



UDRS

Mi Universidad

Dannia Gissela Díaz Díaz

“SÍNDROME DE DOWN”

4to Parcial

Genética Humana

Q.F.B. Hugo Nájera Mijangos

Medicina Humana

3er Semestre, Grupo “A”

Comitán de Domínguez, Chiapas a 19 de noviembre del 2024

SÍNDROME DE DOWN

INTRODUCCIÓN

La trisomía 21 se presenta de diferente manera en cada persona, ya que la herencia y ambiente al que están expuestos pueden ser diferentes. Se presenta un coeficiente intelectual bajo, problemas sociales y con la vida diaria. Las deficiencias nutrimentales, debido a los defectos en el tracto gastrointestinal y su lento desarrollo que sufren dan paso a una peristalsis intestinal lenta.

El síndrome de Down, también conocido como trisomía 21, es una alteración genética común relacionada con discapacidad intelectual, ¿Existen factores de riesgo que aumenten la probabilidad de su aparición? Realmente existen muchas causas, entre estas se encuentra que podría ser hereditario, aunque es un porcentaje muy pequeño, es poco probable.

Además, su diagnóstico ha sido fundamental para la atención temprana, para poder llevar un control y tratamiento lo antes posible, evitando de esta forma cualquier tipo de complicación, pero entonces, ¿qué pruebas permiten identificarlo?, los pacientes con síndrome de Down presentan características físicas únicas y están propensos a un sinfín de complicaciones, como cardiopatías congénitas, alteraciones del cerebro, problemas endocrinos o incluso envejecimiento precoz. Por otro lado, el tratamiento base de esta condición no solo implica tratar las complicaciones médicas, sino también abordar su desarrollo físico, emocional y social.

Finalmente, esta condición no solo afecta al paciente, sino también a su entorno familiar y social, precisamente por ello es de vital importancia conocer más acerca de este síndrome, acerca de las manifestaciones clínicas que presentan estos pacientes, los posibles riesgos que corren y claro, cual es el tratamiento para que por lo menos se logre disminuir muchos de estos síntomas.

Y claro tampoco olvidemos lo más importante, ya que también es esencial que conozcamos cómo debemos tratar a un apersona con este síndrome, en qué debemos ayudarlos, y que cuidados debemos tener con ellos, con la finalidad

de poder integrarlos de una manera sana y respetuosa a nuestra sociedad, y que ellos se sientan incluidos sin importar su condición física.

CLÍNICA:

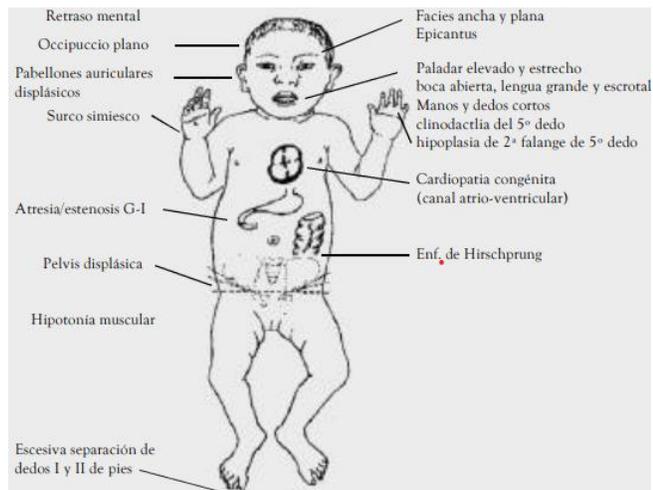
Los niños con SD se caracterizan por presentar una gran hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa. Fenotípicamente presentan unos rasgos muy característicos.

CABEZA y CUELLO:

Leve microcefalia con braquicefalia y occipital aplanado. El cuello es corto. por detrás, además de cabellos lisos y finos

CARA:

Los ojos son “almendrados”, y si el iris es azul suele observarse una pigmentación moteada, son las manchas de Brushfield. Las hendiduras palpebrales siguen una dirección oblicua hacia arriba y afuera y presentan un pliegue de piel que cubre el ángulo interno y la carúncula del ojo (epicanto). La nariz es pequeña con la raíz nasal aplanada. La boca también es pequeña y la protusión lingual característica. Las orejas son pequeñas con un helix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. Además, pueden notarse pliegues de epicanto en la esquina interna del ojo y manchas blanquecinas colocadas de forma concéntrica en el iris del ojo.



