

A gyakoribb autoszomális triszómiák pre- és posztnatális nemi aránya

WAYDA KORNÉLIA, HORVÁTH EMESE DR., MÉTNEKI JÚLIA DR.*, ORVOS HAJNALKA DR.*, KERESZTÚRI ATTILA DR.*, ISASZEGI DÓRA, SZABÓ JÁNOS DR.

*Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum, Orvosi Genetikai Intézet (Igazgató: Szabó János dr. egyetemi tanár), Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika (Igazgató: Pál Attila dr. egyetemi tanár) Szeged és Johan Béla Országos Epidemiológiai Központ, Humán genetikai és Teratológiai Osztály (vezető: Métényi Júlia dr.) Budapest** közleménye*

Összefoglalás: A közlemény a prenatális nemi arányt az 1990–1999 között diagnosztizált gyakoribb autoszomális triszómiások adatai alapján a szegedi regiszterből, a posztnatális arányt pedig 1970 és 1999 között az országos és a helyi regiszterből elemzi. A Down kórosok nemi arányában egyértelműen fiúdominanciát mutattak ki: prenatálisan Szegeden 1,48, országosan 1,16; posztnatálisan 1,40, illetve 1,18 volt a fiú/lány arány. A 18-as triszómiások esetén a lányok túlsúlya dominált: prenatálisan 0,375, posztnatálisan 0,5 volt a fiú/lány arány. A 13-as triszómiások között ismét a fiúk aránya bizonyult magasabbnak: prenatálisan 2-nek, posztnatálisan 3-nak adódott a nemi megoszlás. A 21-es és 18-as triszómiások nemi megoszlásában kapott eredmények nem térnek el szignifikánsan a nemzetközi adatoktól, de a 13-as triszómiások pre- és posztnatális nemi megoszlása – bár az esetszám elég alacsony volt –, ellentétben áll azokkal. Az autoszomális triszómiák keletkezésének pontos okára még nem derült fény, de a tervezett molekuláris genetikai és epidemiológiai vizsgálatokkal erre a kérdésre is választ szeretnénk kapni.

Kulcsszavak: nemi arány, autoszomális triszómiák

A nemi arány definíció szerinti jelentése: a fiúk száma osztva a lányok számával. Az elsődleges nemi arány a fogamzás, a másodlagos pedig a születés idejére vonatkozik [1]. Irodalmi adatok szerint a másodlagos nemi arány populációnként, földrajzi tájanként változik: a legalacsonyabb az amerikai indiánoknál 1,02, míg Koreában 1,15 [2]. A fehér populáció esetében az átlagos nemi arány: 1,06-1,07 [1], így Magyarországon is [3].

James (1995) szerint a születéskori nemi arány az intrauterin környezet egészségi állapotát tükrö-

zi, a magas nemi arány jó intrauterin környezetre vall, míg az alacsony az ellenkezőjére utal [4].

A nemi arány elemzése a kromoszóma-aneuploidiaikat illetően is fontos adatokat szolgáltat. A 21-es triszómia kialakulásának pontos oka még ma sem ismert. Prevalenciája az anya életkorának előrehaladásával nő. Születési prevalenciája 1/700. Ennél jóval gyakoribb a fogamzáskor, azonban a 85%-uk méhen belül elhal, és így a születéskor már kisebb gyakoriságot észlelünk. Irodalmi adatok szerint a magzatok 40%-a hal el a

12. terhességi hét és a terminus között [5]. A megfigyelések szerint a méhen belüli halandóság fiúmagzatok esetében nagyobb. Így a nemi arány a terhesség előrehaladásával egyre csökken.

A 21-es triszómia más aneuploidiákkal együtt ma már prenatálisan szűrhető. Sőt, a nuchális oedema (nuchális translucencia [NT]) vastagságának ultrahang mérése, chorionbiopsia és karyotipizálás révén az első trimeszterben nagy hatékonysággal diagnosztizálható [6, 7], amelynek révén lehetőség van az intrauterin nemi arány megállapítására.

