



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

Título

Revisión de pacientes con trisomía 21 del
servicio de genética del Hospital General de
México de 1986 a 2010.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO
P R E S E N T A
GIAMMATTEO LUCILA

ASESORA:

M. EN C. ALICIA BEATRIZ CERVANTES PEREDO

Cuautitlán Izcalli, Edo. de Mex. 2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

*Este trabajo fue realizado en el Servicio de Genética
del Hospital General de México O.D.*

Agradecimientos

Antes que nada quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México, por la oportunidad que me brindó de estudiar allí. Creo que a veces no valoramos la calidad de las clases y la dedicación de los maestros, porque gracias a todo lo que aprendí hoy soy una mejor profesionista.

A la M. en C. Alicia Cervantes Peredo, por haber confiado en mí esta labor y por haber dedicado su tiempo a la revisión de esta tesis. Porque me abrió las puertas del Servicio de Genética, y porque reforcé todos los conocimientos que aprendí en mis cursos.

A la Dra. Gilda Flores, porque con sus clases abrió un mundo nuevo para mí, y que de no haber sido así creo que no hubiese elegido el camino que tomé. Porque desinteresadamente me ha ayudado a lo largo de este camino, por sus consejos y el apoyo que me ha brindado.

A las Profesoras Maritere, Rosalba y a la Dra. Sandra: sus clases han sido de lo mejor en este camino. Hicieron que disfrutara cada momento en el laboratorio, y que me maravillara de cada cosa que fui aprendiendo.

A mis padres, que siempre han confiado en mi capacidad y me han ayudado a crecer como persona, alentándome a ser mejor cada día. Gracias por darme todo lo que ha estado a su alcance y por aguantarme en todas mis locuras en estos años de estudio. Porque en mis confusiones siempre me han aconsejado y me ayudaron a terminar esta etapa.

A mis amigas Jacque, Luz y Guada por el lavado de cerebro y convencerme de tomar el paquete de Genética. Siempre están ahí cuando las necesito y han hecho que este camino sea más fácil y llevadero. Porque sin ustedes no hubiese sido lo mismo!

A mi familia, que aunque lejos siempre ha estado conmigo. A mi prima que ha sido mi modelo a seguir.

Al amor de mi existencia, gracias por ser siempre mi consuelo. Porque en los momentos más difíciles eres mi mejor consejero. Gracias por ayudarme y entenderme en esos momentos que ni yo lo logro. Sin ti no sería ni la mitad de lo que soy hoy. El haber llegado hasta aquí fue muy difícil para mí pero tú haces que todo sea más fácil. Te amo.

Índice

Capítulo I: Introducción

1.1 Aspectos Generales	9
1.2 Historia del Síndrome de Down (SD)	10
1.3 Factores que influyen en el SD	12
1.3.1 Edad materna	12
1.3.2 Edad Paterna	15
1.4 Frecuencia del SD	15
1.4.1 Mundial	15
1.4.2 En México	15

Capítulo II: El paciente con SD

2.1 Características fenotípicas	17
2.1.1 Cuadro diagnóstico de Jackson y Hall	19
2.2 El cromosoma 21	20
2.3 Métodos de diagnóstico	23
2.4 Variaciones citogenéticas	25
2.4.1 Trisomía regular o libre	25
2.4.2 Translocaciones Robertsonianas	27
2.4.3 Mosaicismo	29
2.4.4 Isocromosomas	29
2.4.5 Duplicaciones	30

Capítulo III: Estudio estadístico y citogenético de los pacientes con Síndrome de Down en el Hospital General de México.

3.1 Objetivo e Hipótesis	31
3.2 Diagnóstico	32
3.3 Material y métodos	33

Capítulo IV: Resultados y discusión	
4.1 Resultados	36
4.2 Discusión	57
Capítulo V: Conclusiones	
5. Conclusiones	62
Referencias	63

Índice de figuras

Fig 1. Cuadro pintado por Sir Joshua Reynolds en 1773 que muestra una de Las niñas con algunos rasgos fenotípicos compatibles con SD.	11
Fig 2. Paciente del HGM con SD en donde se pueden percibir algunas características fenotípicas anteriormente mencionadas.	18
Fig 3. Diferencia entre la mano de un niño sin padecimiento y otro con SD	18
Fig 4. Ideograma del cromosoma 21 indicando las regiones que lo componen	22
Fig 5. Cariotipo de un paciente con SD (47,XX,+21) obtenido de un paciente del HGM.	25
Fig 6. Ejemplo de no disyunción meiótica involucrando al cromosoma 21.	26
Fig. 7. Segregación meiótica de una translocación Robertsoniana en un portador	28
Fig 8. Cariotipo de un paciente del HGM con isocromosoma 21q	30

Indice de tablas

Tabla 1. <i>Comparación entre la edad materna y la probabilidad de tener un hijo con SD.</i>	13
Tabla 2. <i>Frecuencia de aparición de algunas características fenotípicas en el SD.</i>	17
Tabla 3. <i>Relación entre los pacientes recibidos en el SG del HGM y a los que se les realizó cariotipo, por año de consulta.</i>	36
Tabla 4. <i>Análisis de la variante citogenética por año de acuerdo al resultado del cariotipo.</i>	37
Tabla 5. <i>Promedio de edades paternas y maternas de los pacientes por año de consulta.</i>	38
Tabla 6. <i>Edad materna vs Incidencia.</i>	38
Tabla 7. <i>Evaluación del sexo de los pacientes por año de consulta.</i>	39
Tabla 8. <i>Evaluación del porcentaje de aparición de características clínicas en los pacientes por año de consulta.</i>	40

Índice de Gráficas

Gráfica 1. <i>Edad materna Vs. Frecuencia de nacimientos con SD.</i>	13
Gráfica 2. <i>Relación del total de cariotipos realizados.</i>	42
Gráfica 3. <i>Pacientes que asistieron al Servicio de Genética del Hospital General con presunto diagnóstico de SD y el número de pacientes confirmados a partir de la realización del cariotipo a lo largo de los años.</i>	42
Gráfica 4. <i>Porcentaje de pacientes por grupo de edad en el momento de la realización del diagnóstico citogenético.</i>	43
Gráfica 5. <i>Porcentaje que representan del total las diferentes variantes cromosómicas.</i>	43
Gráfica 6. <i>Resultados de los cariotipos realizados a los pacientes de acuerdo a la variación citogenética que presentaron los pacientes (trisomía regular, mosaico, translocación 21/21, isocromosomas entre otros).</i>	44
Gráfica 7. <i>Promedio de la edad paterna en comparación con el de la edad materna de los padres de los pacientes en estudio por año.</i>	44
Gráfica 8. <i>Número de casos totales ubicados por rango de edad materna.</i>	45
Gráfica 9. <i>Sexo de los pacientes diagnosticados con SD de acuerdo al año en el que fueron atendidos en el Servicio de Genética del HGM.</i>	45
Gráfica 10. <i>Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2000.</i>	46
Gráfica 11. <i>Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2001.</i>	47
Gráfica 12. <i>Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2002.</i>	48
Gráfica 13. <i>Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2003.</i>	49
Gráfica 14. <i>Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2004.</i>	50
Gráfica 15. <i>Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2005.</i>	51
Gráfica 16. <i>Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2006.</i>	52
Gráfica 17. <i>Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2007.</i>	53

Gráfica 18. *Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2008.* 54

Gráfica 19. *Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2009.* 55

Gráfica 20. *Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2010.* 56

1. Introducción

1.1. Generalidades

Las anomalías cromosómicas se clasifican en dos grandes grupos: las estructurales y las numéricas, y pueden involucrar a más de un cromosoma. El complemento cromosómico normal humano es de 46 (diploide), que es el doble del número haploide en el gameto. Las aberraciones numéricas representan una proporción significativa de cambios cromosómicos en humanos, y se reconocen dos tipos de éstas. Las euploidías se caracterizan por ser múltiplos del número cromosómico haploide, mientras que las aneuploidías se caracterizan por la pérdida o ganancia de un cromosoma en particular (Luthardt, 2001).

Basándose en proporciones de aneuploidía en gametos, se espera que alrededor del 20% de todas las concepciones presenten aneuploidías. Sin embargo, más de la mitad de ellas fallan en implantarse en el útero, por lo que son indetectables. Aún cuando la implantación se logra, la mayoría de los embarazos aneuploides resultan en abortos espontáneos (Robinson, McFadden, 2002).

Las trisomías son aneuploidías ya que implican la ganancia de un cromosoma. Esta ganancia puede ser de un cromosoma completo, lo que se conoce como trisomía regular ó puede ser por la presencia de un segmento cromosómico extra (trisomía parcial). Dentro de las trisomías más comunes se encuentra el síndrome de Down, o trisomía 21, ya que es de las pocas compatibles con la vida postnatal (Robinson,McFadden, 2002).

