



Mi Universidad

SÍNDROME DE DOWN

Luis Alberto López Abadía

Cuarto Parcial

Genética Humana

QFB. Hugo Najera Mijangos

Medicina Humana

Tercer Semestre Grupo B

Introducción:

El síndrome de Down es una alteración genética causada por la presencia de un cromosoma extra en las células del bebé. Los cromosomas están presentes en la mayoría de las células de los tejidos del cuerpo humano. La mayor parte de la gente tiene dos copias de todos los cromosomas. Las personas con síndrome de Down tienen tres copias del cromosoma 21. Es por esto que se le conoce también como trisomía 21.



El síndrome de Down es la principal causa de discapacidad intelectual congénita y la alteración genética humana más común. Se produce de forma espontánea, sin que exista una causa aparente sobre la que se

pueda actuar para impedirlo. Se produce en todas las etnias, en todos los países, con una incidencia de una por cada 600-700 concepciones en el mundo. Únicamente se ha demostrado un factor de riesgo, la edad materna (especialmente cuando la madre supera los 35 años) y, de manera muy excepcional, en un 1% de los casos, se produce por herencia de los progenitores.

No es una enfermedad, tampoco existen grados de síndrome de Down, el efecto que la presencia de esta alteración produce en cada persona es muy variable. Los bebés con síndrome de Down tendrán muchos rasgos físicos propios de su familia, además de los característicos de las personas con síndrome de Down y algún grado de discapacidad intelectual. Su personalidad, aficiones, ilusiones y proyectos serán los que verdaderamente les definan como personas y su discapacidad será sólo una característica más de su persona.

Clínica:

Todas las personas con síndrome de Down son diferentes, los problemas intelectuales y de desarrollo oscilan entre leves, moderados y graves. Algunas personas son sanas, mientras que otras tienen problemas de salud importantes, como defectos cardíacos graves.

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.

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.

Enfermedad de Alzheimer: Los pacientes con síndrome de Down se caracterizan por presentar Alzheimer a edades tempranas y el eventual inicio de demencia.

Características craneofaciales: Microcefalia, occipital plano, braquicefalia, cara pequeña y maxilares de tamaño reducido son características del síndrome de Down.

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.



Tumores sólidos: El riesgo para tumores sólidos es menor en pacientes con síndrome

de Down. 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.

Cardiopatías congénitas: Cerca de 50% de los pacientes con síndrome de Down tiene una cardiopatía congénita. Las malformaciones más frecuentes son canal atrioventricular completo, comunicación interventricular, comunicación interatrial, tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso.

Diagnóstico de Laboratorio:

- Análisis de sangre. Este análisis de sangre mide los niveles de proteína plasmática A asociada al embarazo y de la hormona del embarazo conocida como «coriogonadotropina humana». Los niveles anormales de proteína plasmática A asociada al embarazo y de coriogonadotropina humana podrían indicar un problema con el bebé.
- Prueba de translucencia nuchal. En esta prueba, se utiliza una ecografía para medir una zona específica ubicada en la parte posterior de la nuca del bebé. Esto se conoce como «examen de translucencia nuchal». Cuando hay anomalías, suele acumularse más líquido del normal en ese tejido del cuello.
- Primer trimestre. La primera parte consiste en un análisis de sangre para medir la proteína plasmática A asociada al embarazo y en una ecografía para medir la translucencia nuchal.
- Segundo trimestre. El examen cuádruple mide el nivel en sangre de cuatro sustancias asociadas con el embarazo: alfafetoproteína, estriol, coriogonadotropina humana e inhibina A.
- Análisis de vellosidades coriónicas. En el análisis de vellosidades coriónicas, se extraen células de la placenta y se utilizan para analizar los cromosomas del feto. Esta prueba se suele realizar en el primer trimestre, entre las 10 y las 13 semanas de embarazo. El riesgo de perder el embarazo (aborto espontáneo) a causa del análisis de vellosidades coriónicas es muy bajo.