A gyakoribb autoszomális triszómiák nemi megoszlását illetően az irodalmi adatok nem egyértelműek, ezért célul tűztük ki, hogy a 21-es, 18-

as, 13-as triszómiák nemi megoszlási arányát a pre- és posztnatálisan diagnosztizált magyar populációban is elemezzük.

Anyag és módszer

A tanulmány a Szegedi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézet cytogenetikai regiszterének adatait dolgozza fel összehasonlítva az országos Down-regiszter adataival (1. táblázat). A regiszterek tartalmazzák az anya nevét, korát, lakhelyét, gesztációs kort a karyotipizáláskor, a karyotípust, a terhesség befejezésének napját, illetve kimenetelét.

A prenatális (11–20. hét) nemi arányt az 1990–1999 között diagnosztizált gyakoribb autoszomális triszómi-

1. táblázat

A Down-kórosok prenatális és posztnatális nemi megoszlása az Országos Down Regiszter alapján

Év	Esetszám	Posztnatális		Ismeretlen	Prenatális		Ismeretlen
		Fiú	Lány		Nemi arány	Ismeretlen	
1970	120	66	54	1,2	-		
1971	140	66	74	0,9			
1972	147	82	65	1,3			
1973	166	87	79	1,1			
1974	200	117	83	1,5			
1975	204	101	103	0,9			
1976	199	121	78	1,5			
1977	212	106	106	1			
1978	204	118	86	1,4		1	1
1979	185	87	98	0,9			
1980	192	108	84	1,3			1
1981	157	89	68	1,3			
1982	163	87	76	1,2			
1983	130	73	57	1,3			
1984	112	65	47	1,4		1	2
1985	169	91	78	1,2		4	3
1986	133	84	49	1,7		3	3
1987	170	93	77	1,2		6	3
1988	157	70	87	0,8		7	1
1989	188	110	77	1,4	1	11	10
1990	188	91	95	0,96	2	9	9
1991	201	108	93	1,2		17	17
1992	216	120	96	1,25		27	20
1993	177	106	71	1,5		26	28
1994	170	85	85	1		28	17
1995	175	91	84	1,1		23	22
1996	142	83	58	1,4	1	18	15
1997	133	69	63	1,1	1	29	26
1998	118	56	57	0,98	5	21	15
1999	158	79	68	1,2	11	29	32
Össz.	5026	2709	2296	1,18	21	260	225
%	100	53,9	45,7		0,4	51,5	44,6

ások adatai alapján a szegedi regiszterből, a posztnatális (újszülöttkori) arányt pedig 1970 és 1999 között mindkét regiszterből elemeztük.

Az országos regiszterből csak a 21-es triszómiára vonatkozó pre- és posztnatális adatokat vizsgáltuk. Kontrollnak a prenatálisan diagnosztizált normál karyotípusú magzatok nemi aránya, illetve posztnatális kontrollnak a KSH adatai szolgáltak [3]. A statisztikai elemzés során chi-négyzet próbát alkalmaztunk.

Eredmények

Az 1990–1999 között prenatálisan diagnosztizált kromoszóma-rendellenességek esetében a 21-es triszómiára 1,48 (43/29) arány, a 18-as triszómiára 0,375 (6/16), a 13-as triszómiára 2 (6/3) nemi arány adódott. Ugyanezen időszakban végzett posztnatális karyotipizálás során 21-es triszómiából 200, 18-as triszómiából hat és 13-asból négy esetre derült fény. A posztnatális nemi arány ennek megfelelően 1,44 (118/82), 0,5 (2/4) és 3-nak (3/1) adódott (II. táblázat).

A szegedi cytogenetikai regiszter 1970-től tartalmaz adatokat a Down-kóros esetekről. Az első években csak a posztnatálisan diagnosztizált ese-

teket, később a pre- és posztnatálisan diagnosztizált eseteket is tartalmazza. Az adattár összesen 441 Down-kóros gyermek, illetve magzat adatait tartalmazza és a fiúk túlsúlyát mutatja, nemi arányuk 1,41. A prenatálisan vizsgált 72 esetben ez az arány 1,48-nak adódott, míg a 369 postnatális esetben 1,4 volt (III. táblázat).

