

Trisomía 21 (Síndrome Down)

^a Estefanía San Juan Carrillo

^a Estudiante de Licenciatura en Enfermería

^a carrilof47@gmail.com

Resumen

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y la causa principal de discapacidad intelectual en todo el mundo. En la mayoría de los casos su causa es una copia extra del cromosoma 21 (human chromosome 21 Hsa21). Abarca un conjunto complejo de patologías que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas. Las alteraciones más prevalentes y distintivas son la dificultad para el aprendizaje, dismorfias craneofaciales, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales y leucemias. Se estima que es la causa de 1 de cada 150 abortos del primer trimestre y de 8% de las anomalías congénitas en Europa.

El síndrome Down (SD) es el mejor y más conocido de los desórdenes cromosómicos y es la causa genética más común de retardo mental moderado, representando 10% de todos los casos en Estados Unidos.

Summary

Down's syndrome is the most frequent chromosomal alteration and the leading cause of intellectual disability worldwide. In most cases its cause is an extra copy of chromosome 21 (human chromosome 21 Hsa21). It covers a complex set of pathologies that involve virtually all organs and systems. The most prevalent and distinctive alterations are the difficulty for learning, craniofacial dysmorfias, hypothyroidism, congenital heart disease, gastrointestinal disturbances and leukemias. It is estimated to be the cause of 1 in every 150 first-trimester abortions and 8% of congenital anomalies in Europe.

Down syndrome (SD) is the best and best-known of chromosomal disorders and is the most common genetic cause of moderate mental retardation, representing 10% of all cases in the United States.

Palabras Clave

- Síndrome Down
- Trisomía 21
- Anormalidades cromosómicas
- Translocación robertsoniana
- Mosaico
- Genómica
- Consejo genético
- HSA 21

Introducción

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y la causa principal de discapacidad intelectual en todo el mundo. En la mayoría de los casos su causa es una copia extra del cromosoma 21 (human chromosome 21 Hsa21). Abarca un conjunto complejo de patologías que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas. Las alteraciones más prevalentes y distintivas son la dificultad para el aprendizaje, dismorfias craneofaciales, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales y leucemias. Se estima que es la causa de 1 de cada 150 abortos del primer trimestre y de 8% de las anomalías congénitas en Europa.^{1,2}

Fue descrito por John Langdon Down en 1866, dentro de su propuesta de clasificación de pacientes con discapacidad intelectual.³

El síndrome Down (SD) es el mejor y más conocido de los desórdenes cromosómicos y es la causa genética más común de retardo mental moderado, representando 10% de todos los casos en Estados Unidos (1-3). La incidencia de esta aneuploidía autosómica se ha estimado en 1 por cada 745 nacimientos. La prevalencia en la población general es de 1:2000 a 1:3300.^{4,5,6}

En 95% de los casos el SD es resultado de eventos no disyuncionales durante la meiosis; un 5% restante se debe a traslocaciones entre cromosomas acrocéntricos o a eventos de mosaicismo originados por errores no disyuncionales post-cigóticos mitóticos o fenómenos de corrección de trisomías.^{7 8}

Se asoció por primera vez con una alteración cromosómica en 1959, cuando Lejeune, Gautier y Turpin describieron 5 niños y 4 niñas con discapacidad intelectual y 47 cromosomas en el cultivo de fibroblastos, siendo un acrocéntrico pequeño el cromosoma extra. Los autores propusieron que el origen de este cromosoma extra se debía probablemente a una falta de disyunción, que por lo tanto ésta era la razón por la que la frecuencia del padecimiento aumentaba con la edad materna.⁹

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y la causa principal de discapacidad intelectual en todo el mundo. En la mayoría de los casos su causa es una copia extra del cromosoma 21 (human chromosome 21 Hsa21). Abarca un conjunto complejo de patologías que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas. Las alteraciones más prevalentes y distintivas son la dificultad para el aprendizaje, dismorfias craneofaciales, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales y leucemias. Se estima que es la causa de 1 de cada 150 abortos del primer trimestre y de 8% de las anomalías congénitas en Europa.