MANOS Y PIES:

Manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia) y clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5º dedo. Puede observarse un surco palmar único. En el pie existe una hendidura entre el primer y segundo dedo con un aumento de la distancia entre los mismos (signo de la sandalia). Durante el periodo fetal y neonatal, se encuentra un exceso de piel en la región cervical. También existe livedo

reticularis, especialmente en las extremidades inferiores. Con el paso del tiempo la piel se torna seca e hiperqueratósica.

GENITALES:

El tamaño del pene es algo pequeño y el volumen testicular es menor que el de los niños de su edad, una criptorquidia es frecuente en estos individuos.

Las personas con SD suelen tener un carácter alegre, obediente. El retraso de crecimiento corporal es notorio, debido a esto se presenta de manera habitual una baja estatura en la etapa adulta.

Además de las características físicas que distinguen a este padecimiento, las personas con SD son más propensas a malformaciones cardíacas congénitas y del tracto gastrointestinal, como esofágica y atresia duodenal y sufren de acortamiento de los huesos largos. Suelen tener un sistema inmunológico insuficiente para resolver infecciones, padecen de trastornos oftalmológicos, pérdidas auditivas, disfunción tiroidal con un envejecimiento prematuro y una esperanza de vida de 50 años aproximadamente. En edades avanzadas, después de los 30 años, con frecuencia pueden llegar a desarrollar daños neurológicos como la enfermedad de Alzheimer

La obesidad es una enfermedad endocrino metabólica, en la que ocurre una acumulación de grasa excesiva en el tejido adiposo. Influye en la aparición de enfermedades cardiovasculares, cáncer, trastornos ortopédicos.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO:

Las características fenotípicas del SD pueden no ser muy evidentes en el período neonatal inmediato. En este momento la gran hipotonía y el llanto característico, agudo y entrecortado, pueden ser la clave para el diagnóstico.

De Genética

Cariotipo en sangre periférica, en la primera evaluación médica. El cariotipo provee una muestra visual de los cromosomas agrupados por su tamaño, número y forma. Los cromosomas pueden estudiarse por medio de un examen de sangre o las células de los tejidos.

De Patología Clínica

La biopsia de corión (CVS) que se hace entre las 10 y 12 semanas de gestación.

La amniosíntesis que se realiza entre las 14 y 20 semanas de gestación.

Muestra Sanguínea Umbilical Pericutánea (PUBS) que se realiza después de las primeras 18 semanas de gestación

Biometría hemática: al nacimiento, a los seis meses y anualmente.

TSH: al nacimiento, a los seis meses y anualmente.

T4 libre: al nacimiento, a los seis meses y anualmente.

Entre el nacimiento y los 6 meses de edad deben realizarse unos potenciales evocados auditivos.

Revisión audiológica anual hasta los tres años y posteriormente cada dos años

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento único para el síndrome de Down. Los tratamientos dependen de las necesidades físicas e intelectuales de cada individuo, así como de sus destrezas y limitaciones personales.

Las investigaciones indican que una intervención temprana mejora los resultados de los niños con síndrome de Down. Esta ayuda comienza poco después del nacimiento y suele continuar hasta que el niño cumple 3 años. A partir de esa edad, la mayoría de los niños reciben

Terapia para el síndrome de Down

Las principales terapias a las que se suele recurrir son terapias del lenguaje y del habla, terapias emocionales y conductuales y terapia ocupacional.

El método Padovan síndrome de Down es una terapia que busca solucionar problemas del lenguaje en los niños y mejora problemas de desarrollo. Recapitula las fases del neurodesarrollo, utilizadas para habilitar o rehabilitar el Sistema Nervioso de los niños.

El síndrome de Down no tiene un tratamiento curativo, ya que es un trastorno genético. Sin embargo, su manejo se enfoca en mejorar la calidad de vida y tratar los problemas de salud asociados. El tratamiento es multidisciplinario y comienza desde el nacimiento.

La fisioterapia incluye actividades y ejercicios que ayudan a desarrollar las habilidades motrices, aumentar la fuerza muscular y mejorar la postura y el equilibrio. Es importante, al comienzo de la vida del niño, porque las habilidades físicas son la base de otras habilidades. La habilidad de darse vuelta, gatear y alcanzar objetos ayuda a los bebés a aprender sobre el mundo que los rodea y a interactuar con él.

La terapia ocupacional ayuda con las actividades de la vida cotidiana a las necesidades y las habilidades de la persona. Enseña habilidades para el cuidado personal como comer, vestirse, escribir y usar una computadora.

