



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ASOCIACIÓN FENOTIPO CARIOTIPO EN PACIENTES
CON TRISOMIA 21. 2001-2005

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
MEDICO ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:
DR ANDRÉ MORALES MARTÍNEZ



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

TUTORA:
DRA CONSTANZA GARCÍA DELGADO
ASESORAS:
M. EN C. CLAUDIA GUTIÉRREZ CAMACHO
DRA VERÓNICA FABIOLA MORÁN BARROSO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA CONSTANZA GARCÍA DELGADO

TUTORA DE TESIS

DEPTO. DE GENÉTICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

M. EN C. CLAUDIA GUTIÉRREZ CAMACHO

ASESOR DE TESIS

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DRA VERONICA FABIOLA MORAN BARROSO

ASESOR DE TESIS

JEFE DEL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS:

LILIA. mis palabras no alcanzan para describir la admiración y el amor que siento por ti, gracias por ayudar a la realización de mi sueño, a ti te debo todo lo que soy y lo que seré...

EDGAR, TIMO, FELIPE, PAULINO Y AL GOLPEADOR. Por ayudar a forjar mi temple y carácter de una forma muy particular....

MONTSE, EDGAR, EMILIO, LUIS FER, REGINA, FELIPE Y JUAN PABLO

Son mis sobrinos favoritos y junto con sus madres, me dan las ganas y el coraje para continuar aunque los extrañe tanto....

*... Siempre ten presente que la piel se arruga,
el pelo se vuelve blanco,
los días se convierten en años...
Pero lo importante no cambia,
tu fuerza y tu convicción no tienen edad.
Tu espíritu es el plumero de cualquier telaraña.
Detrás de cada línea de llegada, hay una de partida.
Detrás de cada logro, hay otro desafío.
Mientras estés vivo, siéntete vivo.
Si extrañas lo que hacías, vuelve a hacerlo.
No vivas de fotos amarillas...
Sigue aunque todos esperen que abandones.
No dejes que se oxide el hierro que hay en ti.
Haz que en vez de lástima, te tengan respeto.
Cuando por los años no puedas correr, trota.
Cuando no puedas trotar, camina.
Cuando no puedas caminar, usa el bastón...
¡Pero nunca te detengas!*

Madre Teresa de Calcuta.

ÍNDICE

| | | |
|-------|---------------------------------|----|
| I. | ANTECEDENTES..... | 6 |
| II. | MARCO TEÓRICO..... | 10 |
| III. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 21 |
| IV. | JUSTIFICACIÓN..... | 21 |
| V. | OBJETIVOS GENERALES..... | 22 |
| VI. | HIPÓTESIS..... | 22 |
| VII. | MÉTODOS..... | 22 |
| VIII. | DISEÑO..... | 23 |
| IX. | DEFINICION DE VARIABLES..... | 23 |
| X. | ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... | 24 |
| XI. | RESULTADOS..... | 25 |
| XII. | DISCUSIÓN..... | 26 |
| XIII. | ANEXOS..... | 29 |
| XIV. | REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 31 |

I. ANTECEDENTES

La trisomía 21 (T21) ó síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente en la especie humana, no se sabe si desde el inicio de la humanidad se encontraba la referida alteración, pero el dato antropológico más antiguo que se conoce tiene su origen en el hallazgo de un cráneo sajón que se remonta al siglo VII D.C., en este se observan alteraciones en la estructura ósea, idénticas a las que suelen presentar las personas con T21, también existen en nuestro medio posibles representaciones esculturales de esta alteración, como figurillas de barro y hasta se ha sugerido que las cabezas colosales realizadas en piedra pertenecientes a la cultura Olmeca (1000 A.C.) presentan características oftalmológicas con epicanto interno (Fig.1). Aunque esto no es suficiente como para afirmar el diagnóstico referido.^{1,2}



a b c
Figura 1. Figurilla de barro hueca del tipo «cara de niño» encontrada en Tlapacoya (a) y Cabeza olmeca (b,c).
Parque arqueológico de La Venta (Fotografías tomadas en el Museo Nacional de Antropología de la Ciudad de México).

También se ha encontrado en ilustraciones diversas, en donde el médico inglés Zellweger supuso que el pintor italiano Andrea Mantegna en varios cuadros clásicos como “La virgen y el niño”, al igual que el Belga Jacob Jordaens en 1618 y otros artistas, plasmaron la presencia de menores con rasgos de T21, (Fig.2).^{1,2}



Figura 2. Lady Conckburn y sus hijos. Sir Joshua Reynolds (1723-1792). Alinari/ Art Resource, New York. (Tomada del libro: Síndrome de Down. Hacia un futuro mejor.. S.M. Pueschel, 1991).

La primera descripción de un niño que presumiblemente tenía T21 se adjudica a Esquirol en 1838. En 1846 Séguin, describió a un paciente con rasgos sugestivos, designando a este padecimiento como idiocia furfurácea ó cretinismo.^{1,2,3}

Es importante hacer referencia que la genética clínica actual nace en el año de 1865, cuando el monje agustino y naturista Gregor Mendel “padre de la genética” publica su trabajo “Ensayo sobre los híbridos vegetales”, presentando la formulación de las tres leyes de la herencia que ahora llevan su nombre.^{1,2,3}

En 1866 el médico inglés John Langdon Hayden Down, director del asilo para retrasados mentales de Eastwood en Surrey, Inglaterra, publicó en el London Hospital Reports, un artículo de tres y media páginas describiendo a un grupo de pacientes con discapacidad intelectual que mostraban características físicas semejantes. Titulado: “Ethnic classification of idiots”, haciendo mención de las características faciales, coordinación neuromuscular anormal, dificultades del lenguaje, así como la asombrosa facilidad que tenían esos pacientes para imitar y su gran sentido del humor.²

Down fué influenciado por el libro de Charles Darwin “El origen de las especies” considerando que la T21, era un retroceso hacia un tipo racial más primitivo. Impresionado por el aspecto oriental de los ojos y, pensó que se parecían a los

mongoles (personas nómadas procedentes de la región central del reino de Mongolia, particularmente los kalmuks), naciendo así el término de mongolismo. La mayor contribución de Down fue el reconocimiento de las características físicas y la descripción de la T21 como una entidad diferente e independiente. Sin embargo nunca estableció científicamente las causas o factores que provocaban esta entidad.⁴