Aproximadamente el 94% de los pacientes con SD tienen trisomía regular debida a una no disyunción meiótica. En un 95% de los casos, el cromosoma extra es de origen materno. El 4% de los pacientes presentan una translocación Robertsoniana. En algunos casos se presentan fusiones 21/21 que involucran el brazo largo o isocromosomas. Si la no disyunción ocurre postcigóticamente, se presentará mosaicismo, implicando que sólo una proporción de las líneas celulares son trisómicas (Luthardt, 2001).

La incidencia del síndrome de Down es de 1 en 700 recién nacidos vivos y 1 en 150 concepciones. Esta aneuploidía es altamente inviable, por lo que aproximadamente 80% son abortos espontáneos. Se caracteriza por retraso mental variable y varias características fenotípicas que se pueden percibir fácilmente (Kaminker, 2008).

Además de las características fenotípicas reportadas, se ha asociado al SD con un incremento en el riesgo de ciertas patologías, entre las que se encuentran: complicaciones cardiovasculares, obesidad, irregularidades en las funciones endócrinas, diabetes, leucemia, desórdenes psiquiátricos o neurológicos, convulsiones, problemas oftalmológicos y anomalías dentales (Roizen, Patterson, 2003).

El mecanismo por el cual se expresa el fenotipo de SD es extremadamente complejo. Sin embargo, se ha postulado que la copia extra del cromosoma 21 (Hsa21) puede incrementar en un 50% la expresión génica como un efecto primario de la dosis de algunos genes (Romana, Vekemans, 2005).

Los avances en genética molecular y citogenética han permitido incrementar considerablemente la precisión del diagnóstico en los últimos años, permitiendo detectar la enfermedad en una etapa temprana del desarrollo.

1.2 **Historia del síndrome de Down**

Existen datos arqueológicos antiguos sobre el síndrome de Down como un cráneo sajón del siglo VII en el que se describieron anomalías estructurales de dicho síndrome. También existen referencias a ciertas esculturas de la cultura olmeca que podrían representar a personas afectadas. Se han encontrado pinturas del 1400 y de 1770 en donde aparecen niños con rasgos faciales típicos del SD, como el de Sir Joshua Reynolds que se muestra en la figura 1. Etienne Esquirol fue el primero en documentar a un niño con SD y Duncan en 1886 describe a una niña de cabeza pequeña, redondeada, con ojos achinados, que dejaba colgar la lengua y apenas pronunciaba unas pocas palabras (Basile, 2008).

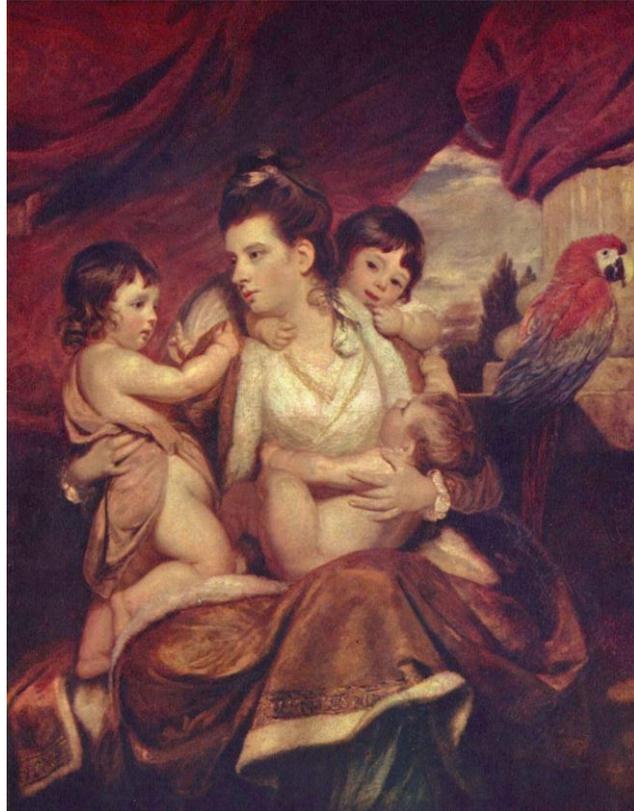


Fig. 1. Cuadro pintado por Sir Joshua Reynolds en 1773 que muestra una de las niñas con algunos rasgos fenotípicos compatibles con SD (tomada de http://es.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Down).

Unos años antes, el médico británico John Langdon Down, que trabajaba como director del Asilo para retardados mentales de Surrey escribió un artículo que fue publicado en London Hospital Reports de 1866 acerca de las características fenotípicas y las lesiones mentales congénitas y le llamó Mongolismo debido a su parecido físico con esta etnia. Davenport sugirió en 1932 que las irregularidades cromosómicas podían originar ciertas formas de discapacidad intelectual, incluyendo al SD (Basile, 2008).

Con el descubrimiento en 1956 de que el complemento cromosómico en humanos es de 46, la nueva era de citogenética clínica entró en auge. Pero no fue hasta 1959 que

Lejeune, Gautier y Turpin determinaron la asociación entre el Síndrome de Down y un tercer cromosoma 21 (Luthardt, 2001). En 1965 la OMS hace efectivo el cambio de nomenclatura de mongolismo a SD, ya que los términos “mongol” o “mongolismo” podrían resultar ofensivos (Basile, 2008). A partir del desarrollo de las técnicas de bandeo, y más adelante con la implementación de técnicas de genética molecular se pudieron diferenciar las variantes citogenéticas de SD que antes no se conocían (Roizen, Patterson, 2003).

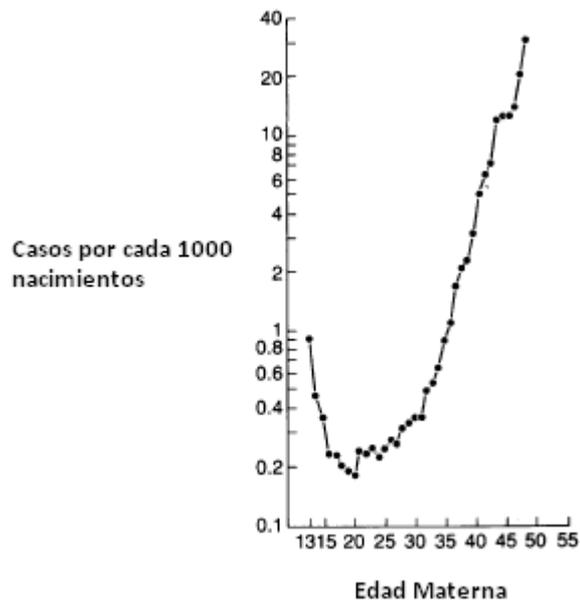
1.3 Factores que influyen en el SD

El uso de bandeo cromosómico heteromórfico ha indicado que 15 - 20% de las personas con SD heredan el cromosoma extra de sus padres. Estudios recientes a partir de técnicas con marcadores polimórficos de DNA muestran que el 90 – 95% de los afectados heredan el cromosoma extra de la madre (Gaulden, 1992).

Se han realizado varios estudios para determinar cuáles son los factores determinantes en el SD. Hasta ahora, sólo se ha demostrado la relación entre la edad avanzada de los padres y un incremento en el riesgo de tener hijos con SD. Dentro de los factores ambientales, se postula que los agentes aneuplógenos también podrían estar relacionados, pero en este caso la mayoría de los embarazos resultan en abortos espontáneos (Sherman y cols., 2005).

1.3.1 Edad Materna

La relación entre la edad materna avanzada y el SD fue establecida incluso antes de determinar que la enfermedad se debía a una copia extra del cromosoma 21. Se ha encontrado que la incidencia de SD aumentó en poblaciones selectas en donde las mujeres posponen el embarazo hasta que alcanzan una edad reproductiva más alta. Este efecto se debe a causas naturales, sin importar el grupo étnico, la geografía o el estatus socioeconómico. El riesgo se incrementa mucho más rápido a partir de los 35 años de edad, lo cual se observa en la gráfica 1 (Gaulden, 1992).



Gráfica 1. Edad materna Vs. Frecuencia de nacimientos con SD.
(Modificado de Gaulden, 1992)

Tabla 1. Comparación entre la edad materna y la probabilidad de tener un hijo con SD.

Edad de la Mujer	Probabilidad de tener un hijo con SD
20 años	1 en 6000
25 años	1 en 3000
30 años	1 en 1000
35 años	1 en 400
40 años	1 en 100
45 años	1 en 30

(modificado de <http://hnnncbiol.blogspot.com/2008/01/sindrome-de-down.html>)

Debido a este incremento exponencial en el riesgo, se recomienda el monitoreo de las mujeres a partir de los 35, acompañado del diagnóstico prenatal. Este riesgo se incrementa para aquellos padres que han tenido previamente un hijo con SD (Luthardt, 2001).

Las mujeres y los hombres con SD conservan su capacidad reproductiva, por lo que sus hijos tienen un 50% de probabilidad de heredar el cromosoma extra (Basile, 2008).