- Amniocentesis. Se extrae una muestra del líquido amniótico que rodea al feto mediante una aguja que se introduce en el útero de la madre. Luego, esa muestra se utiliza para analizar los cromosomas del feto. Los médicos generalmente realizan esta prueba en el segundo trimestre, después de las 15 semanas de gestación. Esta prueba también conlleva un riesgo muy bajo de aborto espontáneo.
- Cariotipo cromosómico

Tratamiento:

Los tratamientos se basan en las necesidades, fortalezas y limitaciones físicas e intelectuales de cada persona

En función de las necesidades particulares de tu hijo, el equipo puede constar de algunos de los siguientes expertos:

- Pediatra de atención primaria para coordinar y brindar atención médica de rutina durante la infancia
- Cardiólogo pediátrico
- Gastroenterólogo pediátrico
- Endocrinólogo pediátrico
- Pediatra del desarrollo
- Neurólogo pediátrico
- Especialista pediátrico en otorrinolaringología
- Oculista pediátrico (oftalmólogo)
- Audiólogo
- Patólogo del habla
- Fisioterapeuta

- Terapeuta ocupacional

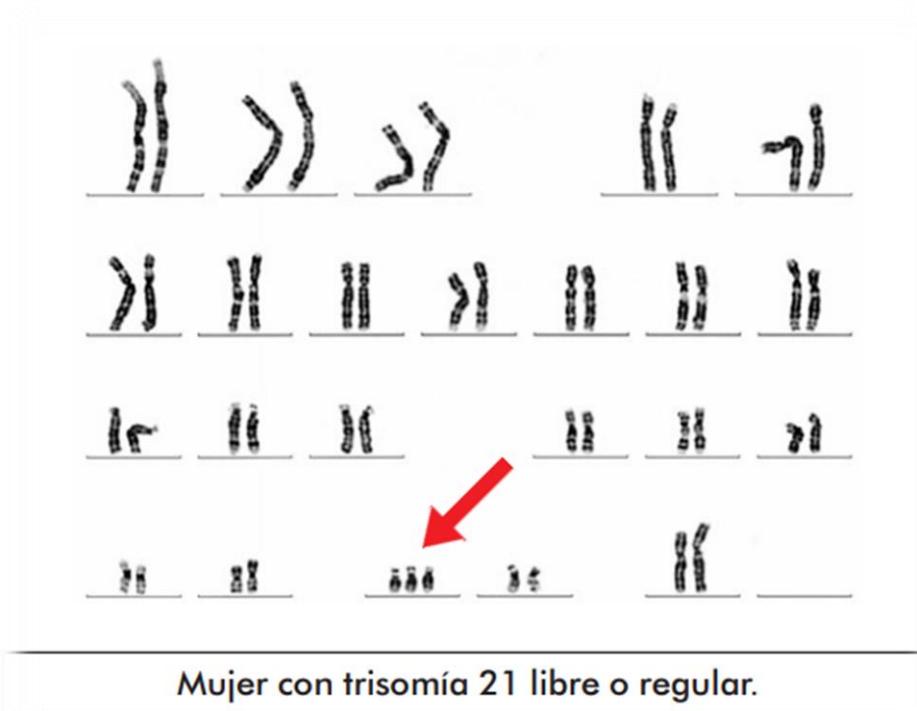
Cariotipo:

- Trisomía regular o libre

Con diferencia, el tipo más común de síndrome de Down es el denominado trisomía 21 regular, resultado de una alteración genética que tiene lugar muy pronto en el proceso de reproducción celular.

El par cromosómico 21 del óvulo o del espermatozoide no se separa como debiera y alguno de los dos gametos contiene 24 cromosomas en lugar de 23.