En Edimburgo en 1876, Fraser y Mitchell realizan el primer comunicado científico sobre T21 mencionando la vida corta de los afectados, tendencia a presentar braquicefalia y la influencia del orden de nacimiento. Mitchell la denominó “Idiociacalmuca”.^{2,3,4}

En 1909 Shuttleworth, realizó un estudio de 350 casos, haciendo énfasis en la edad materna durante la gestación como factor de riesgo, concluyendo que el trastorno obedecía a una disminución de la capacidad reproductora, definiendo al paciente como niño no terminado o incompleto.^{3,4}

En 1924 Crooshank, en su libro “The mongol in our mist” argumentaba que la condición de estos pacientes se debía a un atavismo, sugiriendo que descendían de antecesores de raza mongólica y que los signos que mostraban indicaban una regresión hacia el orangután.^{3,4}

No es sino hasta 1932 que Waardenburg, sugirió que la causa probable residía en un reparto anormal de los cromosomas.^{3,4}

Es de primordial importancia referir que en 1956 Tjio y Levan establecieron con seguridad que el número de cromosomas que se encuentra en el ser humano y en condiciones normales es 46.^{1,2}

Lejeune, Gautier y Turpin en 1959 descubrieron que los pacientes con T21 tienen 47 cromosomas, mediante el análisis del cariotipo en fibroblastos cultivados estableciendo así el origen cromosómico. ^{2,3,4}

A mediados de la década de los cincuenta fue posible realizar el diagnóstico prenatal, entre las 14 y 17 semanas de gestación, analizando células de descamación obtenidas mediante la técnica de amniocentesis. ^{1,2}

En 1960 Polani y colaboradores reportaron la translocación como un tipo de anomalía cromosómica de la T21. ^{3,4}

En 1961 Clarke y colaboradores observaron que se podían encontrar en un individuo afectado dos líneas celulares, conociéndose como Mosaicismo de T21. ^{1,2}

En el mismo año, un grupo de científicos, entre los cuales se encontraba un familiar de Langdon Down, decidió cambiar los términos de mongol, mongólico y mongolismo por el de síndrome de Down, ya que los vocablos utilizados en tal forma eran molestos, ofensivos y peyorativos debido a la implicación racial del mismo.

Lejeune recomendó la nominación de síndrome de T21. La última fue referida por Yunis y Hooek, como síndrome de Trisomía G-1 (situación con la que estamos de acuerdo ya que se refiere a la etiología de esta entidad). ^{3,4}

En Abril del 2000 se completó el mapa del cromosoma 21, el cual tiene 127 genes conocidos, 98 por definir y 59 pseudogenes. Estos genes intervienen en el desarrollo del sistema nervioso central, regulan la transcripción del metabolismo oxidativo de las proteínas de unión, destacando la superóxido dismutasa. ¹

Hasta finales del siglo XIX la mortalidad de madres embarazadas mayores de 35 años ascendía a más del 58%, los avances en el control prenatal y los programas

de salud pública, han dado por resultado el que haya un incremento en la supervivencia de los pacientes con esta alteración cromosómica lo que ha hecho que actualmente, sea por mucho considerada como la cromosomopatía mas común del ser humano, afectando a 1 de cada 800 recién nacidos. ^{1,2,3,4}

Hasta la fecha se ha reportado en la literatura la siguiente distribución: T1 “libre” 93-95% (se considera usar el termino “libre” debido a que el termino “regular” de la literatura anglosajona puede crear confusiones en quien recibe la información), translocación G/D, G/G (2%), mosaicismo (3%), isocromosoma de brazos largos del cromosoma 21 (1%), duplicación de la región 21q22 (menos del 1%). ^{5,6}

II. MARCO TEÓRICO

Las malformaciones congénitas afectan a 3 de cada 1000 recién nacidos vivos y algunas están asociadas a alteraciones cromosómicas numéricas ó estructurales involucrando uno o más cromosomas autosómicos, sexuales o ambos. Estas se clasifican de diversas formas, considerando las consecuencias médico sociales: en mayores que serían las que tienen importancia clínica y las menores que en ocasiones solo tienen trascendencia estética además de las variantes comunes. Las alteraciones cromosómicas de número que afectan a los autosomas representan la mayoría de las cromosomopatías, y estas son la causa de la mayor parte de los productos abortados durante el primer trimestre. ^{39,40}

La constitución genética de los seres humanos es de aproximadamente 23,000 genes los cuales se encuentran distribuidos en 46 cromosomas, 44 llamados autosomas (numerados del 1 al 22), agrupados en pares de cromosomas homólogos y un par de cromosomas sexuales, con una constitución diploide. Los cromosomas se pueden visualizar en todas las células que contienen núcleo y están en proceso de división celular, el estudio citogenético o cariotipo, determina la constitución cromosómica de un individuo.¹

La gametogénesis es el proceso necesario para la formación de gametos y tiene como finalidad la formación de óvulos y espermatozoides, con una constitución cromosómica haploide, caracterizada por contener 23 cromosomas cada uno.¹

Durante la división celular se puede presentar un error que altera la disyunción o separación de los cromosomas (no disyunción), distribuyéndose inequitativamente en los gametos provocando la presencia de un cromosoma 21 extra en algunos de ellos (hiperaploidia). Durante la fecundación entre una célula haploide y una hiperhaploide, daría lugar a un cigoto con 47 cromosomas (T21), si el cigoto conserva los 3 cromosomas en las subsecuentes divisiones celulares, se constituiría una T21 “libre” (presente en el 95%). Se debe generalmente a una no disyunción, de la meiosis materna en el 80% de los casos y 20% a no disyunción paterna. La T21 “libre” está relacionada directamente con la edad materna en la mayoría de los casos.^{7,8,9} (Fig. 3)

Figura 3. Cariotipo 47,XY + 21 (masculino con T21 “libre”)

Laboratorio de citogenética del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Mosaicismo. Se refiere a la presencia de dos o más tipos celulares de diferente constitución cromosómica en el mismo individuo, debido a una no disyunción poscigótica. ^{1,5,10}

Translocación Robertsoniana o fusión céntrica. Es la ruptura de los brazos cortos de dos cromosomas acrocéntricos y fusión posterior, originando un solo cromosoma.