Se cree que el riesgo de SD de acuerdo a la edad está dado por errores de no disyunción en MI o MII, debido a efectos tóxicos del medio ambiente durante el tiempo de arresto del oocito, una degradación de la maquinaria meiótica a medida que transcurre el tiempo, cambios en la función ovárica debido a señalizaciones hormonales subóptimas, la degradación del ambiente uterino y cambios en las frecuencias y sitios de recombinación homóloga (Sherman, 2006).

La mayoría de los errores de no disyunción que conllevan a una trisomía 21 se originan en meiosis I. Esto se asocia con que la primera etapa de la división meiótica femenina se inicia en el ovario fetal y después permanece en arresto hasta que este oocito es ovulado. De ahí que este proceso tarda al menos entre 10 y 15 años, y hasta 45 ó 50 años en completarse (Sherman, 2006).

El hecho de que la susceptibilidad a una no disyunción de origen materna se deba a errores de recombinación del cromosoma 21 fue sugerido por Warren. La falta de recombinación ó un solo intercambio en la región telomérica incrementa el riesgo de errores en meiosis I, mientras que un intercambio en la región pericentromérica está asociado con errores en meiosis II. Se cree además que una proporción de los errores en meiosis II se originan en meiosis I. En mujeres jóvenes, la maquinaria meiótica funciona óptimamente y, como resultado los cromosomas se segregan adecuadamente, a no ser que se presente un cambio en el patrón de intercambio de información génica. A medida que la mujer envejece, esa maquinaria está expuesta a

una acumulación de factores ambientales y relacionados con la edad, volviéndose más ineficiente y más susceptible a errores (Sherman, 2006).

1.3.2 Edad Paterna

Sólo un porcentaje menor al 5% de casos con SD se deben a errores en la espermatogénesis. Se encontró en un estudio que la proporción entre errores en meiosis I y II es de 1:1 en hombres, comparado con la de 3:1 en mujeres. Se propone que el error en los padres se debe a una reducción en la recombinación entre los cromosomas 21 que sufren una no disyunción. Por ende, los bivalentes que no tienen intercambios tienen un riesgo incrementado de sufrir una no disyunción. Los estudios que pretenden entender la relación entre la salud y la edad paterna han tenido poco éxito debido a la baja proporción de errores durante espermatogénesis en comparación con los que se dan en la oogenesis. Esto se debe a que los espermatozoides pasan por varios puntos de control durante meiosis que permite una selección negativa efectiva. Por este motivo, no se ha definido aún una relación directa entre la edad paterna incrementada y el riesgo de tener un hijo con SD (Sherman y cols., 2005).

1.4 Frecuencia del SD

1.4.1 Mundial

Se reporta que la frecuencia global del SD es de 1/700 nacimientos, siendo para América Latina de 1/1000 nacidos vivos. Esta incidencia es totalmente dependiente de la edad materna, y en menor frecuencia con errores relacionados a la espermatogénesis (Basile, 2008).

1.4.2 En México

El organismo encargado de reportar los datos relacionados con SD referidos a la población mexicana es el RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológico de Malformaciones Congénitas Externas). Este se inició en 1977 y su objetivo es detectar y estudiar los diferentes aspectos de las malformaciones congénitas (MC) en los recién nacidos vivos y muertos (Valdés y cols., 1997).

En 1991 se reportó que la incidencia de SD en mujeres mexicanas de 21-22 años era de 0.62 por cada 1000 nacimientos, incrementándose a 40.7 por cada 1000 nacidos vivos para mujeres mexicanas entre 43 -44 años (Mutchinick y cols., 1991).

En el reporte realizado en 2002, la frecuencia para SD en México fue de 9.62 por cada 10000 nacidos vivos mientras que en un estudio realizado en León, Guanajuato la frecuencia de SD reportada fue de 3.68 por cada 10000 nacidos vivos (Gallegos y cols., 2007).

2. El paciente con SD

2.1 Características fenotípicas

La expresión fenotípica del SD es muy variada, ya que este síndrome cursa con un efecto de dosis génica. Sin embargo, se pueden apreciar características comunes entre los pacientes similares a los presentados por la paciente en la figura 2. Entre estos se encuentra una fisonomía peculiar, hipotonía muscular generalizada, un grado variable de retraso mental y retardo en el crecimiento. Ninguna de las características se considera patognomónica, pero el conjunto de éstas ayuda al diagnóstico del SD (Vekemans, 2005).

Dichas características son: perfil facial plano, braquicefalia, fisuras palpebrales oblicuas, diástasis de rectos, pliegues epicánticos, exceso de piel en el cuello, paladar ojival, clinodactilia, pliegue palmar único, discapacidad intelectual, lengua protruyente, manchas de Brushfield, dedos cortos, malformaciones congénitas del tracto gastrointestinal y demencia senil prematura (Roizen, Patterson, 2003). En la siguiente tabla, se presenta la frecuencia de aparición de las principales características fenotípicas.

Tabla 2. Porcentaje de aparición de algunas características fenotípicas en el SD.

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 5to dedo	52%
Diástasis de músculos abdominales	80%	Hernia Umbilical	51%
Hiperlaxitud ligamentosa	80%	Cuello corto	50%
Hipotonía	80%	Manos cortas	50%
Braquicefalia	75%	Cardiopatía congénita	45%
Genitales hipotróficos	75%	Pliegue palmar transversal	45%
Hendidura palpebral	75%	Macroglosia	43%
Extremidades cortas	70%	Pliegue epicántico	42%
Paladar ojival	60%	Estrabismo	40%
Oreja redonda de implantación baja	60%	Manchas de Brushfield	35%

(Modificado de <http://www.down21.org>)



Fig 2. Paciente del HGM con SD en donde se pueden percibir algunas características fenotípicas anteriormente mencionadas.

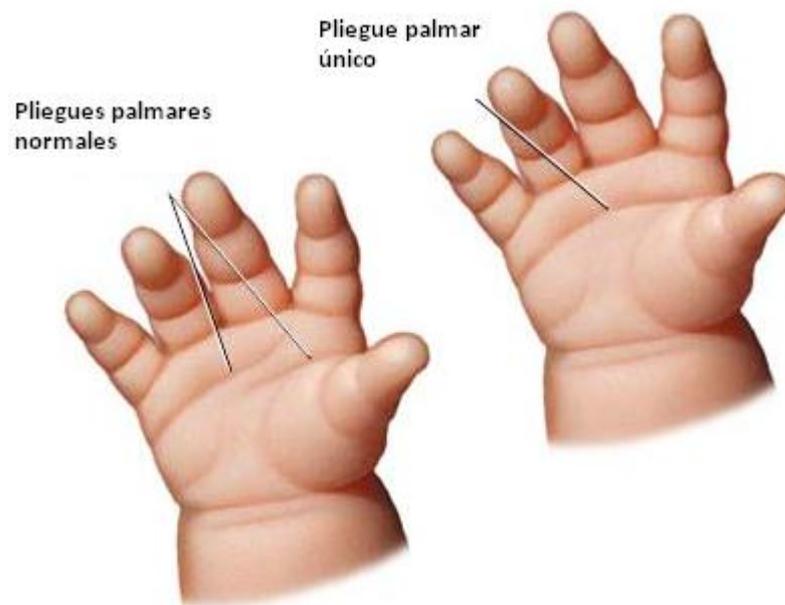


Fig 3. Diferencia entre la mano de un niño sin padecimiento y otro con SD (Modificado de Adam).

Los pacientes presentan además un riesgo mayor que la población general a leucemia, diabetes, disfunción tiroidea, complicaciones cardíacas, enfermedades del tracto digestivo, trastornos de la visión, de la audición y odontológicos (Roizen, Patterson, 2003).

2.1.1 Cuadros para Diagnóstico de Jackson y Hall

Debido a que el diagnóstico de SD es clínico, se requiere evaluar en el paciente la presencia de características comunes. Algunos autores como Jackson, Hall y Oster mencionan en sus artículos la aparición de éstas características. Por esta razón, en el hospital se utilizan cuadros auxiliares en la evaluación clínica para especificar qué características clínicas se encuentran en el paciente. Esto permite unificar criterios en la evaluación y facilita el trabajo del médico genetista. A continuación se muestran estos cuadros:

Criterios de Jackson

Jackson (Prioridades)	Paciente
Braquicefalia	
Fisuras oblicuas ascendentes	
Pliegue epicántico	
Blefaritis, conjuntivitis	
Manchas de Brushfield	
Nistagmus	
Puente nasal plano	
Boca abierta permanentemente	
Dientes anormales	
Protrusión lingual	
Lengua surcada	
Arco del paladar alto	
Paladar estrecho	
Pabellones auriculares plegados	
Cuello corto	
Piel laxa en cuello	
Manos cortas y gordas	
5º dedo de la mano corto	
Clinodactilia	
Pliegue palmar transverso	
Espacio entre 1º y 2º orjejo	
Cardiopatía congénita	
Soplo cardíaco	
Hiperflexibilidad articular	
Hipotonía muscular	

Crterios de Hall

Hall (porcentaje al nacimiento)	Paciente
Perfil plano (90%)	
Reflejo del moro disminuido	
Hipotonía (80%)	
Hiperflexibilidad articular (80%)	
Pliegue nuczal redundante (80%)	
Fisuras palpebrales oblicuas ascendentes (80%)	
Displasia de pelvis (70%)	
Oídos displásicos (60%)	
Displasia de la falange media del 5º dedo (60%)	
Pliegue palmar único transverso (45%)	

2.2 Cromosoma 21: Generalidades y genes

El cromosoma 21 es acrocéntrico, siendo sus brazos cortos (p) muy pequeños en comparación a los brazos largos (q), y cuyo centrómero se localiza muy cercano a los brazos p. Debido a su tamaño se encuentra en el grupo G. Este cromosoma es el más pequeño: contiene 33.8 Mb, lo que representa 1-1.5% del genoma humano. Tiene una densidad génica baja, comparándolo con el cromosoma 22. Se han mapeado cerca de 20 loci relacionado con enfermedades (Hattori y cols., 2000).