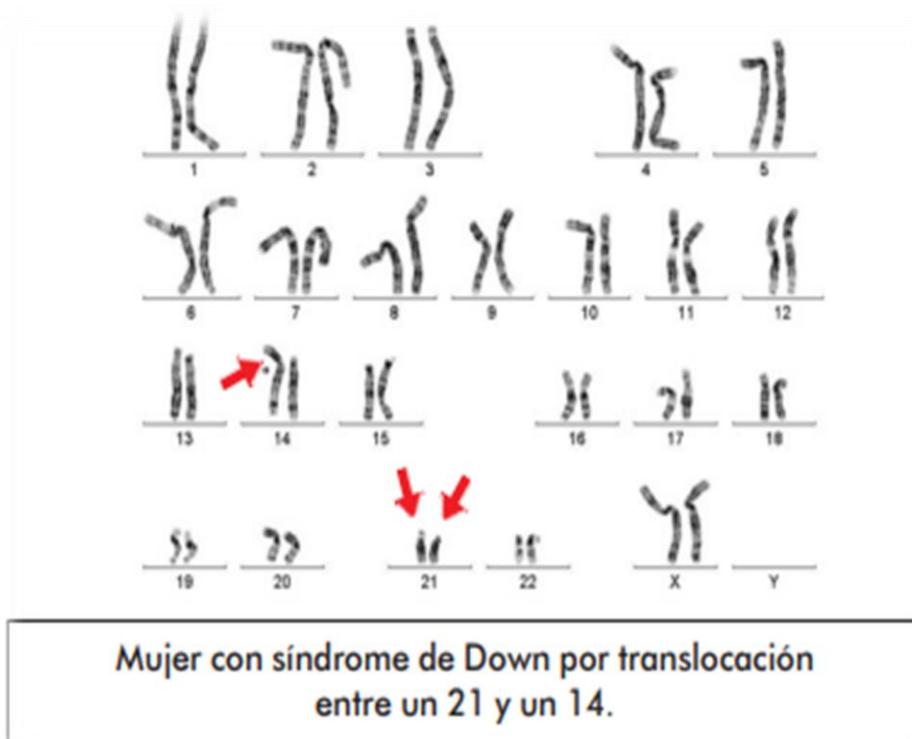
Cuando uno de estos gametos con un cromosoma extra se combina con otro del sexo contrario, se obtiene como resultado una célula (cigoto) con 47 cromosomas. El cigoto, al reproducirse por mitosis para ir formando el feto, da como resultado células iguales a sí mismas, es decir, con 47 cromosomas, produciéndose así el nacimiento de un niño con síndrome de Down. Es la trisomía regular o la trisomía libre.



- Translocación cromosómica

En casos raros ocurre que, durante el proceso de meiosis, un cromosoma 21 se rompe y alguno de esos fragmentos (o el cromosoma al completo) se une de manera anómala a otra pareja cromosómica, generalmente al 14. Es decir, que además del par cromosómico 21, la pareja 14 tiene una carga genética extra: un cromosoma 21, o un fragmento suyo roto durante el proceso de meiosis.

Los nuevos cromosomas reordenados se denominan cromosomas de translocación, de ahí el nombre de este tipo de síndrome de Down. No será necesario que el cromosoma 21 esté completamente triplicado para que estas personas presenten las características físicas típicas de la trisomía 21, pero éstas dependerán del fragmento genético translocado.

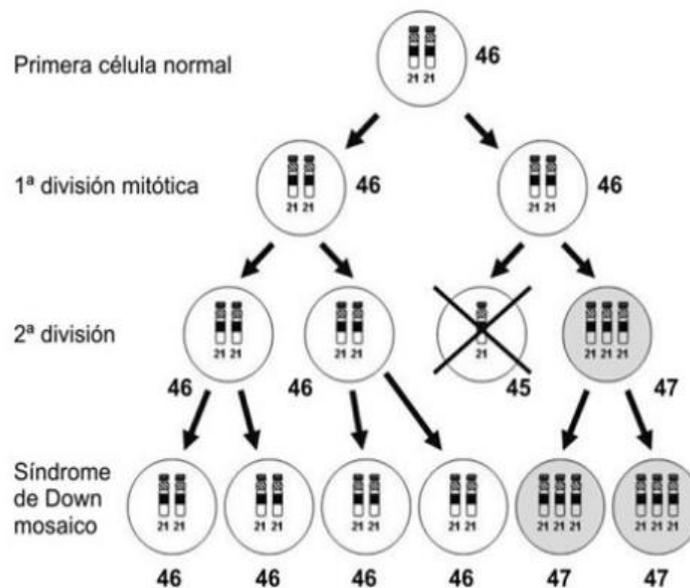


- Mosaicismo o trisomía en mosaico

Una vez fecundado el óvulo (formado el cigoto) el resto de células se originan, como hemos dicho, por un proceso mitótico de división celular. Si durante dicho proceso el material genético no se separa correctamente podría ocurrir que una de las células hijas tuviera en su par 21 tres cromosomas y la otra sólo uno. En tal caso, el resultado será un porcentaje de células trisómicas (tres cromosomas) y el resto con su carga genética habitual.