En este caso se trata de una translocación no balanceada, ya que el número total de cromosomas es de 46, el cromosoma 21 extra no está libre, si no integrado a otro acrocéntrico que generalmente es el 14 (Figura 3b) pudiendo ser también el 21, en cuyo caso, si la madre es portadora de esta translocación el riesgo real de repetición es del 13 a 15%, en caso de ser el padre se contará con un riesgo del 3 a 5%. Si se tratara de la translocación 21:21 (Figura 3c) el riesgo real es tan alto como 100% de tener hijos con la alteración (en cada embarazo existe 50% de posibilidades de aborto o 50% de tener hijos afectados). No está en relación con la edad materna. ^{1,5,10}

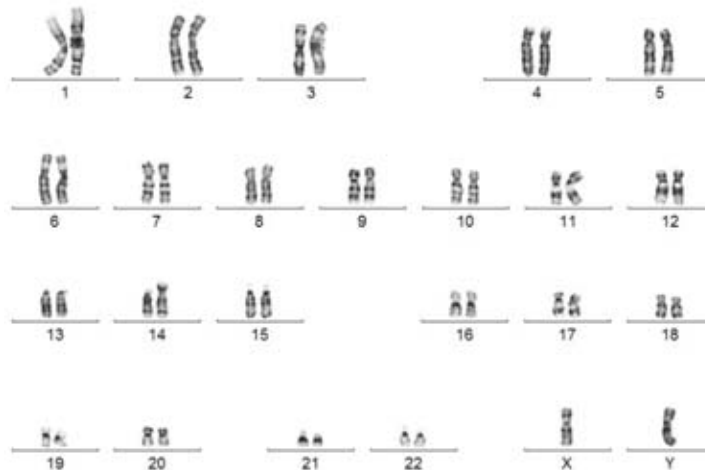


Figura 3b. Cariotipo 46, XXt(14:21)

Laboratorio de citogenética del Hospital Infantil de México Federico Gómez

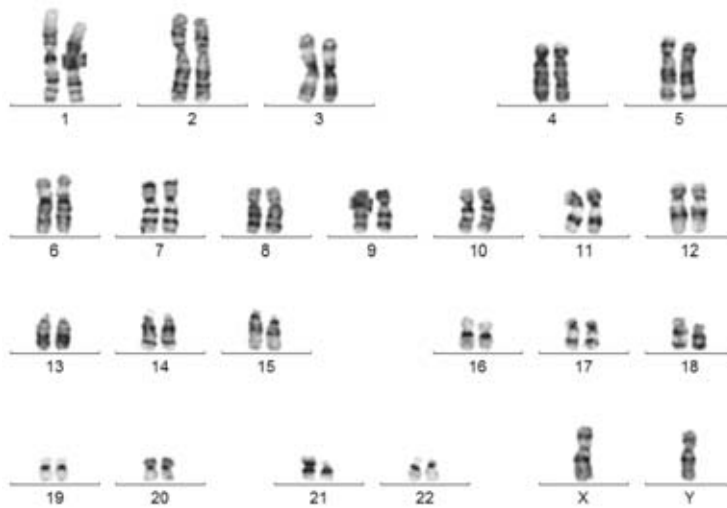


Figura 3c. Cariotipo 46, XXt(21:21)

Laboratorio de citogenética del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Isocromosoma de brazos largos del 21, se debe a la división transversal del centrómero que origina la pérdida de uno de los brazos y la duplicación del otro.^{1,10}

La duplicación de la región 21q22 (“región crítica”), es la anomalía menos frecuente y se caracteriza por tener triplicada la región del cromosoma relacionada con el fenotipo. En estos casos los pacientes presentan 46 cromosomas y ocasionalmente los padres pueden ser portadores sanos.^{1,10}

Se han considerado por lo menos tres factores asociados como: consanguinidad (causa de no disyunción mitótica), edad materna, (tomando como umbral los 35 años) y recientemente se ha podido demostrar una relación positiva con la edad paterna (tomando como umbral los 45 años).^{7,8,9,11, 24}

Cuando existe una cromosopatía, se rompe la homeostasis y pueden existir malformaciones a cualquier nivel, al paso del tiempo se tiene el conocimiento de que el fenotipo tiene relación con las diferentes regiones del cromosoma 21 (Fig.4).¹²

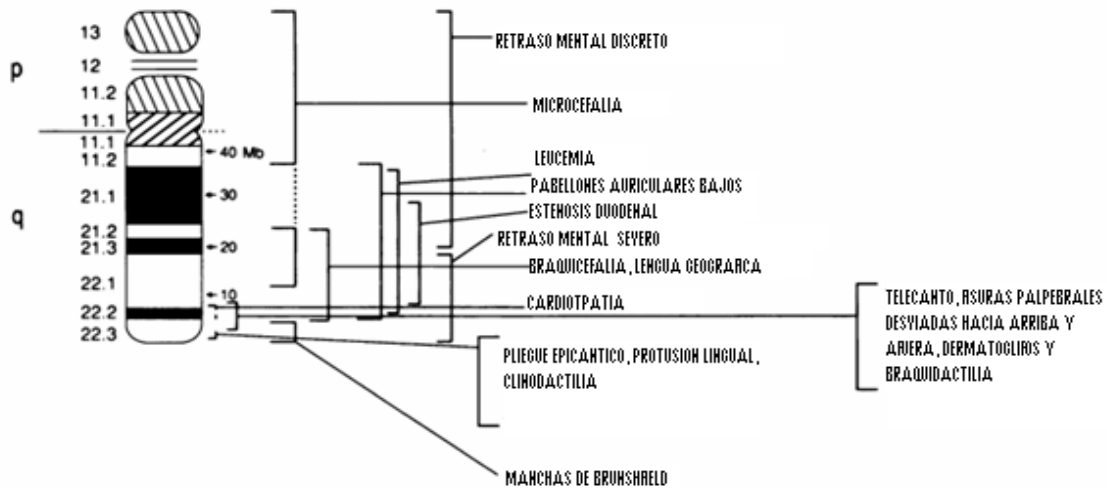


Figura 4. Modificada de Korenberg JR (1991) Down syndrome phenotypic mapping. In: Epstein CJ (ed) Morphogenesis and Down syndrome. Wiley-Liss, New York. ¹²

La consecuencia de la existencia de tres copias de cromosoma 21, es la sobreexpresión de los genes que están situados en el mismo, responsables de las características fenotípicas. Los rasgos físicos se producen por la presencia de material extra de parte del cromosoma 21, concretamente en la zona q22.2-q22.3, aunque el retraso mental se produce por exceso de todo el cromosoma (fig 4).¹²

En este síndrome, un número anormal de genes, provoca una alteración del funcionamiento celular, hay que recordar que los genes están localizados en el núcleo de las células, que finalmente son los que regulan o dirigen la síntesis de las proteínas, las cuales cumplirán una determinada función, y si esta función se encuentra alterada, la proteína será sintetizada defectuosamente. Algunos genes se expresan en unas células concretas y en unas etapas circunscritas de la vida; otros genes se expresan en todas las células y de forma permanente.^{1,10}

Como ya fue referido, en la T21 hay un riesgo incrementado de presentación de malformaciones congénitas en general, tales como defectos cardiacos, perdida de la audición, malformaciones digestivas, oculares, alteraciones de la función

tiroidea y hemato-oncológicas. De acuerdo a lo expuesto previamente hemos iniciado el estudio para valorar la asociación existente entre los diferentes cariotipos y el fenotipo.