El cromosoma 21 contiene 225 genes y 59 pseudogenes. Cerca del 41% de los genes identificados no tienen atributos funcionales. A partir de la secuenciación del cromosoma 21, se organizaron arbitrariamente a los genes en 5 categorías. En la categoría 1 se agruparon a los genes ya conocidos, que contienen cDNA y con funciones conocidas o desconocidas. En la categoría 2 se agruparon a los genes que contienen similitudes en longitud de cDNA ó ORFs con otros organismos. En la categoría 3 se ubican los genes con similitudes regionales confinadas a proteínas asociadas a una función o con función desconocida. Los genes en la categoría 4 son básicamente predictivos, ya que carecen de similitudes con proteínas ya conocidas. En la última categoría se encuentran pseudogenes, incapaces de ser expresados como productos proteicos (Hattori y cols., 2000).

Algunos de los genes del cromosoma 21 muestran efectos debido a la dosis (*gene dosage effect*). Esto implica que, en el caso del SD, al haber 3 copias de un gen en

lugar de dos, habrá un incremento de un 50% en los niveles de RNA y de proteínas derivados de cada gen. Sin embargo, no todos los genes siguen la misma proporción de sobreexpresión. Existen cuatro clases de genes de acuerdo a la expresión génica. Los de clase I están sobreexpresados en una proporción de 1.5, proporcionales al efecto de dosis génica. Los de clase II reflejan un mecanismo de amplificación. Los de clase III corresponden a genes compensados. Los de clase IV tienen niveles de expresión variable entre individuos (Yahya-Graison, 2007). Al menos algunos de estos incrementos provocan perturbaciones en las vías y en los procesos celulares en los cuales los productos de estos genes intervienen (Kahlem, 2004).

Al realizar una correlación entre fenotipo y genotipo de los pacientes, se ha encontrado que existe una región que está asociada con las características principales del SD (Yahya - Graison, 2007). Este hallazgo concuerda con la teoría de dosis - efecto génico, que postula que el número restringido de genes del cromosoma 21 que están sobreexpresados en pacientes con trisomías parciales o de segmentos contribuyen a las características fenotípicas (Park, 2008). Se ha determinado una región crítica para el Síndrome de Down (SDCR) que está ubicada en la región 21q22. Los genes ubicados en esta región están asociados en gran medida con el fenotipo de SD (Yamamoto, 2011).

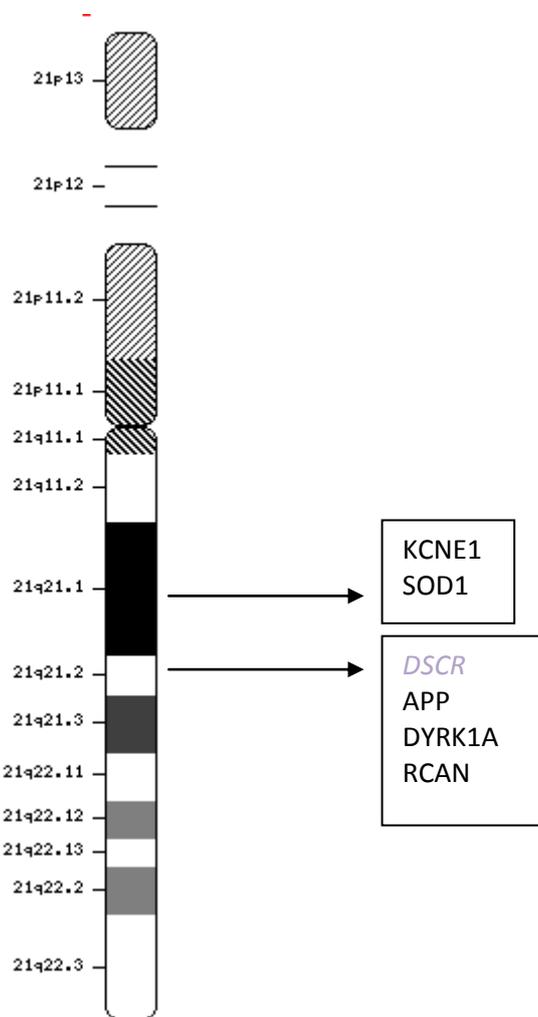


Fig 4. Ideograma del cromosoma 21 indicando las regiones que lo componen y algunos de los genes importantes relacionados con el SD (modificado de NCBI Map viewer).

2.3 Métodos de diagnóstico de SD

Existen diversos métodos para el diagnóstico de SD, los cuales dependerán de la edad del paciente y el tipo de muestra que se obtiene. Uno de los más comunes es el cariotipo. El estudio citogenético se utiliza como diagnóstico confirmatorio postnatal y es recomendado por el médico genetista después de haber observado las características clínicas del paciente. En el laboratorio, se cultiva la muestra obtenida del paciente (generalmente sangre completa adicionada con heparina) adicionando fitohemaglutinina para estimular la división de los linfocitos T, y se arresta en metafase utilizando colchicina. Los cromosomas presentan su grado máximo de condensación en metafase y es por esta razón que se facilita su visualización. Una vez obtenida la preparación cromosómica, se coloca la misma en un portaobjetos, se fija y se somete a un proceso de bandeado para poder reconocer las diferentes bandas que integran a los cromosomas individuales y clasificarlos. Esto indicará la presencia de trisomías regulares, translocaciones Robertsonianas, mosaicismo o isocromosomas.

En el caso del diagnóstico prenatal, éste puede ser citogenético, bioquímico o molecular. El método dependerá de la etapa de gestación, y puede ser invasivo o no invasivo. En el diagnóstico citogenético, se utilizan varias técnicas de laboratorio, entre las cuales se encuentran el cariotipo convencional ó el análisis por FISH en núcleos en interfase (Gekas y cols., 2011).

La obtención de la muestra para el análisis citogenético se obtiene dependiendo de la etapa de gestación. Durante la 8va y 11va semana de embarazo, el diagnóstico puede ser realizado a partir de las células obtenidas de una biopsia de vellosidades coriónicas. Dichas células son cultivadas y utilizadas para la realización de un cariotipo. La desventaja de esta técnica es que se debe de realizar una amniocentesis más adelante para confirmar el diagnóstico. Esto se debe a que la muestra proveniente de vellosidades coriónicas es menos representativa ya que el tejido extraído es extraembrionario y la trisomía detectada podría estar confinada a placenta. Si el embarazo se encuentra entre la 14va y la 17va semana, se procede a realizar una amniocentesis, en la cual se aspira el líquido amniótico, obteniendo así células

amnióticas provenientes del embrión que después de ser cultivadas, se procederá a realizar el cariotipo (McKinlay, 2004).

También existen métodos no invasivos como el ultrasonido o la detección de marcadores bioquímicos. Se ha encontrado que cuando el feto cursa con SD, existen niveles elevados de gonadotropina coriónica humana tipo β (β -hGC) y niveles disminuídos de la proteína de embarazo A asociada a plasma (PAPP-A), durante el primer trimestre. En el segundo trimestre, además de la gonadotropina coriónica humana tipo β (β -hGC), se evalúan los valores del estriol no conjugado (uE3) y la alfa feto proteína (AFP) en el plasma materno (Wright, 2010). Los valores obtenidos son factorizados en algoritmos que toman en cuenta el riesgo proveniente a edad materna (McKinlay, 2004).

En el caso del ultrasonido, existen “signos sutiles” que son detectables con un ultrasonido en el segundo trimestre. Entre estos signos se encuentran la translucencia nucal y la ausencia del hueso nasal. La ventaja de éste método es que el ultrasonido está incluido en los exámenes de rutina por lo que no implica costos extra. Sin embargo, la presencia de estos signos en fetos normales da como resultado una elevación importante de falsos positivos (McKinlay, 2004).

Otro método no invasivo se realiza a partir de DNA celular del feto que se encuentra libre en el plasma materno. Esta técnica detecta secuencias de DNA específicas del feto y determina en qué proporción están las moléculas secuenciadas que provienen del cromosoma 21. Se espera que esta proporción esté elevada en un embarazo con trisomía 21 (Chiu, 2011).

