7.3	1	14.3	0	0	10	7.4	(2)
Muscle hypoplasia of the inferior lip descendant	1	0.8	0	0	0	0	1	0.7	
Total patients with muscular anomalies	10	8.1	1	14.3	0	0	11	8.1	(2)
Ocular									
Convergent strabismus	4	3.2	0	0	0	0	4	2.9	25-70 % (9;28)
Congenital cataract	3	2.4	0	0	0	0	3	2.2	2-15 % (9;12;28)
Refractive defect	2	1.6	0	0	0	0	2	1.5	25-43 % (12;28)
Nistagmus	2	1.6	0	0	0	0	2	1.5	11-29 % (9;12;28)
Total patients with ocular anomalies	10	8.1	0	0	0	0	10	7.4	(9)
Respirator									
Laryngomalacia	4	3.2	0	0	0	0	4	2.9	50 % (8;25)
Total patients with respiratory malformations	4	3.2	0	0	0	0	4	2.9	(3;8)
Thyroid									
Thyroid hypoplasia	2	1.6	0	0	0	0	2	1.5	1.8-3.6 % (8)
Total patients with thyroid malformations	2	1.6	0	0	0	0	2	1.5	(8)
Total									
Patients with one malformation	14	11.3	1	14.3	0	0	15	11	
Patients with 2 malformations	28	22.6	2	28.6	2	40	32	23.5	
Patients with 3 malformations	30	24.2	1	14.3	0	0	31	22.8	
Patients with ≥ 4 malformations	46	37.1	1	14.3	3	60	50	36.8	
Total patients with malformations	118	95.2	5	71.4	5	100	128	94.1	

REFERENCES

- Chen H. – Genetics of Down Syndrome in Medscape Reference, 2011: 1-7
- Dourmishev A.L. – Janniger Camila: Down Syndrome in Medscape Reference, 2010:1-4
- Grigorescu-Sido Paula – Cromozomopatii autozomale – Trisomia 21 (boala Langdon Down). In Grigorescu-Sido Paula (eds.):Tratat elementar de pediatrie, vol. IV, Casa Cartii de Stiinta, Cluj Napoca, 2000:17-19
- Hall Judith – Chromosomal Clinical Abnormalities. In Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson H. B.(eds.): Nelson Textbook of Pediatrics, 17th Ed., Saunders, 2003:382-386
- Sureshbabu R., Kumari R. et al. – Phenotypic and dermatological manifestations in Down Syndrome in *Dermatology Online Journal*, 2011:1-5
- Firth Helen: Genetics. In Tasker R.C., McClure R.J., Acerini C.L. – Oxford Handbook of Pediatrics, Oxford University Press, 2008:904-909
- Patton M.A. – Genetics. In McIntosh N., Helms P.J., Smyth R.L., Logan S. (eds.): Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics 7th Ed., Churchill Livingstone, 2008:1234-1245
- Weijerman M.E., de Winter J.P. – Clinical Practice. The care of children with Down syndrome, *Eur J Pediatr*, 2010
- Izquierdo N.J., Townsend W. – Down Syndrome in Medscape Reference, 2010:1-3
- Connor J.M, Ferguson-Smith M.A. – Essential Medical Genetics, 3rd Ed., Blackwell, Oxford, 1993:117-119,131-135
- Linabery M.Amy, Blair K. Cindy et al. – Congenital Abnormalities and Acute Leukemia among children with Down Syndrome: A children's oncology study group, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2008:2572-2577
- Bull J. Marilyn – Clinical Report – Health supervision for children with Down syndrome, *Pediatrics*, 2011
- Izquierdo N.J., Hampton R. – Ophthalmologic Manifestations of Down Syndrome in Medscape Reference, 2010: 1-8
- Mandava S., Koppaka N., Bhatia V. et al. – Cytogenetic analysis of 1572 cases of Down syndrome: a report of double aneuploidy and novel findings in an Indian population, *Genet Test Mol Biomarkers*, 2010:499-504
- Tolmie J.L., MacFadyen Una – Clinical Genetics of Common Autosomal Trisomies. In Rimoin D.L., Connor J.M., Pyeritz R.E. (eds): Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 5th Ed., Churchill Livingstone, 2007:1015-1026
- Elmagrpy Z., Rayani A., Shah A. et al. – Down syndrome and congenital heart disease: why the regional difference as observed in the Libyan experience?, *Cardiovasc J Afr*, 2011:306-309
- Placidi S., Digilio M.C., Marino B. – Types of cardiac defects in children with Down's syndrome, *Cardiol Young*, 2006:198-199
- Ali S.K. – Cardiac abnormalities of Sudanese patients with Down syndrome and their short-term outcome, *Cardiovasc J Afr*, 2009:112-115
- Freeman S.B., Taft L.F., Dooley K.J. et al. – Population based study of congenital heart defects in Down syndrome, *Am J Med Genet*, 1998:213-217
- De Rubens Figueroa J., del Pozo Magana B., Pablos Hach J.L. et al. – Heart malformation in children with Down syndrome, *Rev Esp Cardiol*, 2003:894-899
- Abbag F.I. – Congenital heart disease and other major anomalies in patients with Down syndrome, *Saudi Med J*, 2006:219-222
- Kava M.P., Tullu M.S., Muranjan M.N. et al. – Down syndrome: clinical profile from India, *Arch Med Res*, 2004:31-35
- Vida V.L., Barnoya J., Larrazabal L.A. et al. – Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala, *Cardiol Young*, 2005:286-290
- Craig B. – Atrioventricular septal defect: from fetus to adult, *Heart*, 2006: 189-201
- Bertrand P., Navarro H., Caussade S. et al. – Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings, *Pediatr Pulmonol*, 2003:137-141
- Freeman S.B., Torfs C.P., Romitti P.A. et al. – Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects, *Clin Genet*, 2009:180-184
- Kupferman J.C., Druschel C.M., Kupchik G.S. – Increased Prevalence of Renal and Urinary Tract Anomalies in Children with Down Syndrome, *Pediatrics*, 2009:615-621
- Kim J.H., Hwang J.M., Kim H.J. et al. – Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome, *Eye*, 2002:710-714