FENOTIPO.

La T21 debería idealmente ser diagnosticada al nacimiento, aunque ninguna de las características está presente en el 100% de los individuos, con excepción de la deficiencia mental y la hipotonía generalizada. Existe una importante variabilidad fenotípica, aunque existen características “clásicas”, que son patognomónicas de esta entidad.¹³

Los niños con T21 tendrán alguna similitud física con sus padres biológicos, de quienes recibe sus genes, a la vez que tendrán rasgos comunes con otros niños con T21 que al igual que ellos tienen el mismo material genético extra.

Algunas características físicas de la T21 evolucionan con el paso del tiempo, así, es posible también observar que algunas características no cambian, como la línea transversa única en las palmas de las manos, siempre se mantiene presente, mientras que los pliegues epicánticos o el abundante tejido del cuello disminuye a medida que el niño crece. Otros signos, en cambio, se manifiestan al avanzar la edad, como la lengua geográfica.^{1,10,13}

El diagnóstico clínico se basa en la combinación del fenotipo característico con el retraso mental, pero siempre es indispensable su confirmación mediante el análisis cromosómico, como ya se ha comentado anteriormente.

Es por esta razón que en la actualidad es imprescindible una descripción detallada del fenotipo para realizar un diagnóstico certero con el objeto de prevenir las complicaciones a las que en determinado momento se pueda enfrentar el paciente con este diagnóstico.

Se hace referencia al fenotipo en la etapa del recién nacido: las manifestaciones son hipotonía 80%, reflejo de Moro disminuido 85%, hiperextensibilidad articular 80%, piel redundante en la nuca 80%, perfil facial plano 90%, fisuras oblicuas superiores 80%, Pabellones auriculares dismórficos 60%, displasia de pelvis 70% y línea transversa palmar única 45%.^{1,14,25, 30,34}

Alteraciones craneofaciales.

Existen diferentes trastornos del crecimiento del esqueleto, especialmente del cráneo, apreciándose un occipucio y puente nasal aplanados, causantes de la microbraquicefalia y de facies característica, además de epicanto interno, fisuras palpebrales desviadas hacia arriba y afuera, pabellones auriculares dismórficos. La hipoplasia mandibular y la pequeñez de la cavidad oral provocan una lengua en protrusión que puede dificultar la respiración.^{2,6,10}

Sistema Nervioso.

Existen alteraciones estructurales y funcionales en el Sistema Nervioso Central de los individuos con T21. Así, se pueden encontrar: retraso del desarrollo, trastornos de la maduración del SNC, disgenesia cortical, disminución del número de neuronas y anomalías en las sinapsis.^{1,3,25}

El peso del cerebro de los individuos maduros normales es habitualmente mayor que en los individuos con T21. El perímetro craneal de los individuos maduros normales es de 50-60 cm, mientras que en el T21 es de 46-52 cm. También se ha descrito un tamaño pequeño del cerebelo y del tallo cerebral. El 20% de casos con T21 presentan un número de neuronas por milímetro cúbico dentro de límites normales, en el 80% restante se observó una disminución del 30-50% de la densidad neuronal. El retraso psicomotor que presentan estos niños en estudios psicométricos se ha encontrado un C.I. entre 45 a 65 con una variabilidad de menos de 20 a un 70-75, aunque podemos comentar que tienen una personalidad afectuosa, sociable, adaptables, y aunque pueden ser tercos, son sensibles al rechazo y al condicionamiento afectivo.^{1,25,33}

Ojos.

Como ya se ha referido, existe una inclinación lateral hacia arriba de los ojos, con un pliegue epicántico que difiere de los grupos étnicos asiáticos por estar limitado al ángulo interno, en lugar de incluir la mayor parte del párpado superior. Son frecuentes las manchas de Brushfield. Puede existir estrabismo y una mayor frecuencia de miopía. La distancia interpupilar está aumentada, definiendo un hipertelorismo. También puede existir nistagmus, astigmatismo, hipermetropía y un número importante de casos pueden presentar cataratas, queratocono y glaucoma.^{3, 27, 28}

Nariz.

Se encuentra una nariz pequeña con aplanamiento del puente nasal y tendencia a ser antevertida.^{1,3,28}

Oídos.

El oído externo suele ser pequeño, puede tener implantación baja, ser corto y con cabalgamiento del hélix, el diámetro del meato auditivo externo es inferior a lo normal, lo cual dificulta la inspección timpánica.

El oído medio presenta una incidencia superior de otitis media, relacionada al mayor número de infecciones de vías aéreas superiores, así como posibles malformaciones de los huesecillos.

En cuanto al oído interno, cabe subrayar que las espirales cocleares son más cortas y los sistemas vestibulares, válvula utriculoendolinfática pueden estar malformados. Todo esto ocasionando un incremento en la pérdida de la audición.^{10,}

Cavidad oral.

La boca es pequeña, con el paladar arqueado y estrecho, y la mandíbula poco desarrollada. Los labios están engrosados, evertidos y agrietados. La lengua es normal al nacer, pero al crecer aparece una hipertrofia de las papilas y hacia los 4-5 años se hacen evidentes las fisuras linguales.

La lengua parece grande debido al tamaño relativamente reducido de la cavidad bucal, junto con hipoplasia mandibular y la estrechez del paladar. El aspecto frecuente de las personas con T21 es con la boca abierta y la lengua fuera.^{3,30}

Dientes.

Los dientes muestran un retraso en la erupción, pueden observarse ausencias congénitas o fusiones. También pueden mostrar anomalías en la forma, mal alineados y maloclusión. Existe una incidencia mayor de periodontitis que de caries.^{32, 33, 37, 38}

Cuello.

