



**Mi Universidad**

*Manuel Alexis Albores López*

*Tema: Síndrome de Down*

*Parcial IV*

*Genética Humana*

*Qfb. Hugo Nájera Mijangos*

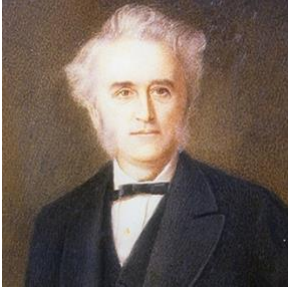
*Licenciatura en Medicina Humana*

*Tercer Semestre grupo "C"*

*Comitán de Domínguez, Chiapas a 21 de noviembre de 2024.*

## “SINDROME DE DOWN”

### Introducción



El Síndrome de Down fue descrito por primera vez en 1866 por el Dr. John Langdon Down, que es a quien se debe su nombre, aunque hasta 1959 no se conoció su causa. En ese año, el doctor Jerome Lejuene descubrió que las personas con Síndrome de Down tenían material genético extra, la mayoría de las veces un cromosoma 21 de más, de ahí que también se denomine trisomía del par 21. El exceso de material genético origina un desequilibrio en distintos sistemas biológicos; como cada cromosoma está implicado en el desarrollo de varios órganos, la alteración de uno de ellos afectará a varias funciones. Esto explica la diversidad de síntomas y características de las personas con Síndrome de Down. Así, el retraso mental se explica porque afecta al desarrollo del sistema nervioso, de manera especial, del cerebro.

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. Esta alteración condiciona la presencia de una serie de características clínicas anatómicas y morfológicas que demandan atención integral, inmediata y seguimiento de por vida. Se acompaña de anomalías congénitas asociadas, además de discapacidad intelectual, que demandan atención integral, inmediata y seguimiento.

Representa el 5% de los abortos espontáneos y 80% de las concepciones con esta patología son abortadas.

Cuando no hay antecedentes familiares sugestivos, el único factor asociado al desarrollo de la trisomía 21 regular es la edad materna, percibiéndose un franco aumento de la incidencia directamente proporcional al aumento de la edad.



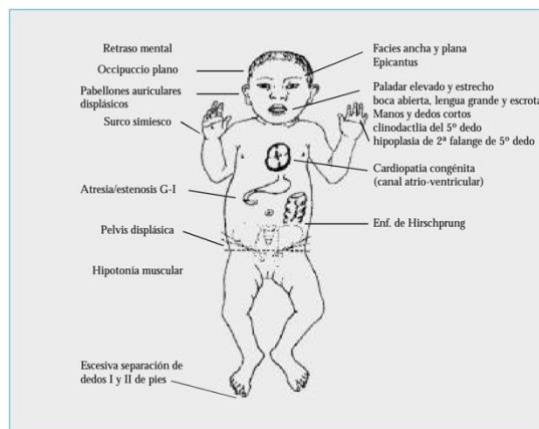
Durante la división celular puede ocurrir un error que altera la disyunción o separación de los cromosomas y ocurre la no-disyunción, con la que los cromosomas se distribuyen inequitativamente en los gametos ocasionando la presencia de un cromosoma 21 extra en algunos de ellos. Al ocurrir la fecundación de una célula haploide normal (23 cromosomas) y una célula aneuploide (con 24 cromosomas), se origina un cigoto con que contiene 47 cromosomas, (trisomía 21 libre, ver figura 3); si el cigoto conserva los tres cromosomas en las subsecuentes divisiones celulares de todas las células del organismo, se constituye un estado de trisomía 21 regular o libre, condición presente en la mayoría de los pacientes con Síndrome Down.

### 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 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. El conducto auditivo puede ser muy estrecho.



Las orejas son pequeñas con un helix 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 livedoreticularis (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.