Las terapias emocionales y conductuales ayudan a responder a los patrones de conducta deseable o no deseable. Los niños con síndrome de Down pueden sentirse frustrados debido a la dificultad para comunicarse, desarrollar comportamientos compulsivos y tener el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y otros trastornos de salud mental.

No existe una cura para el síndrome de Down, pero es posible que un niño con síndrome de Down necesite tratamiento para los siguientes problemas:

Defectos cardíacos. Algunos se pueden tratar con medicamentos, otros requieren cirugía correctiva si es necesaria (defectos del tabique, canal auriculoventricular).

Problemas intestinales. Tratamiento quirúrgico en casos como atresia duodenal o enfermedad de Hirschsprung.

Problemas de la vista. La mayoría de los problemas de la vista se pueden mejorar con anteojos, cirugía u otros tratamientos.

Pérdida de audición. Esto se produce por la acumulación de líquido en el oído medio, un defecto del nervio, o ambas cosas. Es necesario realizar pruebas constantemente.

Otros problemas de salud. Pueden tener problemas de tiroides y leucemia. También tienden a resfriarse mucho y a contraer bronquitis y neumonía. Deben estar al día con las vacunas.

- Fisioterapia: Mejora la fuerza muscular, el tono y las habilidades motoras.
- Terapia ocupacional: Promueve la autonomía en actividades cotidianas.

- Terapia del habla: Fortalece la comunicación y el lenguaje, adaptándose a las dificultades fonológicas comunes.
- Psicología y terapia conductual: Manejo de problemas emocionales, conductuales o de aprendizaje.
- Programas educativos personalizados: En escuelas inclusivas o de educación especial, con apoyo pedagógico adaptado.
- Asesoramiento familiar: Ayuda a los padres a entender y manejar las necesidades del niño.
- Integración social: Fomento de habilidades para la inclusión en la comunidad.
- Seguimiento médico regular: Evaluación periódica por un equipo multidisciplinario (pediatría, cardiología, endocrinología, otorrinolaringología, neurología, etc.).
- Vacunación: Estricto cumplimiento del esquema de vacunación para prevenir infecciones.
- Prevención ortopédica: Monitoreo de la inestabilidad atlantoaxial y recomendaciones para actividades físicas seguras.

Apoyo en la vida adulta

- Transición a la vida independiente: Programas que fomenten la autonomía en adultos con síndrome de Down.
- Apoyo laboral: Capacitación para integrarse al ámbito laboral protegido o regular.
- Manejo de envejecimiento prematuro: Vigilancia para la aparición temprana de enfermedades neurodegenerativas.

CARIOTIPO:

Se caracteriza por la presencia de una copia adicional del cromosoma 21, lo que da lugar a un total de 47 cromosomas en lugar de los 46 normales. Este cromosoma extra es la causa del síndrome de Down y puede presentarse de diferentes formas:

- Trisomía 21 completa (cariotipo más común):

Representa el 95% de los casos.

Todas las células del cuerpo tienen tres copias completas del cromosoma 21.

- Translocación Robertsoniana:

Se da en el 3-4% de los casos.

Una parte o todo el cromosoma 21 adicional está unido (translocado) a otro cromosoma, generalmente el 14 o el 22.

- Mosaicismo:

Ocurre en el 1-2% de los casos.

Algunas células tienen el cariotipo normal (46 cromosomas), mientras que otras presentan la trisomía 21 (47,XX,+21 o 47,XY,+21).

Esto ocurre debido a un error en la división celular durante el desarrollo embrionario.

ARTÍCULO:

Genómica del síndrome de Down:

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. 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.

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. En México, la Secretaría de Salud estima una prevalencia de 1 en 650 recién nacidos vivos; 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.

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

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. 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

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.

Existen diversos genes en la región crítica del síndrome de Down. El gen *DYRK1A* (21q22.13) que se expresa en el sistema nervioso en desarrollo y del adulto, su función es la inhibición de la proliferación celular y promoción de la diferenciación neuronal prematura. Estudios en ratón que sobreexpresa *Dyrk1a*, mostraron problemas de

aprendizaje graves, así como defectos de memoria espacial. De igual forma, el gen *SIM2* (21q22.13) ortólogo al gen *Drosophila single minded*, es un factor de transcripción y principal regulador del desarrollo; también se expresa en el cerebro humano en desarrollo y en ratones transgénicos que sobreexpresan *Sim2*, han demostrado problemas de aprendizaje leve y problemas de memoria. La molécula de adhesión del síndrome de Down (*DSCAM*, 21q22.2) se expresa en dendritas neuronales y contribuye a la plasticidad sináptica; sin embargo, inhibe la ramificación de las dendritas cuando se sobreexpresa en las neuronas del hipocampo *in vitro* y en el ratón con tres copias de *Dscam*. Otro gen asociado con la discapacidad intelectual es el *Kcnj6* (*GIRK2*, 21q22.1), el cual se ha visto sobreexpresado en el hipocampo en ratón.