El cuello suele ser corto y ancho, pudiendo presentar pterigium colli.^{1,33,35}

Trastorno Tiroideo.

En la T21 se puede encontrar a cualquier edad alteraciones tiroideas. Las afecciones que con más frecuencia se encuentran son: hipotiroidismo congénito primario persistente, disfunción tiroidea compensada (TSH elevada con niveles de T4 normal) de origen desconocido. El hipertiroidismo es más raro, aunque también puede existir.^{35,36}

Tórax.

La caja torácica característica es "en tonel", en algunos casos con anomalías o ausencia completa de la 12ª costilla. Puede observarse pectum excavatum o carinatum, aunque sin repercusión patológica.^{32,33}

Cardiopatías congénitas

Comprenden la malformación mayor mas frecuente, alcanzando del 50 al 75%, según la literatura y la experiencia de nuestra institución de este porcentaje un 40% concierne al defecto tipo canal A-V, siendo seguida por PCA y Tetralogía de Fallot .¹² Sin embargo en nuestro medio se reporta en primer lugar PCA siendo seguida de canal A-V, CIV, CIA y Tetralogía de Fallot ^{15,16,17,18,19,20}

Abdomen.

Suele ser prominente a causa de la hipotonía de los músculos de la pared abdominal en los niños pequeños. También, se puede encontrar diástasis de los rectos así como hernia umbilical. ^{33,35}

Sistema Gastrointestinal.

Las malformaciones gastrointestinales son más frecuentes en este grupo de población, además son la tercera causa de muerte después de las cardiopatías congénitas e infecciones. Pueden llegar a coexistir varias malformaciones gastrointestinales a la vez. En el tracto superior, las alteraciones más frecuentes son obstrucciones duodenales, ya sea por atresia congénita, estenosis de tipo intrínseco o extrínseco como páncreas anular o malrotación intestinal. Hay que tenerlo presente en caso de vómito crónico.

Tracto inferior: existen dos principales malformaciones asociadas, la enfermedad de Hirschsprung (megacolon agangliónico en el 2%) y atresia duodenal (2 al 15%), seguidas por estenosis congénita del recto y malformación anorrectal sin fistula. Deben de sospecharse ante la aparición de constipación de difícil manejo médico.

^{1,2,33,35}

Sistema músculo esquelético.

Hasta en un 55% presentan el quinto dedo corto (braquidactilia) e incurvado hacia adentro (clinodactilia).

Cuando la braquiclinodactilia es importante, va acompañada de un solo surco palmar (pliegue transverso, mal llamado pliegue simiano).

No está presente en todos los individuos con T21 y puede observarse también en personas sanas.

Los pies, cortos y anchos también, suelen presentar una hendidura entre el primer y segundo dedos, con un espacio amplio entre ellos. Es importante tener en cuenta estas características para recomendar un calzado correcto, especialmente en caso de práctica deportiva.

Los problemas de las caderas (pelvis) son debidos tanto a la forma de los huesos como a la laxitud cápsulo-ligamentosa. Debido a estas alteraciones, es más frecuente encontrar dislocación de cadera en adolescentes y adultos con T21.

En la columna vertebral, es muy importante el valorar la articulación atlanto axoidea ya que aunque no haya signos clínicos de inestabilidad, esta se puede encontrar con un estudio radiológico.¹⁰ La escoliosis y la hiperlordosis son las entidades más frecuentes, pero tienden a ser leves y rara vez requieren de intervención quirúrgica.^{1,2,33,35.}

Desarrollo genital.

El desarrollo de los caracteres sexuales secundarios previos a la pubertad siguen un orden normal, a excepción del vello púbico y axilar, que es más tardío.

La menstruación es normal con ciclos regulares, aunque en algunos casos se ha observado hipoplasia ovárica.

La fertilidad en los varones es difícil, ya que hay micropene, criptorquidia y escroto hipoplásico.^{33, 34}

Piel.

Es laxa y blanda, pero si existe hipotiroidismo, la piel será reseca y rugosa, al tiempo que el pelo es áspero, escaso y seco.^{33,34}

Enfermedades hematológicas.

Existe una asociación entre T21 y leucemia, en la literatura internacional particularmente la anglosajona, se encuentra al tipo mielóide, sin embargo en nuestro medio es más frecuente la de tipo Linfoblástico.^{21,22} Además, en población con T21, la tolerancia a los medicamentos antineoplásicos es baja, por tanto las pautas de tratamiento se hacen más difíciles.^{10,21,22}

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se ha descrito si en la población de los pacientes con diagnóstico de Trisomía 21 del Hospital Infantil de México Federico Gómez, existe alguna asociación entre los rasgos fenotípicos y los diferentes cariotipos, lo que pudiera contribuir a la realización de un diagnóstico temprano y prevención de secuelas o complicaciones oportunamente.

IV. JUSTIFICACIÓN

No existe en la actualidad algún estudio que describa la asociación fenotípica y cariotipo a nivel de nuestro país. Consideramos que el ofrecer un mayor conocimiento de esta asociación, podrá permitir la sospecha oportuna de algunos padecimientos asociados a fin de instituir un manejo preventivo y así mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Se espera lograr un mejor entendimiento del panorama clínico presentado por el paciente recientemente diagnosticado en nuestro medio.

Este estudio nos permitió generar la primera base de datos electrónica de pacientes con Trisomía 21 para el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en apoyo al servicio de Genética, para ayuda de nuevos estudios.

V. OBJETIVOS GENERALES

Describir si existe alguna asociación entre el fenotipo y cariotipo en una muestra de pacientes atendidos en el departamento de Genética del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo de estudio.

VI. HIPÓTESIS

Existe asociación entre el fenotipo y cariotipo de los pacientes portadores de Trisomía 21 que acuden a solicitar consulta en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

VII. MÉTODO

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de T21 que acudieron a la consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez analizando las características fenotípicas, describiendo enfermedades y malformaciones acompañantes, las cuales fueron asociadas a los hallazgos del estudio cromosómico.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: pacientes de cualquier edad con diagnóstico de T 21.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Se excluyeron aquellos expedientes incompletos, pacientes en los que hubo duda en el diagnóstico y aquellos quienes no contaban con estudio cromosómico.