En el caso de los pacientes ya nacidos, se procede a la extracción de una muestra sanguínea y se realiza el cariotipo de acuerdo a lo especificado anteriormente, dando como resultado una imagen como la que se muestra en la figura 5.

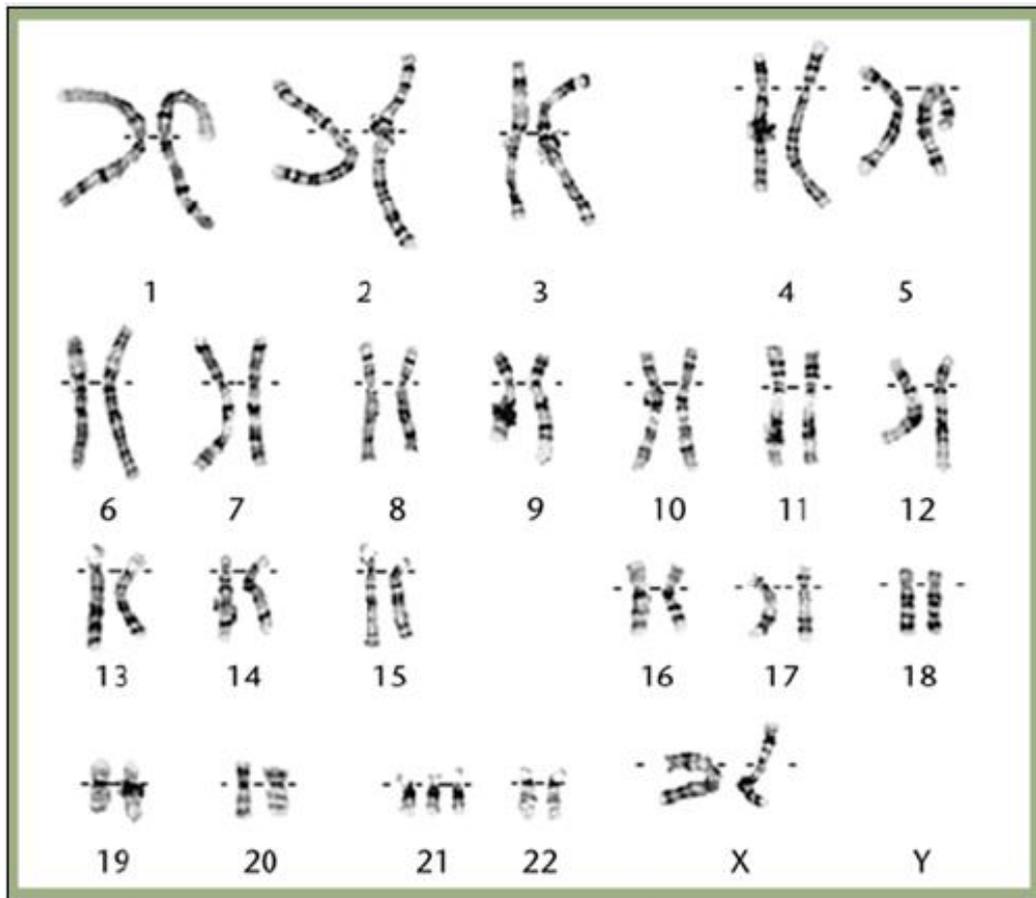


Fig 5. Cariotipo de un paciente con SD (47,XX,+21) obtenido de un paciente del HGM.

2.4 Variantes citogenéticas

A partir de los avances en el análisis citogenético y en técnicas moleculares, se han podido detectar variantes citogenéticas del síndrome de Down. Estas consisten en diferentes rearrreglos cromosómicos que conllevan a la aparición de las características fenotípicas. Entre estas se encuentran la trisomía libre, las translocaciones Robertsonianas, isocromosomas, duplicaciones y mosaicos.

2.4.1 *Trisomía regular*

La trisomía libre o regular se caracteriza por un cariotipo 47,XX,+21 ó

47,XY,+21, indicando la presencia de una copia completa además del 21. Esta variedad citogenética tiene origen en la meiosis materna o paterna, representando la mayoría de los casos encontrados que puede alcanzar hasta un 90% (Moore, Best, 2007).

La no disyunción (que se refiere a que los cromosomas homólogos fallan en segregarse simétricamente durante la división celular) es muy frecuente, por lo que hasta un tercio de las concepciones humanas pueden llegar a ser trisómicas o monosómicas. El mecanismo básico de una no disyunción se debe a que los homólogos no se separan, por lo que una célula hija tendrá dos de los cromosomas (disómica) y la otra será nulisómica. Esta segregación se conoce como 2:0. En el caso de meiosis I, los bivalentes son los que no se segregan adecuadamente. El 50% de los gametos resultantes portaran un cromosoma de más, mientras que el otro 50% estará deficiente de un cromosoma (McKinlay, 2004).

En meiosis II, también puede haber una no disyunción de cromátides hermanas aunque la meiosis I haya sido normal. En teoría, se tendrán un 50% de gametos normales, 25% de gametos trisómicos y 25% de gametos monosómicos (Robinson, McFadden, 2002).

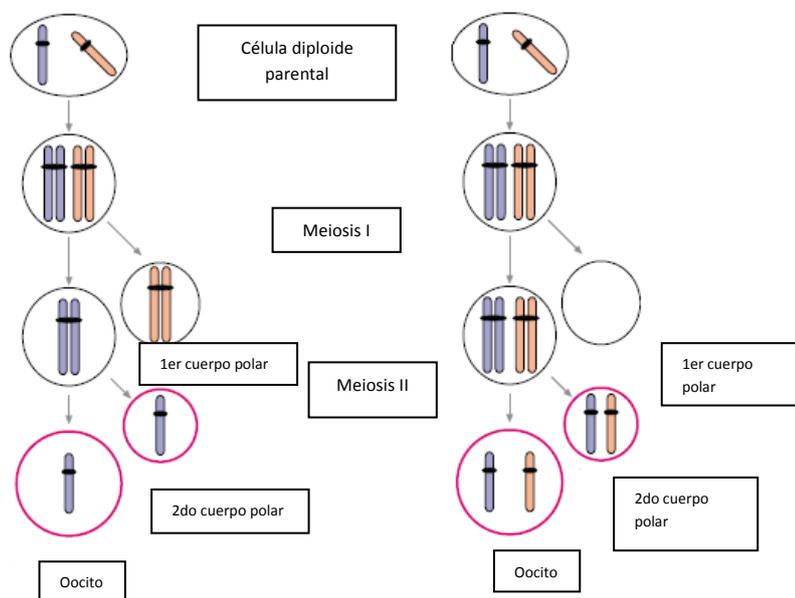


Fig 6. Ejemplo de no disyunción meiótica involucrando al cromosoma 21 (Modificado de Robinson, 2002).

Se han establecido varias hipótesis para explicar el fenómeno de la no disyunción. Algunos autores plantean que la mala segregación de los cromosomas se debe a que las proteínas de los microtúbulos no funcionan adecuadamente, por lo que los cromosomas no se orientan a cada polo como se espera en una división meiótica normal. Además, mientras que en el hombre existen diversos puntos de control durante meiosis, en la mujer se ha visto que estos sistemas son poco efectivos. Angell y cols. (1984) plantearon que la no disyunción se debe a una separación precoz de las cromátidas durante meiosis I. Ellos observaron directamente en oocitos que los homólogos que no se aparearon en meiosis I, o se separaron antes de que la meiosis I se complete, producen univalentes que a su vez son propensos a pre-dividirse. Los cromosomas de cromátida doble o sencilla se segregaban independientemente al oocito y al cuerpo polar en anafase de meiosis I. En la espermatogénesis, los 22 autosomas tienen una posibilidad equitativa de no disyunción aunque algunos parecen ser más vulnerables. Entre ellos se encuentra el 21 y el par sexual (McKinlay, 2004).

2.4.2 *Translocación robertsoniana (13/21,14/21,21/21)*

Las translocaciones de cromosomas resultantes de la fusión de dos acrocéntricos fueron descritas por primera vez en 1916 por W.R.B. Robertson. Existen cinco pares de autosomas humanos acrocéntricos: 13, 14, 15, 21 y 22, y todos son capaces de participar en este tipo de translocaciones. El cromosoma resultante de la translocación incluye los dos brazos largos de los cromosomas que se están fusionando, careciendo de parte de la cromatina presente en los brazos cortos. Estos arreglos estructurales están presentes con una frecuencia aproximada de 1/1000, siendo las más importantes históricamente para el SD, las de D/21 y G/21 ya que son la base de la mayoría de las translocaciones hereditarias asociadas con esta patología. El cariotipo de los individuos que poseen translocaciones Robertsonianas se reporta generalmente como 45,XX,rob (14q21q) en donde se indica el número de cromosomas encontrados con el derivado de la translocación Robertsoniana, y entre paréntesis los brazos de los cromosomas involucrados. La mayoría de estas translocaciones son heterólogas, es decir, que involucran dos cromosomas de diferente par. Sólo el 0.5% de los pacientes muestran translocaciones homólogas Robertsonianas, siendo la mayoría de éstas en realidad

isocromosomas. Se reporta en la literatura que el 30% de los casos de de SD con translocaciones se deben a una 14q21, un 17% a 21q21q, un 3% a 15q21q, 2% 13q21q y 2% para 21q22q. La predominancia de la translocación 14q21q se puede deber a que segmentos específicos homólogos invertidos en estos cromosomas promueven la recombinación, mientras que las menos comunes parecen ser al azar (McKinlay, 2004). Existen varios mecanismos que explican la translocación heteróloga: fusión céntrica, unión seguida por rompimiento en un brazo corto y en uno largo y la unión seguida de rupturas en ambos brazos cortos. Las primeras dos producen una translocación monocéntrica mientras que la última produce una translocación dicéntrica, en la que en la mayoría de los casos un centrómero es suprimido por lo que el cromosoma parece ser monocéntrico (Bornstein y cols., 2010).