Fue descrito por John Langdon Down en 1866, dentro de su propuesta de clasificación de pacientes con discapacidad intelectual. Se asoció por primera vez con una alteración cromosómica en 1959, cuando Lejeune, Gautier y Turpin describieron 5 niños y 4 niñas con discapacidad intelectual y 47 cromosomas en el cultivo de fibroblastos, siendo un acrocéntrico pequeño el cromosoma extra. Los autores propusieron que el origen de este cromosoma extra se debía probablemente a una falta de disyunción, que por lo tanto ésta era la razón por la que la frecuencia del padecimiento aumentaba con la edad materna.

El síndrome de Down se debe a una trisomía completa Hsa21 o una trisomía parcial que incluye la región crítica 21q22.3. El 95% de los casos se debe a una trisomía completa o regular; alrededor de 3% se debe a mosaicismo, una alteración en la que los pacientes tienen conjuntamente células normales y células con un Hsa21 extra; menos de 2% se origina por una traslocación no equilibrada; es decir, un cariotipo con 46 cromosomas, pero uno de ellos, usualmente el cromosoma 14, contiene material cromosómico extra del Hsa21.

La Organización Mundial de la Salud estima una prevalencia mundial de 1 en cada 1,000 recién nacidos vivos; sin embargo, estas cifras varían, lo que refleja que la prevalencia depende de variantes socioculturales, como el acceso al diagnóstico prenatal y la interrupción legal del embarazo.⁵ En México, la Secretaría de Salud estima una prevalencia de 1 en 650 recién nacidos vivos;⁶ pero el informe de 2010 del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) estimó una tasa de 14.32 por 10,000 recién nacidos vivos: 1 en 698.

El diagnóstico es clínico y se confirma por citogenética. El patrón de características físicas observables (Gestalt) es altamente sugestivo, así como las alteraciones sistémicas. Sin embargo, no todas las alteraciones están presentes en cada individuo afectado. En recién nacidos el diagnóstico puede dificultarse; no obstante, diez características son altamente prevalentes. Hall, en 1966, analizó 48 recién nacidos afectados y encontró que 100% tuvieron 4 o más características y 89% tuvieron 6 o más. Desde entonces, estas características se utilizan para evaluar a todo recién nacido vivo, conocidas como criterios de Hall.

El diagnóstico clínico se hace generalmente en el nacimiento ante los hallazgos fenotípicos clásicos de la entidad, que incluyen hipotonía, talla baja, braquicefalia con occipucio relativamente plano, fisuras parpebrales oblicuas, nariz pequeña con puente nasal deprimido, tendencia a mantener la boca abierta y protruir la lengua, hiperflexibilidad de las articulaciones, cuello corto y con piel redundante, pliegue único palmar y clinodactilia del quinto dedo. Cerca de 40% cursan con cardiopatías congénitas, entre otros hallazgos.

En 95% de los casos el SD es resultado de eventos no disfuncionales durante la meiosis; un 5% restante se debe a translocaciones entre cromosomas acrocéntricos o a eventos de mosaicismo originados por errores no disyuncionales post-cigóticos mitóticos o fenómenos de corrección de trisomías.

De los eventos no disfuncionales, 90% de los casos son de origen materno; dentro de este grupo, 78% ocurre en la primera división meiótica. En contraste, 60% de las trisomías 21 de origen paterno son secundarias a no disyunción en la segunda división meiótica.

Si la no disyunción ocurrió durante la meiosis I, el probando recibe una copia de cada uno de los cromosomas parentales no disyuncionados. Esto se conoce como heterocigocidad disómica o no reducida, pero si la no disyunción ocurre en la meiosis II, el probando recibe dos copias idénticas del mismo cromosoma parental, lo cual se denomina homocigocidad disómica o reducida.

En el cromosoma 21 se han descrito varias repeticiones cortas en tandem o STR (Short Tandem Repeats), específicos para varios loci dentro del cromosoma 21 (17-20). La disponibilidad de estos marcadores ha permitido establecer el origen parental del cromosoma 21 extra y en qué etapa de la meiosis se presentó la no disyunción.