Las personas con síndrome de Down que presentan esta estructura genética se conocen como 'mosaico cromosómico', pues su cuerpo mezcla células de tipos cromosómicos distintos.

Los rasgos físicos de la persona con mosaicismo y su potencial desarrollo dependerán del porcentaje de células trisómicas que presente su organismo, aunque por lo general presentan menor grado de discapacidad intelectual.



Distribución cromosómica en la trisomía mosaico. Sólo algunas células tienen 47 cromosomas.

Artículo Científico:

SÍNDROME de DOWN (Trisomía 21)

Mercé Artigas López

CONCEPTO

El Síndrome de Down (SD), también llamado trisomía 21, es la causa más frecuente de retraso mental identificable de origen genético. Se trata de una anomalía cromosómica que tiene una incidencia de 1 de cada 800 nacidos, y que aumenta con la edad materna. Es la cromosomopatía más frecuente y mejor conocida.

ETIOLOGÍA

En el 95% de casos, el SD se produce por una trisomía del cromosoma 21 debido generalmente a la no disyunción meiótica en el óvulo. Aproximadamente un 4% se debe a una traslocación robertsoniana entre el cromosoma 21 y otro cromosoma acrocéntrico que normalmente es el 14 o el 22. Ocasionalmente puede encontrarse una traslocación entre dos cromosomas 21. Por último, un 1% de los pacientes presentan un mosaico, con cariotipo normal y trisomía 21. No existen diferencias fenotípicas entre los diferentes tipos de SD. La realización del cariotipo es obligada para realizar un adecuado asesoramiento genético dado que el riesgo de recurrencia depende del cariotipo del paciente.

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.

CARA: los ojos son “almendrados”, y si el iris es azul suele observarse una pigmentación moteada, son las manchas de *B r u s h f i e l d*. 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 hélix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. El conducto auditivo puede ser muy estrecho.

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).

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 relativamente frecuente en estos individuos.

PIEL y FANERAS: la piel es redundante en la región cervical sobre todo en el período fetal y neonatal. Puede observarse livedo reticularis (cutis marmorata) de predominio en extremidades inferiores. Con el tiempo la piel se vuelve seca e hiperqueratósica.

El retraso mental es constante en mayor o menor grado.

DIAGNÓSTICO

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. Al poco tiempo se define el fenotipo característico, aunque cada uno tendrá sus propias peculiaridades. El diagnóstico definitivo vendrá dado por el estudio de los cromosomas.

RIESGO DE RECURRENCIA

El SD puede diagnosticarse prenatalmente realizando un estudio citogenético de vellosidades coriónicas o de líquido amniótico. El riesgo depende de la edad materna, pero también del cariotipo de los progenitores. En el caso que se trate de una trisomía 21, el riesgo de recurrencia para las mujeres de edad superior a los 30 años es el mismo que le da su edad. En las mujeres más jóvenes es algo más alto. En el caso de que exista una traslocación y alguno de los progenitores sea portador, no influye la edad materna, pero existe un riesgo más alto de recurrencia si el portador de la traslocación es la madre. En el caso de que alguno de los padres tenga una traslocación Robertsoniana entre dos cromosomas 21 el riesgo de recurrencia es del 100% independientemente del sexo que lo transmita. Si ninguno de los progenitores es portador de una traslocación el riesgo de recurrencia es de alrededor de un 2-3%

SEGUIMIENTO

Los niños con SD deben seguir los controles periódicos (tabla II) y vacunas como cualquier otro niño de la misma edad, pero además se debe prestar especial atención a las complicaciones que pueden aparecer inherentes a su cromosomopatía. Deben usarse gráficas de crecimiento específicas para el SD y si existe un retraso ponderal muy marcado nos puede orientar hacia la existencia de una patología cardíaca, endocrina o a una alteración nutricional.

Un 30-60% de los SD presentarán una cardiopatía. Aunque clínicamente no se constate un soplo cardíaco, se deberá realizar un ecocardiograma en los primeros dos meses de vida. Si existe cardiopatía se deberá insistir a los padres en la necesidad de profilaxis antibiótica ante cualquier procedimiento que suponga un riesgo de endocarditis bacteriana (dental, nefrourológico). No debe olvidarse el riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar sobre todo en los niños con comunicación interventricular o con canal atrioventricular, que pueden estar asintomáticos en el primer año de vida. En los individuos sin cardiopatía congénita de base, deberá realizarse un ecocardiograma entre los 18 y los 20 años de edad para descartar patología valvular.