Az országos Down-regiszter adatbázisában 1970–1999 között 5531 eset szerepel, melyből 5026 a posztnatális (ebből 21 esetben nem volt nemre vonatkozó adat) és 505 a prenatális (a nem 20 alkalommal volt ismeretlen) eset. A posztnatális nemi megoszlási arány 1,18 (2709/2296) volt, ami megerősíti a 21-es triszómiások esetében a fiú-dominanciát. A prenatálisan vizsgált 485 esetben a nemi arány 1,16 (260/225) volt. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a fiú- és lánymagzatok intrauterin lethálisága között nincs szignifikáns különbség (I. táblázat).

A szegedi és országos Down regiszter adatai alapján a nemi arányt illetően sem prenatálisan ($P=0,886$, $OR=0,922$, $95\% CI=0,526-1,613$), sem posztnatálisan ($P=0,669$, $OR=0,869$, $95\% CI=0,496-1,522$), sem együttesen ($P=0,669$, $OR=0,869$, $95\% CI=0,496-1,522$) nem találtunk szignifikáns különbséget.

II. táblázat

A 21-es, 18-as, 13-as triszómia nemenkénti megoszlása az 1990–1999 között pre- és posztnatálisan vizsgált esetekben a szegedi regiszter alapján

Nemi arány	Prenatális Triszómiák			Kontroll	Posztnatális Triszómiák			Kontroll
	21-es	18-as	13-as		21-es,	18-as	13-as	
Összes	72 43/29 1,48	22 6/16 0,375	9 6/3 2	1,08	200 118/82 1,44	6 2/4 0,5	4 3/1 3	1,06–1,07
11–14. héten (chorionbiopszia)	34/24 1,42	6/12 0,5	6/2 3					
16–22. héten (amniocentesis)	9/5 1,8	0/4 0	0/1 0					

III. táblázat

A 21-es triszómiák nemenkénti megoszlási aránya a szegedi és az országos regiszter alapján 1970–1999 között

		Összes eset	XY	XX	Nemi arány
Szegedi regiszter	Prenatális (1990–1999)	72	43	29	1,48
	Posztnatális (1970–1999)	369	215	154	1,4
	Összes	441	258 (58,5%)	183 (41,5%)	1,41
Országos regiszter (1970–1999)	Prenatális	485	260	225	1,16
	Posztnatális	5005	2709	2296	1,18
	Összes	5490	2969 (54,1%)	2521 (45,9%)	1,2

Megbeszélés

A megemelkedett fiú/lány arányt a *Down-szindrómások* között már régen felismerték [8]. Előző tanulmányok alapján ez az arány Angliában és Walesben 1,23-nak adódott [9], amelynél kisebb nemi megoszlást tapasztaltunk a magyarországi regiszter adatai szerint. Ez a különbség minden valószínűség szerint az eltérő számú adatokat feldolgozó statisztikákból adódhat.

Huether és mtsai (1996) tanulmányában a prenatális nemi arány 21-es triszómia esetén 1,16 volt, ellentétben a kontrollcsoport 1,07-es értékével, míg a posztnatális nemi arány a Down-szindrómások esetén 1,15, a kontrollcsoportban pedig 1,05 volt [1]. A pre- és posztnatális értékek szignifikánsan különböztek a pre- és posztnatális kontrollokétól.

Adataink megegyeznek a korábban leírtakkal [8–16], miszerint a 21-es triszómia előfordulási gyakorisága a fiú magzatokban magasabb, mint a leányokban. Prenatálisan (1,48) és posztnatálisan (1,44) is magasabb arányt kaptunk. A nagyobb számú adatot tartalmazó országos regiszter adatai alapján prenatálisan a nemi arány 1,16 volt, míg posztnatálisan 1,18 (*I. táblázat*) [17], ami nem jelent szignifikáns különbséget. A 21-es és 13-as triszómia esetén a fiútöbblet okát még nem ismerjük, bár néhány lehetséges magyarázat már született.