En la década de los 50 del siglo pasado sólo 47% de los recién nacidos vivos con síndrome de Down sobrevivían un año; esta cifra se incrementó a más de 90% en los 80 y de 1983 a 1997 la esperanza de vida aumentó de 25 a 49 años. Los factores de riesgo que influyen en la sobrevivencia son: madre de raza negra, cardiopatía congénita, defectos mayores no cardíacos y prematuridad. Los predictores de sobrevivencia no difieren en pacientes con síndrome de Down comparados con pacientes con discapacidad intelectual en general.

La morbilidad de los pacientes con síndrome de Down implica costos médicos 12 a 13 veces mayores en comparación con la población general durante los primeros cuatro años de vida, especialmente los pacientes con cardiopatía congénita que tienen la mayor mortalidad y en quienes se estima que requieren de 5 a 7 veces más atención médica que los pacientes con síndrome de Down sin cardiopatía congénita.¹⁰ Otras causas frecuentes de hospitalización son complicaciones de leucemia, respiratorias, hipotiroidismo y demencia; las respiratorias causan incluso mayor mortalidad.

El antecedente de un hijo con translocación de novo no representa un riesgo incrementado y la recurrencia tiene que relación solamente con la edad materna. Sin embargo, si el padre es portador de una translocación robertsoniana el riesgo es de 3 a 5%; si la madre es la portadora el riesgo aumenta 10 a 15%. La situación es diferente cuando alguno de los padres es portador de una translocación 21:21, ya que el riesgo de recurrencia es de 100%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SU ASOCIACIÓN CON LA GENÓMICA

Aunque algunas características de los pacientes con síndrome de Down son muy constantes existe gran variabilidad fenotípica. Diversos estudios en ratones y humanos han intentado identificar genes sensibles a dosis que expliquen de forma individual cada uno de los datos clínicos. Inicialmente se delimitó una región del Hsa21 llamada región crítica del síndrome de Down; sin embargo, otros estudios han determinado diferentes regiones que también contribuyen al fenotipo.

Manifestaciones neurológicas

Desarrollo

Los pacientes adquieren los hitos del desarrollo de forma tardía tanto en el área motora como en el lenguaje. El coeficiente intelectual promedio en pacientes con síndrome de Down es de 35 a 70 puntos. Estudios en ratones han sugerido que los defectos en la neurogénesis, transmisión sináptica y vías de señalización celular podrían contribuir al problema del desarrollo a través de una inhibición excesiva de la neurotransmisión. Estudios en individuos con trisomía parcial de Hsa21 han sugerido diversas regiones del Hsa21 que contribuyen con esta discapacidad intelectual; sin embargo, estudios en ratones no confirmaron estos hallazgos.

Alteraciones hematológicas

Hematológicas

Los pacientes con síndrome de Down tienen mayor riesgo de padecer leucemia (riesgo relativo de 18) y de forma particular la leucemia megacarioblástica tiene un riesgo relativo mucho mayor (de 500).

Cabe mencionar que 10 a 20% de los pacientes con síndrome de Down desarrollan una llamada leucemia transitoria, también conocida como trastorno mieloproliferativo transitorio o mielopoyesis anormal transitoria. Ésta es una forma de leucemia casi exclusiva de los recién nacidos con síndrome de Down, la cual suele acompañarse de mutaciones en el gen del factor de transcripción hematopoyético GATA1 (Xp11.23) y aunque suele resolverse espontáneamente a los 3 meses de edad 20% de los pacientes recuperados de una leucemia transitoria desarrollan leucemia megacarioblástica en los primeros 4 años de vida y ésta siempre se acompaña de mutaciones somáticas en GATA1, lo cual indica que las mutaciones en este gen

podrían ser un evento in utero y que los blastos de leucemia megacarioblástica podrían derivar de subclonas persistentes de células de leucemia transitoria como resultado de mutaciones adicionales.