También existen genes fuera de la región crítica del síndrome de Down que se han asociado al fenotipo neurológico de los pacientes con síndrome de Down. La synaptojanin1 (*SYNJ1*, 21q22.2) es una proteína, formadora de vesículas en la sinapsis neuronal, que juega un papel importante en la neurotransmisión desfosforilando el fosfatidilinositol bifosfato alterado en un modelo ratón con síndrome de Down que tenía problemas de aprendizaje y de memoria, que se normalizaron al reducir la dosis génica de *Synj1* de tres a dos. Finalmente, el análisis de trisomías segmentarias confirma el papel importante de la proteína precursora amiloide (*APP*, 21q21.3) ya que los inhibidores de los metabolitos de esta proteína, en un modelo ratón, mejoraron su aprendizaje y memoria, sugiriendo que la triple dosis del gen *APP* podría ser causante del fenotipo neurológico en pacientes con síndrome de Down.

Control motor e hipotonía

Los neonatos con síndrome de Down comúnmente presentan hipotonía y la mayoría alteraciones motoras. Los hallazgos en humanos y en modelos ratón han mostrado un número reducido de neuronas granulares en el cerebelo. Esta neurogénesis cerebelar reducida podría deberse a un defecto de la señalización de sonic hedgehog (*SHH*) en neuronas precursoras, causado por niveles elevados de APP. Otro gen ya mencionado es el *DYRK1A*, que también se propone como gen candidato para el déficit motor en estos pacientes.

Otra teoría son los defectos en la morfología de la sinapsis y en la formación de vesículas sinápticas en la unión neuromuscular. Fortaleciendo esta teoría, la sobreexpresión de los genes *ITSN1* (21q22.1), *SYNJ1* (21q22.2) y *DSCR1* (21q22.12) en moscas transgénicas, homólogos en *Drosophila*, causaron defectos locomotores y falla en el reciclaje de las vesículas en la unión neuromuscular, sugiriendo que estos tres genes, junto con *DYRK1A* y *APP*, son genes candidato dosis-sensibles causantes de los defectos motores en pacientes con síndrome de Down.

Enfermedad de Alzheimer

Los pacientes con síndrome de Down se caracterizan por presentar Alzheimer a edades tempranas y el eventual inicio de demencia. Un gen candidato importante es el ya mencionado *APP*, ya que su proteólisis genera amiloide β (A- β), el principal componente de las placas de amiloides en cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer y cuyas mutaciones de tipo duplicaciones se han relacionado con inicio temprano de dicha enfermedad. Otro gen implicado, también ya mencionado, es el *DYRK1A*, cuyo producto ha mostrado que fosforila a la proteína *APP*. Un modelo ratón que sobreexpresa *Dyrk1a* muestra niveles elevados de fosfo-*APP* y A- β .

Características craneofaciales

Microcefalia, occipital plano, braquicefalia, cara pequeña y maxilares de tamaño reducido son características del síndrome de Down. Estudios en modelos ratón han revelado un patrón craneofacial de anormalidades similares a éstas, e incluso se delimitó una región responsable de dichas características. Esta región contiene el gen *Ets2* (*ETS2*, 21q22.2) cuya sobreexpresión mostró una asociación con las alteraciones esqueléticas observadas en pacientes con síndrome de Down.

Alteraciones hemato-oncológicas

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. Además, estudios en humanos con distintas trisomías 21 parciales identificaron una región de 8.35 Mb en Hsa21, que involucra a los genes *RUNX1* (21q22.3), *ERG* (21q22.2) y *ETS2* (21q22.3) como candidatos para el desarrollo de leucemia megacarioblástica en síndrome de Down. Particularmente, el factor de transcripción *RUNX1* está involucrado en la megacariopoyesis y mantenimiento de células troncales hematopoyéticas.

Tumores sólidos

El riesgo para tumores sólidos es menor en pacientes con síndrome de Down. Ratones heterocigotos para mutaciones en el gen *Apc* (*APC*, 5q22.2) cruzados con modelos trisómicos para 33 genes con homología a genes humanos en el Hsa21, mostraron una clara reducción en la frecuencia de tumores en la descendencia trisómica comparada con la descendencia euploide. El gen *Ets2* (*ETS2*, 21q22.3), incluido en esta región, inhibió el crecimiento de tumores cuando se expresaba en tres copias, a la inversa, cuando se reduce a una copia, resultó en incremento en la tasa de tumores.