VIII. DISEÑO

Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo y analítico cuya fuente de obtención de datos fue la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de T21 que asistieron a la consulta externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo comprendido de Enero del 2001 a Enero del 2006.

IX. DEFINICIÓN DE VARIABLES

- Fenotipo: característica detectable de un organismo (ya sea estructural, bioquímico, fisiológico ó conductual), determinado por una interacción entre sus genes y el medio.
- Puente nasal ancho: rasgo facial donde aparece aplanamiento de la base de la nariz.
- Epicanto: repliegue cutáneo que cubre el ángulo interno de los ojos, con inclinación lateral levantada.
- Catarata: opacificación del cristalino.
- Oídos displásicos: llamamos así a la presencia de pabellones auriculares pequeños, con implantación baja y dismorficos.
- Macroglosia: condición en donde la lengua en reposo protruye más allá del reborde alveolar.
- Cuello corto: disminución de la distancia de la región que une a la cabeza con el tórax, puede o no encontrarse ensanchado o con pliegue cutáneo lateral.
- Criptorquidia: ausencia testicular, uni o bilateral, en bolsa escrotal y/o canal inguinal.
- Línea transversa: presencia de un solo pliegue que se extiende a través de la palma de la mano.

- Diástasis de rectos: separación entre los lados derecho e izquierdo del músculo recto del abdomen, que le confiere una mayor relajación.
- Hernia umbilical: masa o “bulto” que sobresale a través de la cicatriz umbilical, por donde pudiera pasar contenido abdominal.
- Cardiopatía: cualquier enfermedad propia de las estructuras del corazón.
- Leucemia: grupo heterogéneo de padecimientos caracterizados por la proliferación clonal maligna de precursores hematopoyéticos que reemplazan a las células normales de la médula ósea.
- Hipotiroidismo: Síndrome presentado como consecuencia de una disminución en la actividad biológica tisular de las hormonas tiroideas.
- Malformación gastrointestinal: deformidad o alteración de algún segmento del tracto digestivo, tanto del tracto superior (obstrucciones duodenales), como del inferior (enfermedad de Hirschsprung, atresia duodenal, estenosis congénita del recto y malformación anorrectal).

X. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó la captura de los datos mencionados en el paquete estadístico SPSS versión 13.0 más un análisis exploratorio de los datos a través de frecuencias de resumen y medidas de tendencia central, se empleó estadística descriptiva para la presentación de los datos.

Se buscaron asociaciones entre las distintas variables fenotípicas y la variable cariotipo.

Analizamos una serie de características clínicas principales (retraso mental, cardiopatía, hipotiroidismo, etc.), y morfológicas (braquicefalia, macroglosia, epicanto, pliegue transversal, etc.), que fueron evaluados en un examen comparativo con los resultados del cariotipo.

XI. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 70 pacientes pediátricos con diagnóstico de T21 durante el periodo del estudio, las características demográficas se muestran en la Tabla 1, donde llamó la atención el predominio del sexo femenino en la muestra, aunque sin diferencia significativa. Además más de que la mitad de los niños, contaban con algún grado de desnutrición (valor de $p =$ no significativo). Observamos además que la edad paterna se encuentra con promedio más alto que el de la materna, pero sin diferencia estadística. (Tabla 1)

En relación a la fórmula cromosómica T21 “libre”, predominó hasta en un 94.3% de los casos, siguiendo en orden de frecuencia la translocación y el mosaicismo como se muestra en la tabla 1.

Las características fenotípicas más frecuentes en nuestros pacientes se muestran en la Tabla 2, en donde comparamos nuestros hallazgos con otros estudios reportados en la literatura médica.

Se realizó un análisis a fin de establecer la asociación de las distintas características fenotípicas con el tipo de fórmula cromosómica sin encontrar ninguna asociación entre ambos, con excepción de la atresia intestinal que estuvo asociada a una translocación G/G con diferencia estadísticamente significativa ($p = .000$).

XII. DISCUSIÓN

El presente estudio nos muestra datos relevantes en el sentido de que se encontró un predominio del sexo femenino (58.6%), en relación al masculino (41.4%), esto difiere de la literatura internacional, en que el sexo masculino es el predominante^{33,42}

Al igual que en varios estudios reportados en la literatura se hace mención de la relación en cuanto al detrimento nutricional en el paciente portador de T21, generalmente asociado a las malformaciones congénitas que presentan, especialmente las cardiopatías complejas y las de tubo digestivo^{33,41}, por lo que desde el punto de vista pediátrico hay que hacer énfasis en su prevención, ya que en más de la mitad de nuestros pacientes ésta se encontró presente: de primer grado 30%, segundo 35.7% y tercero en un 11.4%. Considerada como una condición de primordial importancia en el manejo integral del paciente con esta cromosomopatía.

A diferencia de lo reportado en la literatura en relación a la edad materna avanzada como factor de riesgo predominante en la aparición de la T21, en la muestra estudiada la edad paterna fue más alta, aunque sin diferencia significativa, respecto a esto último, aunque desde los años cincuenta se propuso la frecuente asociación de edad paterna avanzada con mutaciones autosómicas dominantes²⁴, también se ha demostrado la asociación de la edad paterna avanzada con esta cromosomopatía.⁴³

Una limitación del presente estudio, pudiera considerarse el tamaño de la muestra, y por lo tanto de los resultados; en donde la fórmula cromosómica de T21 “libre” fue la predominante, así como la baja frecuencia en la proporción de pacientes portadores de translocación o de mosaicismo, no encontrándose isocromosoma ni duplicación de la “región crítica”, lo cual puede sesgar nuestros resultados.

Es importante mencionar que la fórmula cromosómica T21 “libre” que es la que predomina en los pacientes que acuden al departamento de genética de nuestra Institución, concuerda con lo reportado en la literatura.³³

Llamó nuestra atención la ausencia de asociación entre las características fenotípicas y los hallazgos del cariotipo de los pacientes estudiados, sin embargo, en relación a la presencia de atresia intestinal, esta solo se encontró asociada fuertemente con la presencia de translocación G/G (en un caso t (21:21) y en otro t (21:22)), es un hallazgo interesante en nuestro medio debido a la falta de estudios previos que demuestren alguna asociación fenotipo cariotipo.

Sin embargo, insistimos, aún cuando nuestra muestra es pequeña, la consideramos apropiada, pero en un futuro incluir un tamaño de muestra mayor pudiera demostrar la presencia de alguna(s) otra(s) asociación(es) fenotípica(s) en pacientes afectados de T21 que pudiera ser considerada como factor predictivo de los hallazgos encontrados en el estudio cromosómico.