Cardiopatías congénitas

Cerca de 50% de los pacientes con síndrome de Down tiene una cardiopatía congénita.⁸ En uno de los estudios poblacionales más grandes las malformaciones más frecuentes fueron canal atrio ventricular completo, comunicación interventricular, comunicación inter atrial, tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso.³⁴ Datos en población mexicana indican una prevalencia de cardiopatías congénitas (en el síndrome de Down) de 58%; sin embargo, en contraste con los informes a nivel mundial el canal atrio ventricular completo muestra una frecuencia mucho menor que las comunicaciones interventricular e inter atrial (Cuadro 2).³⁵ En 2008, el National Down Syndrome Project of United States of America encontró que ser descendiente de hispanos confiere una oportunidad relativa de 0.48 para canal atrio ventricular completo.

Ejemplo de estudio

Se estudiaron cincuenta niños con diagnóstico clínico de SD, confirmado citogenéticamente con trisomía 21 libre y sus padres, atendidos en el servicio de Genética de la Universidad del Rosario durante el lapso de 2004-2007.

Se tomaron muestras de sangre periférica a cada uno de los pacientes y sus padres, previo consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Rosario. Se realizó la extracción del ADN genómico por la técnica de Salting-Out. Mediante PCR se amplificaron los STR D21S11, D21S1411, D21S1432 D21S1412 y D21S1414, utilizando primers descritos previamente, marcados con CY5, utilizando las siguientes condiciones: 100 ng de ADN; 1,2 U de Taq polimerasa; 1 X de Buffer para PCR (166 mM (NH₄)₂SO₄, 670 mM Tris.HCl, pH 8,8); MgCl₂ 6 mM; dNTPs 0,6 mM y 5 pmol/ul de cada uno de los primers (17-20) (tabla 1). Los productos de PCR fueron analizados en el secuenciador semiautomático ALFexpress®, el cual, por medio del análisis de curvas y su área, permite determinar la dosis génica de cada uno de los STR en los pacientes y sus padres (24).

Con base en los haplotipos se determinó el estado de monoalélico, dialélico y trialélico para cada uno de los sistemas STR utilizados.

La depuración y procesamiento de los datos se hizo utilizando el paquete SPSS versión 15.0 para Windows, la correlación específica entre el genotipo y el fenotipo de las variables discretas se determinó utilizando test exacto de Fisher y para las variables descriptivas se hizo un Anova de un factor.

Resultados:

El grupo de pacientes con SD estaba conformado por veintiséis niñas y veinticuatro niños. Las características demográficas y los antecedentes prenatales de las familias analizadas se resumen en la tabla 2.

De los cincuenta tríos estudiados, en 98,0% de los casos el cromosoma 21 extra fue de origen materno; de estos, un 80% fue provocado en MI y 20% en MII. El origen fue paterno en solo una de las familias analizadas (2%) y el error se produjo en MI (tabla 3)

En doce familias (24,5%) se presentaron eventos de recombinación, los cuales fueron evaluados con base en los intervalos establecidos sobre el cromosoma 21. El intervalo proximal (IP) está delimitado por los marcadores D21S1432 y D21S11; el intervalo medio (IM) comprendido entre D21S11 y D21S1412 e incluye el STR D21S1414 y el intervalo distal (ID) entre D21S1412 y D21S1411. Del total de recombinaciones observadas, tres ocurrieron en IP en MII, tres en IM en MI, seis en ID, dos en MI y cuatro en MII.

Al establecer una correlación entre el fenotipo presente en los pacientes analizados con el momento en que ocurrió la mala segregación de los cromosomas, se encontró que: el cuello corto y ancho era más frecuente en pacientes con error en MI (MI 75,6% vs. MII 44,4%), mientras que otras características como labio inferior prominente (MI 31,7% vs. MII 66,6%), tercera fontanela (MI 2,4% vs. MII 22,2%), paladar estrecho y corto (MI 15% vs. MII 44,4%), raíz del hélix cruzando la concha (MI 0% vs. MII 22,2%), alopecia (MI 0% vs. MII 22,2%), otras anomalías como nevus y xeroderma (MI 2,4% vs. MII 22,2%) y pliegue único palmar (MI 55,2% vs. MII 66,6%) se encontraban asociados con errores en MII ($p < 0,1$).