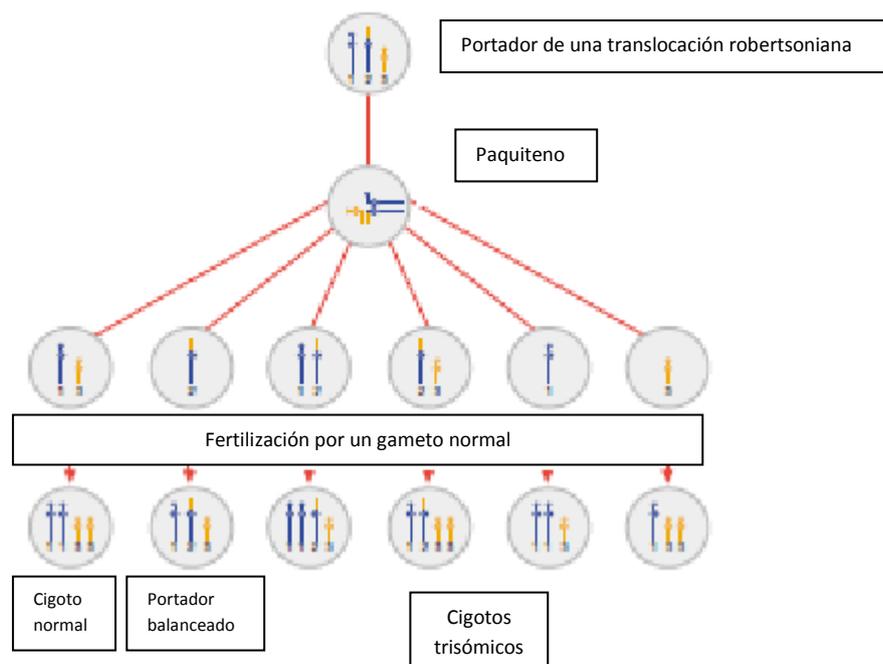


Fig. 7. Segregación meiótica de una translocación Robertsoniana en un portador balanceado (Modificado de Moore, 2001)

2.4.3 Mosaicismo

El cariotipo 46,N / 47,+21 representa un 2% de los pacientes diagnosticados con SD. El mosaicismo resulta de una mala segregación de los cromosomas homólogos, o un retraso anafásico de uno de los dos homólogos. Estas circunstancias suceden postcigóticamente. Se han reportado casos en que el cromosoma 21 se pierde para permitir la formación de una línea celular 46N. Una línea celular cromosómica anormal puede existir únicamente en tejido extraembrionario (chorion, amnion), y el embrión es 46,N. Esto se denomina mosaicismo confinado a placenta (MCP). Es relevante detectar este tipo de mosaicismo ya que interfiere en el diagnóstico realizado por vellosidades coriónicas. En algunos casos la trisomía puede surgir durante el cultivo in vivo y los tejidos embrionarios o extraembrionarios son 46,N, lo que se conoce como pseudomosaicismo. La distribución de las líneas celulares normales y anormales en el feto y la placenta dependen del tiempo y el evento mitótico anormal. Si existe un rescate trisómico en una etapa temprana, en una célula que dará origen a la masa celular interna y a parte de los tejidos extracelulares, entonces el embrión puede ser 46,N y la placenta mostrará mosaicismo. Si el rescate ocurre en una etapa tardía, la placenta puede ser enteramente trisómica, y el feto puede presentar mosaicismo. El fenotipo eventual estará influenciado por la distribución del tejido de los linajes celulares que contienen el cromosoma trisómico y la proporción normal/trisómica en los tejidos (Mc Kinlay, 2004).

2.4.4 Isocromosomas

Estos se generan debido a una división anormal de los cromosomas. Cuando éstos se orientan hacia el huso acromático, las cromátides son divididas longitudinalmente, quedando una orientada hacia cada polo. Si los cromosomas se dividen horizontalmente, en vez de quedar un brazo corto p y uno largo q hacia cada polo, quedarán dos brazos p, o dos q. Si esto sucede, se tendrá una copia extra del brazo cromosómico en la célula. A su vez, este tipo de desbalance tiende a unirse por el centrómero, originando lo que se conoce como isocromosomas. Este tipo de variante se puede observar en la figura 8. En el caso del SD, dos brazos de un cromosoma 21 se unen con otros dos de su homólogo, originando un “nuevo” cromosoma perfectamente metacéntrico. En ocasiones, se conoce como una

translocación Robertsoniana 21q21, pero debido a que los componentes 21q son usualmente idénticos el término adecuado es isocromosoma. Estudios moleculares sugieren que esto se origina en una mitosis postcigótica temprana, y esto es consistente con el hecho de que el riesgo de recurrencia sea bajo. Se han estudiado algunos casos en los que el mosaicismo parental gonadal parece ser la causa de la recurrencia en hermanos (Mc Kinlay, 2004).

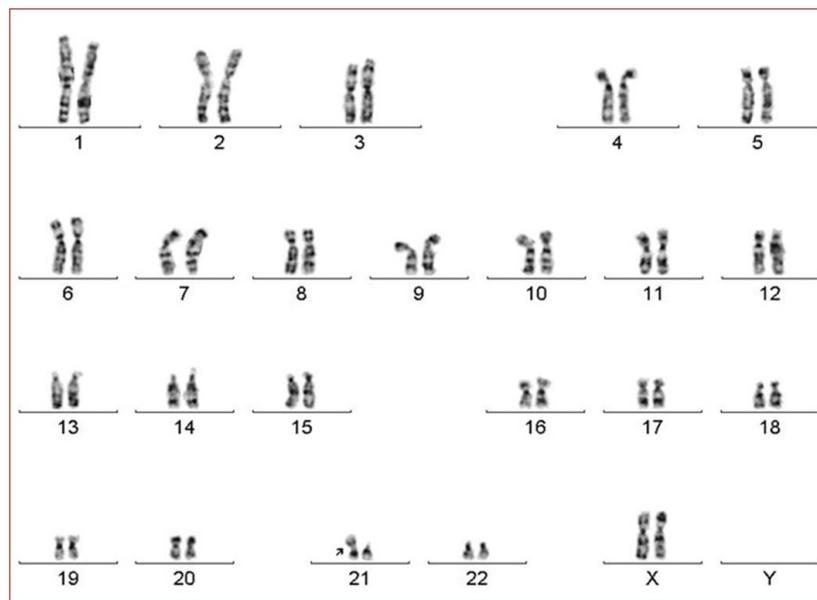


Fig. 8. *Cariotipo de un paciente del HGM con isocromosoma.*

2.4.5 Duplicaciones

Como ya se explicó anteriormente, no es necesario presentar una copia extra del cromosoma completo, sino que es suficiente con que exista la presencia de ciertas regiones o genes para que se observen las características fenotípicas. Eso corresponde como duplicación, y es más difícil de detectar con el diagnóstico citogenético tradicional. Por ello, se requieren técnicas más sofisticadas como FISH, en donde se hace visible la presencia de genes extra por medio de sondas específicas de DNA (Frias y cols., 2002).

3. Material y métodos.

3.1 Objetivo

Recopilar, y categorizar los datos citogenéticos y clínicos obtenidos de los expedientes de los pacientes con diagnóstico confirmatorio de trisomía 21, analizando los cariotipos y aplicando un tratamiento estadístico a los datos revisados para determinar las frecuencias de las variantes citogenéticas, evaluar las características clínicas y fenotípicas así como la influencia de la edad paterna y materna.

Hipótesis

Si se analizan los datos obtenidos de pacientes con Síndrome de Down del Servicio de Genética del Hospital General de México, entonces se obtendrán datos epidemiológicos relevantes para México que permitirán comprender de mejor forma algunos aspectos de la enfermedad.

Objetivos particulares

- Conocer el número de pacientes que ingresaron al hospital con diagnóstico clínico de síndrome de Down.
- Categorizar a los pacientes diagnosticados de acuerdo a la variación citogenética del síndrome (trisomía regular, mosaicismo, translocación, isocromosoma).
- Evaluar la influencia de la edad de los padres en el síndrome de Down.
- Determinar la prevalencia de las características clínicas comunes en los pacientes afectados.