Más de un 50% de estos niños tienen problemas oculares y auditivos. Entre los primeros el estrabismo, la miopía, la hipermetropía y las cataratas son los más frecuentes. Se debe realizar una exploración oftalmológica dentro del primer año de vida. Si se evidencia nistagmus, estrabismo o se observa leucocoria debe remitirse al oftalmólogo inmediatamente. Si la exploración oftalmológica es normal deberán realizarse controles cada dos años. La mayoría presentan una hipoacusia. Entre el nacimiento y los 6 meses de edad deben realizarse unos potenciales evocados auditivos. Los controles posteriores deberán incluir una revisión audiológica anual hasta los tres años y posteriormente cada dos años. Si presentan otitis de repetición es recomendable que sean vistos por un otorrinolaringólogo, para poder tratar las causas solucionables de hipoacusia y así no interferir en el desarrollo del lenguaje. Los individuos con SD pueden presentar los primeros síntomas de hipoacusia a partir de la segunda década de la vida, manifestándose en ocasiones como un trastorno del carácter, pudiendo ser interpretado como una enfermedad psiquiátrica.

Las apneas obstructivas del sueño son frecuentes en estos individuos. Las manifestaciones clínicas habituales según la edad del paciente pueden ser desde ronquidos hasta posturas inusuales al dormir, fatigabilidad diurna, aparición de enuresis en individuo previamente

continente e incluso cambio de carácter. En algunos niños estos síntomas aparecen por la propia hipotonía sin que el tejido linfoide de amígdalas y adenoides produzca una obstrucción al flujo aéreo. El diagnóstico se realiza mediante polisomnografía. Existen varios procedimientos quirúrgicos recomendados, pero si no funcionan o no están indicados, puede aplicarse una presión continua parcial en la vía aérea (CPAP) mediante máscara o tubo, para mantenerla abierta durante el sueño.

Desde el punto de vista digestivo, un 10- 12% nacen con malformaciones intestinales que requerirán abordaje quirúrgico, siendo la atresia duodenal y la enfermedad de Hirschsprung las más frecuentes. Los vómitos y la ausencia de deposiciones en los primeros días de vida pueden orientarnos hacia esta patología. A pesar de que el estreñimiento es frecuente debido al poco tono muscular, el estreñimiento pertinaz, que no responde ni a un tratamiento dietético ni a laxantes, debe hacer sospechar una enfermedad Hirschsprung en cualquier época de la vida. No debe olvidarse que el estreñimiento también es un signo de hipotiroidismo. Dado que estudios recientes sugieren que los niños con SD tienen mayor riesgo de desarrollar celiaquía, ante cualquier signo de malabsorción deberían realizarse unos anticuerpos antiendomiso en suero.

La alimentación puede ser difícil durante la lactancia debido a la hipotonía. La duración de las tomas se alarga y la macroglosia puede empeorar los problemas de succión. Son necesarias las revisiones odontológicas, el primer alrededor de los dos años de edad y posteriormente bianuales. Los dientes de los niños con SD tienden a ser pequeños, deformados y situados de forma irregular. Debido a la tendencia a la obesidad la dieta debe ser equilibrada, rica en fibra y con una cantidad total de calorías inferior a las recomendadas para niños del mismo peso y talla. Debe aconsejarse realizar ejercicio de forma regular desde edad temprana. Existe además un retraso de talla en todos los individuos.

Hasta un 30% desarrollarán un hipotiroidismo a lo largo de la vida. El diagnóstico puede ser difícil porque los síntomas quedan enmascarados por la propia clínica del SD (retraso madurativo y de crecimiento, macroglosia, hipotonía, piel seca, estreñimiento). Aunque generalmente aparece durante la adolescencia se recomienda realizar un estudio de la función tiroidea cada 6 meses a los más pequeños y posteriormente controles anuales. Dado que la patología autoinmune es más frecuente en este grupo de población deberán estudiarse los anticuerpos antitiroideos si se demuestra un hipotiroidismo.