Características	Porcentaje de Aparición	Características	Porcentaje de Aparición
Retraso Mental	100%	Microdoncia total o parcial	60%
Retraso del crecimiento	100%	Puente nasal deprimido	60%
Dermatoglifos atípicos	90%	Clinodactilia del 5º dedo	52%
Diástasis de músculos abdominales	80%	Hernia Umbilical	51%
Hiperlaxitud ligamentosa	80%	Cuello Corto	50%
Hipotonía	80%	Manos cortas/braquidactilia	50%
Braquicefalia/región occipital plana	75%	Cardiopatía Congénita	45%
Genitales hipotróficos	75%	Pliegue palmar transversal	45%
Hendidura palpebral	75%	Macroglosia	43%
Extremidades cortas	70%	Pliegue epicántico	42%
Paladar ojival	69%	Estrabismo	40%
Oreja redonda de implantación baja	60%	Manchas de Brushfield (iris)	35%

## Diagnóstico de laboratorio

### 1. Diagnóstico Prenatal. Antes del nacimiento.

El diagnóstico del Síndrome de Down puede llevarse a cabo desde la novena semana de gestación mediante distintas pruebas que analizan las células del embrión para conocer el número de cromosomas (cariotipo). Entre la semana diez y la catorce se realiza una ecografía rutinaria para observar las condiciones del feto. Uno de los parámetros que se tiene en cuenta en esta prueba es el engrosamiento del pliegue nucal, pues si es superior a ocho milímetros, podría tratarse de Síndrome de Down. Otros parámetros que también se analizan en la ecografía son: el tamaño del fémur, del húmero y alteraciones en distintos órganos. Durante el primer trimestre del embarazo, también se realiza un Triple Screening, para detectar la presencia de ciertos componentes en la sangre (alfafetoproteína,

gonadotropina y estriol). Los niveles de estas sustancias pueden ofrecer un indicio de que el feto tiene Síndrome de Down. Las pruebas anteriores no son invasivas, es decir, no aumentan el riesgo de aborto. Se utilizan para descartar la presencia del Síndrome de Down. Si mediante las mismas se han encontrado indicios de este síndrome, se deberá hacer una amniocentesis. La amniocentesis, también conocida con los términos de estudio del líquido amniótico o estudio prenatal, consiste en la extracción y análisis de una muestra de células del líquido amniótico de la cavidad uterina, donde se encuentra el feto. Se debe llevar a cabo después de la semana decimocuarta o decimoctava y requiere de un tiempo adicional para determinar si las células contienen un cromosoma 21 de más. El líquido amniótico contiene células vivas del feto que, una vez extraídas del útero, se cultivan en el laboratorio durante una o dos semanas. Posteriormente, se someten a una serie de pruebas y tres semanas después, se obtendrán los resultados. Es la prueba que tiene un bajo riesgo de aborto

## 2. Diagnóstico Postnatal. Después del nacimiento.

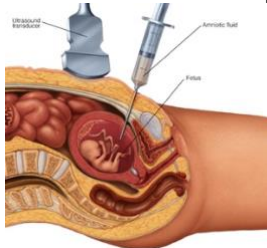
Cuando el Síndrome de Down no se ha podido detectar a través de un diagnóstico prenatal, el/ la médico que atiende el parto no debe arriesgar un dictamen atendiendo únicamente a las características fisonómicas del recién nacido/ a: cara aplanada, ojos oblicuos, cuello corto... Estas características pueden ser indicio, pero nunca una prueba definitiva de la existencia de anomalías cromosómicas. Para confirmar la primera impresión, se debe determinar el cariotipo mediante un análisis de sangre. Las células sanguíneas se cultivan durante dos semanas para poder visualizarlas mediante microscopio y verificar si hay material extra del cromosoma 21.

Existen tres exámenes de diagnóstico disponibles:

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



- La amniocentesis 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.

## Tratamiento

El Síndrome de Down no tiene cura Actualmente, no se conoce ningún fármaco capaz de evitar o eliminar el cromosoma 21 sobrante.

El tratamiento debe adecuarse a las características de cada niño/ a, teniendo en cuenta el grado de retraso intelectual y los problemas asociados.

La atención terapéutica del Síndrome de Down debe comenzar desde los primeros momentos de vida. Debe abordarse desde una perspectiva multiprofesional que no

descuide los distintos aspectos del desarrollo (afectivos, educativos, psicosociales, etc.), afianzando las capacidades potenciales y evitando el deterioro de aquellas aptitudes en las que se aprecie un retraso del desarrollo.