3.2 Diagnóstico

El paciente es revisado en primera instancia por un médico general o pediatra, quién hará una evaluación general del paciente y lo referirá al Servicio de Genética para que el paciente sea atendido por un médico genetista. En este punto el diagnóstico consiste en una evaluación física, en donde se harán evidentes las características fenotípicas en caso de ser un paciente con SD.

Al llegar con el médico genetista, se hace una evaluación física más exhaustiva de acuerdo a los criterios Dx de Jackson y Hall dependiendo de la edad. Se entrevista a los padres de los pacientes, para realizar un árbol genealógico y determinar si existen más miembros de la familia con SD. Esto sirve para evaluar si el SD ha sido heredado o se trata de un caso “de novo”. Además es útil para determinar los factores que pudieran estar relacionados con SD, como son las edades paternas y maternas.

Por último el médico pedirá que se le realice el cariotipo al paciente, como prueba confirmatoria. El estudio determinará la variedad citogenética del paciente y permitirá establecer los riesgos de recurrencia.

Con el cariotipo realizado, el paciente y la familia recibirán un asesoramiento como tal, orientando a la familia en cuestión del síndrome, se deriva al paciente a los médicos subsiguientes de acuerdo a las afecciones que éste presente y se les indican los riesgos de tener más hijos afectados.

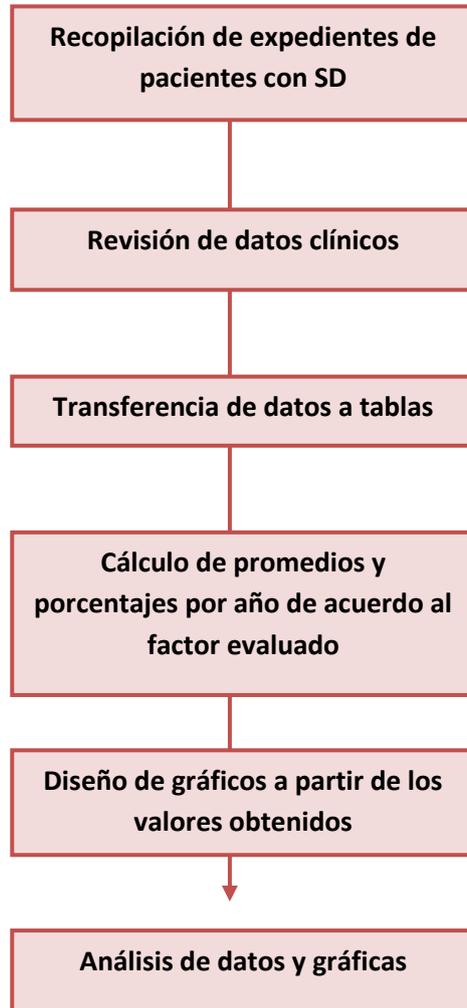
3.3 Metodología

La metodología consistió en recopilar los datos de los pacientes que ingresaron al SG desde enero de 1986 hasta diciembre del 2010. Estos fueron obtenidos de las libretas de ingreso de pacientes para localizar los casos con Dx clínico de SD. Se registró el resultado del cariotipo y se obtuvieron datos relevantes de los pacientes en cuanto a sexo, edades materna y paterna al nacimiento del propósito. Se analizaron rigurosamente los expedientes de cada paciente para establecer las características fenotípicas comunes. En cuanto a las características clínicas, no se tuvo acceso al archivo muerto del HGM por lo que sólo se reportaron los casos del 2000 al 2010. En algunos casos fue necesario revisar el cariotipo al microscopio para confirmar el diagnóstico. En el diagrama de la página 35, se muestra un resumen de la metodología estadística.

A continuación se muestra la metodología utilizada en el hospital para la realización del cariotipo.



Metodología Estadística



4. Resultados

Tabla 3. Relación entre los pacientes recibidos en el SG del HGM y a los que se les realizó cariotipo, por año de consulta.

Año	Pacientes recibidos	Pacientes con cariotipo confirmatorio
1986	21	14
1987	24	16
1988	30	22
1989	32	20
1990	22	16
1991	33	14
1992	31	12
1993	51	27
1994	31	20
1995	30	22
1996	34	23
1997	32	20
1998	29	17
1999	43	17
2000	27	12
2001	53	28
2002	58	25
2003	66	32
2004	40	22
2005	40	22
2006	25	21
2007	38	21
2008	31	18
2009	50	22
2010	42	30
TOTAL	913	513

Tabla 4. Análisis de la variante citogenética por año de acuerdo al resultado del cariotipo.

Año	Total	libre	Mosaico	translocación	Isocromosomas	Otros
1986	14	14	0	0	0	0
1987	16	15	1	0	0	0
1988	22	19	1	2	0	0
1989	20	16	2	2	0	0
1990	16	12	3	1	0	0
1991	14	12	1	1	0	0
1992	12	10	2	0	0	0
1993	27	26	1	0	0	0
1994	20	15	3	2	0	0
1995	22	20	0	2	0	0
1996	23	17	5	1	0	0
1997	20	17	1	2	0	0
1998	17	17	0	0	0	0
1999	17	11	6	0	0	0
2000	12	11	1	0	0	0
2001	28	26	1	0	1	0
2002	25	20	3	1	1	0
2003	32	29	3	0	0	0
2004	22	20	1	0	0	1
2005	22	19	3	0	0	0
2006	21	18	3	0	0	0
2007	21	16	1	2	0	2
2008	18	17	0	1	0	0
2009	22	19	2	1	0	0
2010	30	28	2	0	0	0
TOTAL	513	444	46	18	2	3

Tabla 5. Promedio de edades paternas y maternas de los pacientes por año de consulta.

Año	EP	EM
1986	23	24
1987	24	33
1988	54,3	45
1989	32,6	27,1
1990	37,9	31,8
1991	33,2	29,2
1992	29,8	27,1
1993	33,7	31,2
1994	32	30,6
1995	31,8	28,7
1996	33,5	31,5
1997	32,7	28,3
1998	32,9	30,3
1999	32,3	28,4
2000	30,3	23,3
2001	31,4	28,2
2002	30,7	28,7
2003	32,3	30,4
2004	35,5	30,7
2005	33	29,8
2006	31,1	30
2007	30,2	27,6
2008	32,2	29,7
2009	33,3	32,7
2010	33,2	32,8
PROMEDIO	32,7	30

Tabla 6. Edad materna vs Incidencia.

Rango de edad	No. de madres de hijo c/SD
≤ 19	53
20 – 24	104
25 – 29	77
30 – 34	68
35 – 40	89
≥41	64

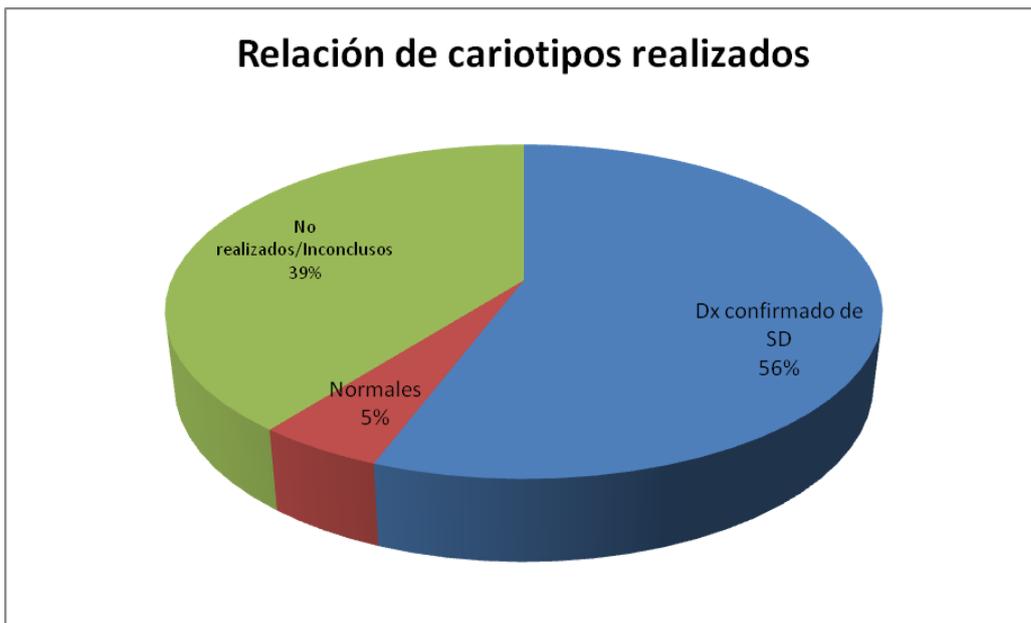
Tabla 7. Evaluación del sexo de los pacientes por año de consulta.