Hassold és mtsai (1984) szerint a Down-szindrómásoknál tapasztalható magasabb nemi arány kapcsolatban van az apai nondiszjunkcióval, ahol a 21-es kromoszóma előszeretettel szeregálódik az Y kromoszómával [11].

Petersen és mtsainak (1993) a DNS polimorfizmusra alapuló adatai szerint abban a 27 esetben, ahol a 21-es kromoszóma a meiotikus nondiszjunkció során apai eredetű volt, a nemi arány 3,5-nek bizonyult [12]. Ez egyik magyarázata lehet annak, hogy a különböző statisztikák más-más nemi arányról írnak.

Tekintetbe véve az utóbbi idők molekuláris genetikai bizonyítékait, úgy tűnik, hogy a nondiszjunkciós 21-es triszómia mindössze csak kb. 5%-a apai eredetű [13]. Ennek megfelelően az 1,06-os nemi arányt anyai eredetű esetekben, a 3,5-ös nemi arányt pedig az apai eredetű esetekben találjuk. *Huether és mtsai* (1996) adatai is alátámaszthatják ezt az utóbbi állítást, mely szerint a megemelkedett nemi arány oka az apai eredetű nondiszjunkció [1].

James (1996) [14] szerint a fiútöbblet oka nem

a sex-szelektív spontán abortusz. Szerinte a Down-szindrómás eseteknél a megtermékenyítés időzítése az ovulációt illetően nem optimális. Vannak, akik úgy gondolják (különösen a nem genetikusok), hogy egy eredményes coitus időzítése a humán menstruációs cikluson belül kapcsolatban van a magzatok nemi arányával; minél távolabb van a megtermékenyítés az ovuláció idejétől, annál nagyobb eséllyel fogannak fiú zygóták [14]. *Gray* [15] metaanalízisen alapuló tanulmányában úgy találta, hogy az ovuláció körüli megtermékenyítés során csak 90% relatív eséllyel fogannak fiú magzatok, ellentétben a középidejtől korábbi vagy későbbi megtermékenyítéssel [15].

18-as triszómiások nemi aránya:

Goldstein és Nielsen 1988-ban a 18-as triszómiások nemi arányát illetően 0,64-et állapított meg, ami lánydominanciát jelent [16]. Az utóbbi két tanulmány [15, 16] adatait összevetve azt tapasztaljuk, hogy a prenatálisan diagnosztizált 18-as triszómiás eseteknél a fiúk aránya magasabb (0,82), mint a posztnatálisan diagnosztizáltaké (0,52), ami arra utal, hogy a 18-as triszómiában szenvedő fiú magzatok túlélési esélye in utero alacsonyabb, mint a 18-as triszómiás lánymagzatoké.

Huether és mtsai (1996) tanulmányában a magzati nemi arány a 18-as triszómia esetén 0,9, míg a kontrollcsoportban 1,07; az élveszületettekénél ugyanez 0,63, illetve 1,05-nek adódott [1]. A pre- és posztnatális értékek ebben az esetben is jelentősen különböznek a hozzájuk tartozó pre- és posztnatális kontrollokétól. A 18-as triszómiára általunk kapott nemi arány mind prenatálisan (0,375), mind posztnatálisan (0,5) az irodalmi adatoknál lényegesen alacsonyabb.

A 13-as triszómia esetén, *Huether és mtsai* (1996) tanulmányában a magzati nemi arány 0,88 volt, míg a kontroll csoportban 1,07; a posztnatális esetekben ugyanez 0,9, illetve 1,05 volt [1]. Az általunk tapasztalt pre- vagy posztnatális nemi arány, bár az esetszám elég alacsony volt, a 13-as triszómia esetében éppen ellenkezőleg alakult, mint az irodalmi adatok. Prenatálisan az arány 2,0-nek, míg posztnatálisan 3,0-nak adódott (*II. táblázat*).

Az autoszomális triszómiák nemi aránya közötti különbség és a 13-, 18-, 21-es kromoszómák nondiszjunkciójának molekuláris szintű tanulmányozása további adatokat szolgáltathat a triszómiák keletkezési mechanizmusára. További molekuláris genetikai és epidemiológiai tanulmányokat tartunk szükségesnek, hogy magyarázatot kapjunk a fenti eltérő nemi arányokra.