Respecto a las características fenotípicas, se hizo la comparación con las encontradas en la literatura internacional (LI) y en nuestro medio (NM) (Tabla 2) En ojos, el epicanto interno se observó en el 88.5% contra los reportes de LI del 48%, la catarata se encontró en el 7.1% comparado con LI del 15% y del 4% NM. La presencia de cardiopatía se encontró en el 80% de los casos comparado con revisiones clásicas en donde se reporta en 40%, de particular importancia es el resaltar estudios realizados en NM en dos instituciones de tercer nivel de atención, en donde se encuentra en el 75.4% y el 50.2% de los casos, esto puede estar en relación a que en ambas instituciones se cuenta con servicio de cirugía cardiovascular. El hipotiroidismo se encontró en el 32.8% de nuestros niños, comparado con LI del 15%; también en NM se ha encontrado del 6.7% al 17.4%, hay que hacer énfasis en que al igual que a todos los recién nacidos vivos, hay que efectuarles a todos tamiz metabólico sin excepción.

La atresia intestinal se encontró en el 5.7% de los casos comparado con el de LI del 12% y en NM del 7.9% es de particular interés el hecho de la asociación de esta malformación digestiva con la fórmula cromosómica de translocación G/G.

Todos los pacientes con diagnóstico de T21 de nuestro hospital son valorados multidisciplinariamente, queremos enfatizar que cada caso es muy particular e individual y que a todos les son realizados los estudios clínicos y paraclínicos necesarios, por los departamentos de Pediatría General, Genética, Cardiología, Cirugía, Gastroenterología, Nutrición, Oftalmología, Otorrinolaringología, Audiología y Rehabilitación; además a todos se les impartió Consejo Genético.

XIII. ANEXOS

**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS AL INGRESO DE 70
PACIENTES CON TRISOMÍA 21**

| CARACTERÍSTICAS | | p |
|--------------------------|-----------------------|----------|
| SEXO DEL PACIENTE | | |
| M:F n(%) | 29 (41.4) : 41 (58.6) | .151 |
| ESTADO NUTRICIO | | |
| EUTROFICO n(%) | 16(22.9) | .027 |
| DESNUTRIDO n(%) | 54(78.1) | |
| EDAD DE PADRES | | |
| MATERNA (x ± DS) | 29.9 ± 7.94 | .747 |
| PATERNA (x ± DS) | 31.3 ± 8.25 | |
| CARIOTIPO | | |
| T21 "LIBRE" n(%) | 66 (94.3) | .000 |
| TRANSLOCACION n(%) | 2 (2.9) | |
| MOSAICO n(%) | 2(2.9) | |

M: F masculino: femenino, n número de pacientes, x media, DS desviación estándar, P= < 0.05

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS MAS FRECUENTES EN PACIENTES CON TRISOMÍA 21 Y SU COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS.

| CARACTERISTICAS FENOTÍPICAS | n (%) | Dr R. J. Gorlin ³³ | Dra M.T. Burguete ²⁰ | Dra S. Plascencia ³⁵ |
|-----------------------------|----------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Epicanto | 62(88.5) | (48) | | |
| Catarata | 5(7.1) | (15) | (4) | |
| Puente nasal ancho | 58(82.8) | (61) | | |
| Oídos displásicos | 57(81.4) | (53) | | |
| Macroglosia | 59(84.2) | (43) | | |
| Cuello corto | 58(82.8) | (53) | | |
| Diástasis de rectos | 47(67.1) | (82) | | |
| Hernia umbilical | 37(52.8) | (5) | | (62) |
| Criptorquídea | 10(14.2) | (21) | | |
| Línea transversa | 57(81.4) | (52) | | |
| Cardiopatía | 56(80) | (40) | (75.4) | (50.2) |
| Hipotiroidismo | 23(32.8) | (15) | (17.4) | (6.7) |
| Leucemia | 0 | (<1) | | |
| Atresia intestinal | 4(5.7) | (12) | (7.9) | |

n. número de muestra.

XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Secretaría de salud. Centro nacional de equidad de género y salud reproductiva “Lineamiento técnico: atención integral de la persona con Síndrome de Down”. ISSN 970-721-403-1 Primer edición abril del 2007.
2. Revista ADM 2000;LVII(5):193-199. “Reseña histórica del Síndrome de Down” CD Patricia M López Morales y cols.
3. Clemens E. Benda M.D. “The child whit mongolism (Congenital Acromicria)”. London 1960 by Grune and Stratton. Second edition.
4. CD Patricia M López Morales, CD Rubén López Pérez, MO Gustavo Parés Vidrio MPH S Aida Borges Yáñez, Mtra. y Leticia Valdespino Echaury “Reseña Histórica del Síndrome de Down” Revista ADM 2000;LVII(5):193-9.
5. Dr Rafael b Prudencio “Síndrome de Down y malformación cardiaca multiple.” Rev. Inst. Med SUCRE 123 (63-66) 2006
6. M. Cruz, J. Bosch. “Atlas de síndromes pediátricos” ESPAXS S.A. 2003 Barcelona. P 102-03.
7. Neil E. Lamb, Kai Yu, John Shaffer, Eleanor Feingold, and Stephanie L. Sherman “Association between Maternal Age and Meiotic Recombination for Trisomy 21” Am. J. Hum. Genet. 76:91–99, 2005.
8. Torfs CP, Christianson RE. “Maternal risk factors and major associated defects in infants with Down syndrome”. Epidemiology 1999;10:264–70.
9. Suttur S Malini and Nallur B Ramachandra “Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome” Genetics 2006, 7:4 doi:10.1186/1471-2350-7-4.
10. David L. Rimoín MD. J. Michael Connor MD, Reed E. Pyeritz MD, Bruce R. Korf MD. “Emery and Rimoín’s Principles and Practice of Medical Genetics” 4a edición. Churchill Livingstone. 1132-1152.
11. Human Reproduction “Paternal age and congenital malformations” Vol.20, No.11 pp. 3173–3177, 2005, Advance Access publication July 8, 2005.
12. Charles J. Epstein,* Julie R. Korenberg, Goran Anneren, Stylianos E. Antonarakis, II “Protocols to Establish Genotype-Phenotype Correlations In Down Syndrome” Am. J. Hum. Genet. 49:207-235, 1991.