### Cariotipo

El cariotipo del síndrome de Down es una representación cromosómica que muestra la presencia de una copia extra del cromosoma 21, lo que da como resultado un total de 47 cromosomas en lugar de los 46 habituales. Esto se conoce como trisomía 21. A continuación, se describen los principales tipos de cariotipo asociados con el síndrome de Down:

1. Trisomía 21 libre y completa (aproximadamente 95% de los casos):  
En este tipo, cada célula del cuerpo tiene tres copias completas del cromosoma 21.
  - Fórmula cromosómica: 47,XX,+21 (en mujeres) o 47,XY,+21 (en hombres).
2. Translocación Robertsoniana (4-5% de los casos):  
Ocurre cuando un fragmento extra del cromosoma 21 está unido (translocado) a otro cromosoma, generalmente el cromosoma 14 o el cromosoma 22.
  - Fórmula cromosómica: 46,XX,t(14;21)(q10;q10),+21 o 46,XY,t(14;21)(q10;q10),+21.
3. Mosaicismo (alrededor del 1% de los casos):  
En este caso, solo algunas células tienen la trisomía 21, mientras que otras tienen el número normal de 46 cromosomas. Esto sucede debido a un error en la división celular después de la fertilización.
  - Fórmula cromosómica: 46,XX/47,XX,+21 o 46,XY/47,XY,+21.



### Artículo

#### 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.

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 ([Cuadro 1](#)).

**Cuadro 1** 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

Hall B. Clin Pediatr. 1966;5(1):4-12.

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**

##### **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.

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  $\beta$  (A- $\beta$ ), 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- $\beta$ .

### **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 anomalías 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 ([Cuadro 2](#)). 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.

**Cuadro 2** Prevalencia de cardiopatías congénitas reportadas a nivel mundial y en México

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

Irving C et al. Arch Dis Child.2012 Apr;97(4):326-30; de Rubens J et al. Rev Esp Cardiol.2003 Sep.56(9):894-9.

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 cardíacos 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* (1p36.3) 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 sindrómicas. Este grupo afecta a genes del cilioma, el cual es un componente crítico de la septación atrioventricular (Cuadro 3).

**Cuadro 3** Variantes en número de copias raras asociadas con cardiopatía congénita en síndrome de Down

Locus	Variantes en número de copias	Genes identificados
2p21	Duplicación (584.5kb)	<i>LINC01121</i> , <i>SRBD1</i> , <i>RKCE</i>
2q12.3	Duplicación (784.7kb)	<i>LIMS1</i>
2q13	Deleción (583.3-559.3kb)	<i>MIR4267</i>
8p23.1	Deleción (79.1kb)	<i>XKR5</i> , <i>DEFB1</i>
8p23.1	Duplicación (251-524.7kb)	<i>CTSB</i> , <i>DEFB134</i> , <i>DEFB136</i> , <i>DEFB135</i>
15q13.3	Duplicación (514kb)	<i>CHRNA7</i>
22q11.21	Deleción (957.8kb)	<i>PPM1F</i> , <i>TOP3B</i>

Finalmente, 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.

## Bibliografía

- Artigas López M. (s/f). SÍNDROME de DOWN (Trisomía 21). Aeped. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/6-down.pdf>
- Ministerio de salud. (2019). Guía de Práctica Clínica de Síndrome de Down. Unidad de Soporte al Diagnóstico y Tratamiento. [file:///Users/alexis\\_albores/Downloads/GPC%20Sd%20Down%20aprob.pdf](file:///Users/alexis_albores/Downloads/GPC%20Sd%20Down%20aprob.pdf)
- Madrigal Muñoz A. (s/f). EL SÍNDROME DE DOWN. Cloudfrent. <https://lc.cx/UN4Wtv>
- S Díaz-Cuéllar, E Yokoyama-Rebollar, V Del Castillo-Ruiz. (2016). Genómica del síndrome de Down. Scielo. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912016000500289](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912016000500289)