Irodalom

- [1] Huether CA, Martin RL, Stoppelman SM, D'Souza S, Bishop JK, Torfs CP, Lorey F, May KM, Hanna JS, Baird PA, Kelly JC. Sex ratios in fetuses and liveborn infants with autosomal aneuploidy. *Am J Med Genet* 1996; 63(3): 492–500.
- [2] Khoury M, Erickson JD, James LM. Paternal effects on the human sex ratio at birth: Evidence from interracial crosses. *Am J Hum Genet* 1984; 36: 1103–1111.
- [3] Demográfiai Évkönyvek. Központi Statisztikai Hivatal. Budapest, 1990–1999.
- [4] James WH. Sex ratios of offspring and causes of placental pathology. *Hum Reprod* 1995; 10: 1403–1406.
- [5] Snijders RJ, Sebire NJ, Nicolaidis KH. Maternal age and gestational age-specific risk for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10: 356–367.
- [6] Szabó, J, Gellén, J, Szemere, G. First trimester ultrasound screening for fetal aneuploidies in women over 35 and under 35 years of age. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1995; 5: 161–163.
- [7] Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaidis KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*, 1998; 1; 352(9125): 343–346.
- [8] Bernheim A, Chastang C, de Heaulme M, de Grouchy J. Excès de garçons dans la trisomie 21. *Ann Genet* 1979; 22: 112–114.
- [9] Mutton D, Alberman E, Hook EB. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. *J Med Genet* 1996; 33:387–394.
- [10] Carothers AD, Boyd E, Lowther G, Ellis PM, Couzin DA, Faed MJW, Robb A. Trends in Prenatal Diagnosis of Down Syndrome and Other Autosomal Trisomies in Scotland 1990 to 1994. With Associated Cytogenetic and Epidemiological Findings. *Genet Epidemiol* 1999; 16: 179–190.
- [11] Hassold TJ, Chiu D, Yamane JA. Parental origin of autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 1984; 48: 129–144.
- [12] Petersen MB, Antonarakis SE, Hassold TJ, Freeman SB, Sherman SL, Avramopoulos D, Mikkelsen M. Paternal nondisjunction in trisomy 21: excess of male patients. *Hum Mol Genet* 1993; 2(10): 1691–1695.
- [13] Antonarakis SE. Human chromosome 21: genome mapping and exploration. circa 1993. *Trends Genet* 1993; 9: 142–147.
- [14] James WH. The male excess in Down's syndrome. *J Med Genet* 1996; 33: 806.
- [15] Gray RH. Natural family planning and sex selection: fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1982–1984.
- [16] Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. *Clin Genet* 1988; 34: 366–372.
- [17] Métneki J, Czeizel E, Siffel Cs. Report on Down syndrome in Hungary 1970–1999. (in preparation)

Wayda K, Horváth E; Métneki J, Orvos H, Keresztúri A, Iaszegi D, Szabó J: *The pre- and postnatal sex ratio of the common autosomal trisomies*

The paper examined the prenatal male to female ratio by the data of the autosomal trisomies diagnosed in Szeged between 1990–1999 and the postnatal ratio was studied from the local and from the national registry. Male domination was detected in Down syndrome: the prenatal ratio was 1.48 in the Szeged registry and 1.16 in the national one; the postnatal ratio was 1.4 and 1.18, respectively. The proportion of females was greater than males in case of trisomy 18: a male/female ratio of 0.375 and 0.5 was found by pre- and postnatal examinations. The rate of males seemed to be higher than females in trisomy 13: the prenatal and postnatal ratio was 2 and 3, respectively. The proportions of trisomies 21 and 18 do not differ significantly from the international data but the pre- and postnatal sex ratio of trisomy 13 – though the number of cases was limited – comes up against them. The origin of autosomal trisomies has not been cleared up yet but they would like to be answered by planned molecular genetical and epidemiological studies.

Key words: sex ratio, autosomal trisomies