13. D. Hindley, S Medakkar "Diagnosis of Down's syndrome in neonates" Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87:F220–F221.
14. Garrod, AE. "The association of cardiac malformations with others congenital defects". St Bart Hosp Rep 30, 53. 1894.
15. Dr Carlos Valdéz Vargas, Dra Lydia Rodríguez. "Síndrome de Down y cardiopatía asociada". Tesis de Postgrado en pediatría. México D.F. Febrero de 1982.
16. Jesús de Rubens Figueroa, Blanca del Pozzo Magaña, José L. Pablos Hach, Claudia Calderón Jiménez y Rocío Castrejón Urbín "Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down" Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F. México. Rev Esp Cardiol 2003;56(9):894-9.
17. Claudia Calderón Jiménez, and Rocío Castrejón Urbina. "Heart Malformations in Children With Down Syndrome" 95 Rev Esp Cardiol 2003;56(9):894-9.
18. N R Bromham, J M Woodhouse, M Cregg, E Webb, W I Fraser "Heart defects and ocular anomalies in children with Down's syndrome" Br J Ophthalmol 2002;86:1367–1368.
19. Ceballos Puentes Glicerio "Fenotipo Down y fenotipo cardiovascular". Hospital Docente Universitario, Cardiocentro William Soler. Ciudad de La Habana, Cuba. 2005.
20. Dra María Teresa Burguete Cabañas, Dra Claudia Gutierrez Camacho, Dra Yolanda Naranjo López. "Malformaciones congénitas mas frecuentes en pacientes con Síndrome de Down que acuden al Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez, revisión de 5 años" México D.F. Agosto del 2005.
21. Dra Mariana Sánchez Cuevas, Dra Aurora Medina Sanson. "Síndrome de Down y Leucemias agudas. Experiencia en el Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez 1992-2002" México D:F: Septiembre del 2003.
22. Akiyama and J Okamura, S Kojima, T Matsuyama, T Sato, K Horibe, S Konishi, M Tsuchida, Y Hayashi, H Kigasawa "Down's syndrome and acute leukemia in children". From www.bloodjournal.org by on July 3, 2008. 1990 76: 2348-2353.
23. Rur Merino Villanueva, Penin Anton, "Síndrome de Down: una perspectiva nueva" vol.37, No 350, 2007, Ped., Ext.

24. Dra Mónica Ritter. "Riesgo de defectos congénitos en los extremos de la edad reproductiva". Rev. Hos. Mat. Inf. Ramón Sardá. 2005. 24 (1).
25. D Hindley, S Medakkar "Diagnosis of Down's syndrome in neonates" Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002;87:F220–F221.
26. Ann Gath FRCPsych DCH Down's syndrome Journal of the Royal Society of Medicine Volume 87 May 1994.
27. BY Edward A. Jaeger, Md "Ocular Findings In Down's Syndrome" Historical Background, TR. AM. OPHTH. SOC. Vol. LXXCVIII, 1980.
28. Dra Narlly del Carmen Ruiz Quintero, Dra Cristina Villanueva Mendoza. "Catarata en pacientes con Trisomía 21". Rev. Mex. Oftalmol; Julio-Agosto 2006, 80(4); 180-4.
29. Committee on Genetics. "Health Supervision for Children With Down Syndrome" Pediatrics 2001;107;442-449.
30. Ramiro Rincón, José L. Ramírez, Gonzalo Vázquez, Bel Díaz, Fabiola Quintero. "Medidas corporales y craneofaciales para definir criterios de variación fenotípica en el síndrome de Down". Iatreia. Vol.13. No.3. Septiembre del 2000.
31. Tanteles GA. "Classification and etiology of birth defects". Padeiatrics and Child Healt. 2007. 17:6; 233-243.
32. Kenneth Lyons Jones, MD. "Recognizable Patterns of Human Malformation". WB. Saunders Company. 5th edition.
33. Robert J. Gorlin, D.D.S., M. Michael Cohen Jr.M.D., Raoul C.M. Hennekam M.D. "Syndromes of the head and neck". Oxford University Press, 4th edition, 2001.
34. Hall, B. "mongolism in newborn infants". Clin. Pediatr. (Phila.), 5:4, 1996.
35. Dra Sandra Plascencia. Dra. Nora Urraca, Dr. Marco A. Urbina, Dra Gabriela Palacios, Dra Marcela Vela y Dra Alessandra Carnevale. "Manifestaciones clínicas mas frecuentes en niños y adolescentes con Síndrome de Down" Act. Ped. Mex. 2005; 26(6). 308-12.
36. Dra. Mariflor José Martínez Mendoza, Dra Ninel Coyote estrada, Dr Luis Miguel Dorantes Alvarez, Dr Victor Linares Salas. "Frecuencia de disfunción Tiroidea en pacientes pediátricos con Síndrome de Down" México D.F. Septiembre del 2002.

37. Ana Cristina Amaral Loureiro, Fernando Oliveira Costa and José Eustáquio da Costa. "The impact of periodontal disease on the quality of life of individuals with Down syndrome". Volume 12 • Issue 1 • July 2007.
38. M.M.Cohen, F.J.Blitzer, M. G. Arvystas, And R. H. Bonneau. "Abnormalities of the Permanent Dentition in Trisomy G". J Dent Res November-December 1970.
39. John RK Savage, MRC Radiation and Genome Stability Unit, Harwell, Didcot, UK. "Chromosome Rearrangements" ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES / & 2001 Nature Publishing Group / www.els.net 1.
40. Charleen M Moore, Robert G Best. "Chromosomal Genetic Disease: Structural Aberrations". Encyclopedia Of Life Sciences / & 2001 Nature Publishing Group / www.els.net 3.
41. Scott D. Krugman, M.D., Franklin Square Hospital Center, Baltimore, Maryland, Howard Dubowitz, M.D., M.S., University Of Maryland School Of Medicine, Baltimore, Maryland "Failure To Thrive". September 1, 2003 / Volume 68, Number 5.
42. Harold Chen, MD, MS, FAAP, FACMG, Professor, Department of Pediatrics, Chief, Genetic Laboratory Services, Louisiana State University Medical Center. "Down Syndrome"
43. Jin Liang Zhu¹, Kreesten M.Madsen¹, Mogens Vestergaard², Anne V.Olesen², Olga Basso and Jørn Olsen Paternal age and congenital malformations Human Reproduction Vol.20, No.11 pp. 3173–3177, 2005