Recientemente se ha postulado que una disminución en la angiogénesis podría impedir el crecimiento de tumores en el síndrome de Down. En este contexto, *DSCR1* ha mostrado inhibir la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento vasculoendotelial. Otros genes que han disminuido la angiogénesis en modelos ratones incluyen a *Adamts1*, *Erg*, *Jam2* y *Pttg1ip*.

Cardiopatías congénitas

Cerca de 50% de los pacientes con síndrome de Down tiene una cardiopatía congénita. En uno de los estudios poblacionales más grandes las malformaciones más frecuentes fueron canal atrioventricular completo, comunicación interventricular, comunicación interatrial, tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso. 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 atrioventricular completo muestra una frecuencia mucho menor que las comunicaciones interventricular e interatrial. 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 atrioventricular completo.

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

Los mecanismos genómicos implicados en esta variabilidad siguen siendo ampliamente discutidos. Debido a su alta frecuencia, comparada con individuos sin síndrome de Down y su espectro clínico variable, las cardiopatías congénitas se han utilizado como modelo en la búsqueda de *loci* de riesgo, mutaciones patogénicas, variación de dosis génica y variantes en número de copias (CNVs por sus siglas en inglés) que expliquen esta compleja etiopatogenia del fenotipo del síndrome de Down.

Análisis en humanos con diferentes trisomías, 21 parciales, llevó a la identificación de una región de 1.77 Mb que contiene 10 genes. De estos, *DSCAM* (21q22.2) es el único que se expresa en el corazón en desarrollo, por lo que se planteó como un gen candidato; este análisis descarta genes previamente identificados como candidatos, entre ellos *DIRK1A* y *COL6A1* (21q22.3), genes altamente expresados en las almohadillas endocárdicas a nivel atrioventricular en fetos con síndrome de Down. (12) Desafortunadamente, no se han encontrado defectos cardiacos en modelos ratones trisómicos para 33 genes, incluyendo *DSCAM*.

Fuera del Hsa21, mutaciones en *CRELD1*(3p25.3) se han relacionado con canal atrioventricular completo en población general y se ha postulado su asociación con dicho defecto en pacientes con síndrome de Down. Otros estudios han mostrado que polimorfismos en los genes *SLC19A1* (21q22.3) y *MTHFR* involucrados en la vía del folato, están asociados con canal atrioventricular completo en pacientes con síndrome de Down.

Dentro de las variantes en número de copias del cromosoma 21 asociadas con cardiopatía están algunas duplicaciones que involucran a regiones reguladoras del gen *RIPK4*(21q22.2), el cual se ha asociado con morfogénesis epitelial (RR: 2.29) y del gen *ZBTB21* que participa en la regulación de la vía de señalización de WNT/beta-catenina, vía requerida para la diferenciación cardíaca de células embrionarias (RR: 1.84). Además, se han identificado variantes en número de copias fuera del cromosoma 21, sobre todo regiones previamente asociadas con cardiopatías congénitas no sindromáticas. Este grupo afecta a genes del cilioma, el cual es un componente crítico de la septación atrioventricular.

Igualmente, es importante resaltar que a pesar de todos estos avances existen aún diversas manifestaciones clínicas frecuentes en paciente con síndrome de Down que aún no tienen una correlación con genes específicos, como alteraciones oftalmológicas, audiológicas, hipotiroidismo, alteraciones dermatológicas, genitourinarias como criptorquidia, hipospadias, malformaciones renales, así como la desregulación inmunológica que se asocia con infecciones recurrentes.

CONCLUSIONES

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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/6-down.pdf>
2. <https://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/guarderias/SD.pdf>
3. <https://hospital.uas.edu.mx/revmeduas/articulos/v12/se/down.pdf>
4. [file:///C:/Users/HP/Downloads/Dialnet-AspectosGeneralesSobreEISindromeDeDown-6941140%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/Dialnet-AspectosGeneralesSobreEISindromeDeDown-6941140%20(1).pdf)
5. <https://www.nads.org/wp-content/uploads/2016/08/Sindrome-De-Down-Factores.pdf>
6. <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/down/informacion/tratamientos>
7. <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/down-syndrome/diagnosis-treatment/drc-20355983>
8. <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=down-syndrome-trisomy-21-in-children-90-P05465>
9. <https://www.redaccionmedica.com/recursos-salud/diccionario-enfermedades/sindrome-de-down>
10. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912016000500289