Los valores de heterocigocidad encontrados para cada uno de los STR analizados oscilan entre 73 y 87% (datos no publicados), sin mostrar diferencias con los valores ya reportados en la literatura.

La frecuencia de eventos no disfuncionales en MI va aumentando en forma directamente proporcional a la edad materna. En mujeres menores de 25 años es de 17,1%; entre 35 y 39 años de 26,8% y en mayores de 40 años de 31,7%, mientras los eventos en MII se distribuyen con mayor frecuencia en los extremos de los rangos de edad analizados: mujeres menores de 25 años y mayores de 40, 57,1% y 28,6% respectivamente; sin embargo, estas diferencias no son significativas ($p > 0,05$).

Conclusión

El estudio de los genes implicados en el síndrome de Down continúa siendo un tema central, ofreciendo grandes retos para su análisis. La información obtenida hasta el momento no ha permitido aclarar con exactitud los genes sensibles a dosis implicados en el fenotipo de estos pacientes, lo cual podría explicarse por el efecto de múltiples genes implicados y la compleja interacción entre ellos. Por otro lado, muchas de las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndrome de Down se comportan como entidades multifactoriales, donde no existe un solo gen causal involucrado, sino un grupo de genes que interactúan entre sí y con el ambiente, lo cual confiere una alta complejidad a la fisiopatología subyacente en esta enfermedad.

Hablar de trisomía 21 o síndrome down, es un tema un tanto complicado ya que hoy en día en este mundo en el que vivimos es muy difícil que las personas acepten a personas con capacidades diferentes que ya los ven como algo extraño, fuera de lo común, que no merece ser tratado como los demás o que por su condición no es capaz de desarrollar sus capacidades puesto que no son capaces de ser personas normales y actuar como tal.

Para poder comprenderlos hay que primero poder estudiar y analizar diversos estudios para entender a ciencia cierta sus capacidades y aptitudes para poder tratarlos como cualquier otra persona.