Un 15% de los individuos con SD presentan evidencia radiológica de inestabilidad de la articulación atlanto-axoidea, estando totalmente asintomáticos, sin ninguna clínica de compresión medular. Por ello el manejo de este hallazgo es un tema controvertido. Para su diagnóstico debe realizarse un estudio radiológico cervical en posición flexionada, neutral y extendida. La distancia entre el arco anterior de la primera vértebra cervical y las apófisis odontoides debe ser menor o igual a 5 mm. Se recomienda realizarlo antes de que el niño inicie la escolarización, y si aparece inestabilidad modificar sus actividades, pero sin ser excesivamente restrictivo. Estas exploraciones se exigen para participar en ciertas actividades deportivas y es aconsejable realizarlas cuando el paciente va a ser sometido a una intervención quirúrgica. Se recomienda una exploración neuroradiológica si se observan alteraciones del diámetro de la luz del canal medular.

Desde el punto de vista de maduración sexual, la menarquia en las niñas con SD aparece algo más tarde, siendo posteriormente bastante regulares. A pesar de que la mayoría de ciclos son anovulatorios pueden llegar a concebir. Los varones tienen unos genitales pequeños, y la erección y eyaculación completas son difíciles. Durante la infancia deben examinarse los genitales externos de las niñas y posteriormente se realizará una exploración pélvica en las pacientes que sean sexualmente activas. En caso de no poderse realizar se aconseja practicar ecografías pélvicas. Deberá realizarse una citología después de las primeras relaciones sexuales con una periodicidad de entre uno y tres años. La exploración mamaria debe realizarse anualmente y se recomienda una mamografía anual a partir de los 50 años de edad. Algunos autores sugieren iniciarlas a los 40 años con una periodicidad cada dos años hasta los 50 y posteriormente anuales, sobre todo si hay antecedentes familiares de cáncer de mama. Ni las características físicas ni los datos analíticos podrán predecirnos el desarrollo mental de los niños con SD. Dado que todos presentan retraso mental en grado variable, deberán seguir estimulación precoz en su área de residencia. Debe insistirse en el perfeccionamiento del lenguaje y en la capacitación para el cuidado personal. Con un soporte educacional adecuado menos de un 10% tendrán un retraso mental profundo. A partir de los 18 años deben buscarse signos de demencia (pérdida de memoria, incontinencia urinaria) y de pérdida de la capacidad de vida independiente.

Un 5%-10% de pacientes con SD tendrán convulsiones, con dos picos de incidencia, uno alrededor de los dos años y que se presentan como espasmos infantiles y posteriormente

en la edad adulta en forma de convulsiones tónico-clónicas. La hiperactividad y los rasgos autistas aparecen con mayor frecuencia que en la población general. La hiperactividad responde bien al tratamiento estimulante. Los trastornos psiquiátricos pueden ser de diagnóstico difícil. Son frecuentes la depresión, la ansiedad, la patología compulsiva y la demencia.

La esperanza de vida de los individuos con SD ha aumentado sustancialmente en los últimos años. Si no tienen cardiopatía la supervivencia suele ser hasta la sexta década de la vida.

Otros problemas asociados al síndrome de Down son las frecuentes bronquitis, neumonías, catarros de vías altas, sinusitis y otitis, contribuyendo éstas últimas, en parte, al déficit auditivo. Un 10% de los recién nacidos con SD presentan una reacción leucemoide que es muy típica del síndrome. Estos niños también tienen un riesgo más elevado de desarrollar una leucemia aguda linfoblástica o no linfoblástica.

Bibliografía:

- Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr. 1991;30:233-253
- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics Health Guidelines for Children with Down syndrome.. Pediatrics 1994;93:855-859
- Contigo desde el primer momento. El síndrome de Down Hoy. Down España. Recuperado el 22 de noviembre del 2024
- Secretaria de Salud. Atención Integral de la Persona con Síndrome de Down. Lineamiento Técnico. Primer edición abril 2007. Recuperado el 22 de noviembre del 2024
- Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del CastilloRuiz V. Genómica del síndrome de Down. Acta Pediatr Mex. 2016;37(5):289-296.
- Síndrome de Down - Diagnóstico y tratamiento - Mayo Clinic. Recuperado el 22 de noviembre del 2024