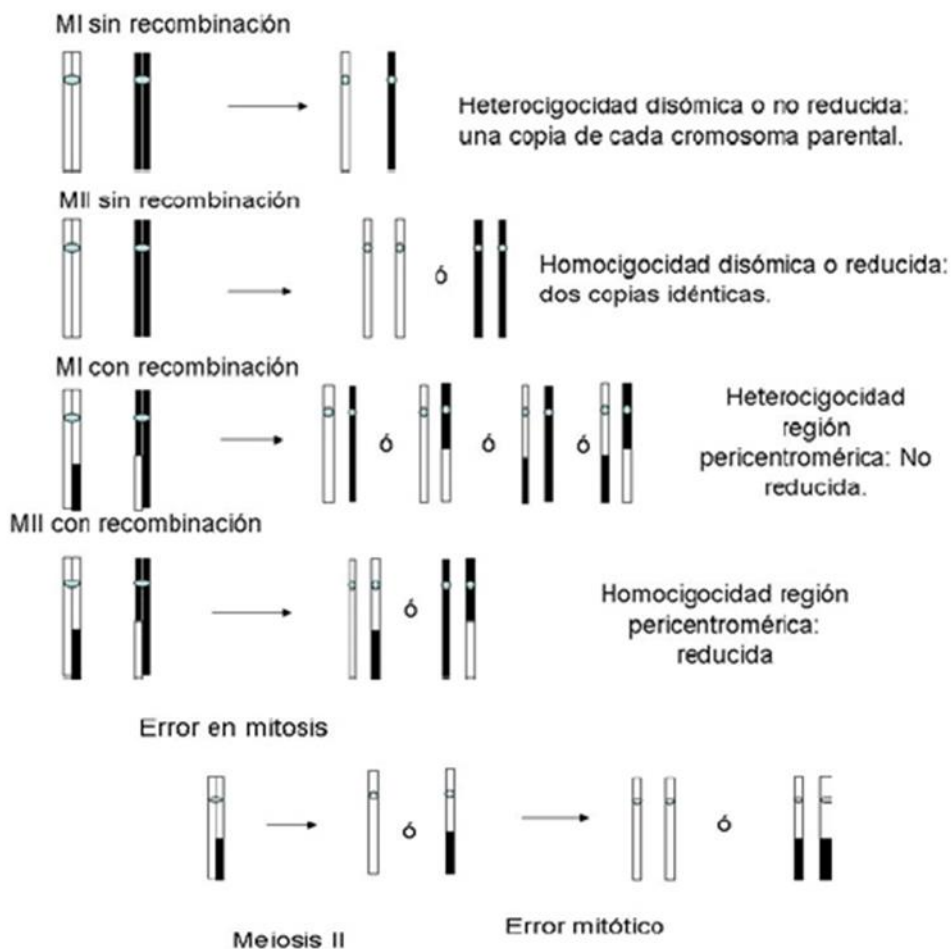
Referencias

1. Weijerman M, de Winter J. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010 Dec;169(12):1445-52.
2. Ivan D, Cromwell P. Clinical Practice Guidelines for Management of Children With Down Syndrome: Part I. *J Pediatr Health Care*. 2014 Jan;28(1):105-10.
3. Down J. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard*. 1995 Feb;33(1):54-6.
4. Fryns JP. Chromosome 21. Trisomy 21. En: Buyse ML (Ed.). *Birth defects encyclopedia*. Cambridge: Blackwell Scientific Publications; 1990. p. 391-3.
5. De Grouchy J. 21p- maternal en double exemplaire chez un trisomique 21. *Ann Genet*. 13: 35-42.
6. Ramírez RE, Isaza C, Gutiérrez MI. La incidencia del síndrome de Down en Cali. *Colomb Méd* 1996; 27 (3-4): 138-42.
7. Wolstenholme J, Angell RR. Maternal age and trisomy -a unifying mechanism of formation. *Chromosoma* 2000; 109 (7): 435-8. Corregido en: *Chromosoma* 2001; 110 (2): 130.
8. Aleyasin A, Mohammad-Ganji S, Ghazanfari M, Jahanshad F. Parental origin of meiotic error of the extra chromosome 21 as indicated by short tandem repeat (STR) polymorphisms in Down syndrome. *Arch Iranian Med* 2004; 7 (2): 118-121.
9. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1959 Mar;248(11):1721-2.

Tablas y figuras

Característica	%
Perfil facial plano	90
Reflejo de moro disminuido	85
Hipotonía	80
Hiperlaxitud	80
Piel redundante en nuca	80
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	80
Displasia de cadera	70
Clinodactilia del quinto dedo	60
Pabellones auriculares displásicos	60
Pliegue palmar transversal	45

Figura 1. Representación de la segregación de los gametos después de un error en meiosis I, meiosis II y mitosis



Tipo de cardiopatía	% mundial	% México
Canal atrioventricular	37	8
Comunicación interventricular	31	22
Comunicación interauricular	15	24
Tetralogía de Fallot	5	0.6
Persistencia de conducto arterioso	4	21

Tabla 2. Antecedentes prenatales y perinatales de los pacientes con SD atendidos en el servicio de Genética de la Universidad del Rosario durante el período 2004-2007

Antecedentes prenatales y perinatales	Rango	Promedio	Desv. estand
Semana de gestación	29-40	37	2,59
Peso (gr)	1.500-3800	2.563	577,7
Talla (cm)	41-54	47,3	3,21
Edad del paciente (meses)	0,7-216	44,69	57,39
Edad materna (años)	16-46	33,90	8,41
Edad paterna (años)	21-60	37,20	9,36
Abortos	1 y 6	2	1,80
Familiares con síndrome Down	1	3	1,94

Tabla 3. Origen parental y error no disyuncional en pacientes Down atendidos en consulta de Genética de la Universidad del Rosario

Origen parental	Momento no disyuncional	Número de casos	%	P
Materno	MI	49	98,0	0,545
	MII	39	80	
TOTAL		10	20	0,137
Paterno	MI	1	2,0	0,000056
	MII	1	100,0	
TOTAL		0	0.0	0,0000999