Año	Mujeres	Hombres
1986	8	6
1987	7	9
1988	11	11
1989	10	10
1990	11	5
1991	7	7
1992	7	5
1993	13	14
1994	11	9
1995	12	10
1996	10	13
1997	10	10
1998	8	9
1999	9	8
2000	6	6
2001	12	16
2002	11	14
2003	14	18
2004	12	10
2005	11	11
2006	10	11
2007	12	9
2008	10	8
2009	12	10
2010	15	15
TOTAL	259	254

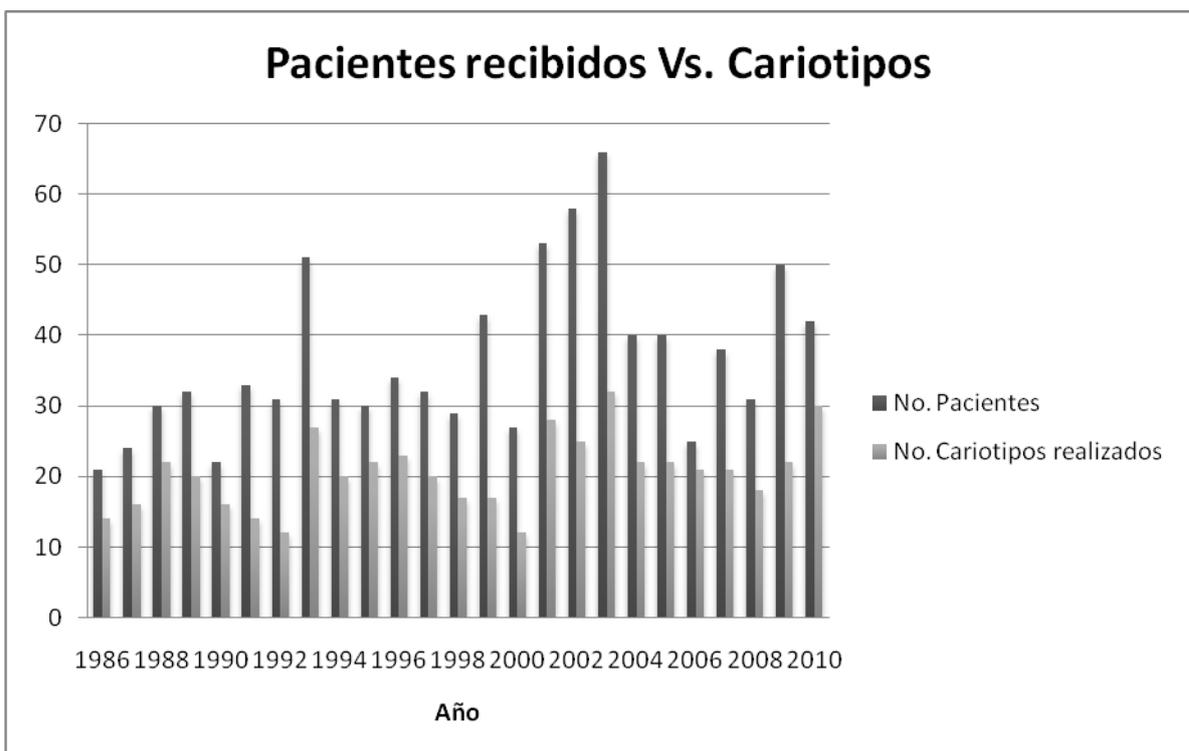
Tabla 8. Evaluación del porcentaje de aparición de características clínicas en los pacientes por año de consulta.

Características clínicas	% 2000	% 2001	% 2002	% 2003	% 2004	% 2005
Retraso Mental	6,66	60,52	0	0	0	3,7
Perfil Facial Plano	53,33	0	42,1	38,63	30	33,33
Ausencia del reflejo de moro	0	78,94	0	0	3,33	7,4
Fisuras palpebrales oblicuas	66,66	7,89	68,42	75	56,66	62,96
Piel redundante en el cuello	6,66	7,89	7,89	11,36	30	11,11
Hipotonía muscular	6,66	26,31	15,78	11,36	20	37,03
Paladar alto	33,33	13,15	28,94	22,72	33,33	25,92
Paladar estrecho	0	39,47	18,42	13,63	10	3,7
Braquicefalia	20	2,63	42,1	61,36	70	70,37
Hiperflexibilidad articular	0	2,63	0	0	0	0
Soplo cardíaco	0	0	0	0	6,66	14,81
Pelvis displásica	0	76,31	0	0	0	0
Puente nasal ancho y deprimido	86,66	57,89	52,63	88,63	83,33	81,48
Diastasis entre 1 y 2 orjejo	33,33	5,26	42,1	40,9	33,33	59,25
Manos cortas y anchas	13,33	47,36	7,89	0	13,33	7,4
Cuello corto	46,66	2,63	36,84	36,36	70	51,85
Dientes anormales	6,66	44,73	5,26	0	0	7,4
Pliegue epicántico	40	0	36,84	75	73,33	51,85
5 dedo corto	0	36,84	0	0	0	0
Clinodactilia	53,33	2,63	28,94	43,18	53,33	48,14
Boca abierta	6,66	0	0	0	6,66	7,4
Manchas de brushfield	13,33	0	0	0	0	0
Lengua fisurada	0	68,42	0	0	0	0
Pliegue palmar transversal	66,66	0	52,63	70,45	70	66,66
Pabellones auriculares displásicos	0	18,42	0	0	10	22,22
Lengua protruyente	20	0	10,52	20,45	33,33	22,22
Cardiopatía congénita	0	0	0	0	0	0
Nistagmus	0	0	0	4,54	3,33	3,7
Blefaritis, conjuntivitis	0	2,63	0	0	0	0
Facies redonda	33,33	2,63	13,15	22,72	36,66	22,22
Nariz ancha	0	26,31	7,89	0	0	3,7
Diastasis de rectos	40	0	28,94	25	0	18,51
Retraso Psicomotor	0	0	0	0	0	0

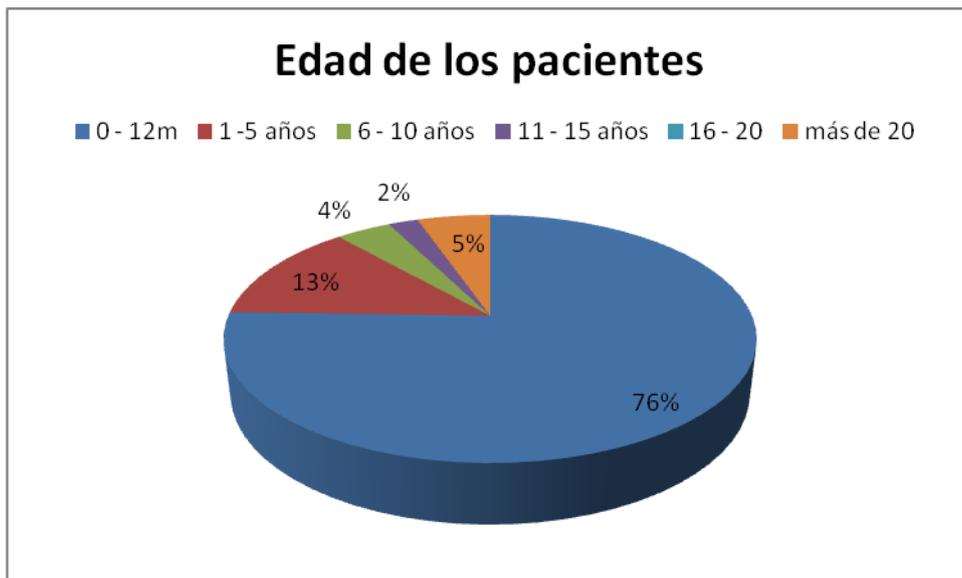
Características clínicas	% 2006	% 2007	% 2008	% 2009	% 2010
Retraso Mental	0	0	5,26	0	2,43
Perfil Facial Plano	23,07	52	26,31	36,84	19,51
Ausencia del reflejo de moro	0	12	0	23,68	9,75
Fisuras palpebrales oblicuas	92,3	76	73,68	84,21	60,48
Piel redundante en el cuello	23,07	24	26,31	57,89	26,82
Hipotonía muscular	23,07	44	21,05	52,63	19,51
Paladar alto	7,69	36	36,84	52,63	41,46
Paladar estrecho	7,69	24	26,31	52,63	26,82
Braquicefalia	53,84	68	68,42	76,31	53,65
Hiperflexibilidad articular	0	16	5,26	57,89	26,82
Soplo cardiaco	0	16	15,78	26,31	12,19
Pelvis displásica	0	0	0	0	0
Puente nasal ancho y deprimido	76,92	88	100	78,94	56,09
Diastasis entre 1 y 2 orjejo	23,07	24	47,36	44,73	31,7
Manos cortas y anchas	0	32	10,52	36,84	34,14
Cuello corto	69,23	64	47,36	73,68	43,9
Dientes anormales	0	8	0	13,15	9,75
Pliegue epicántico	30,76	28	31,57	55,26	46,34
5 dedo corto	0	16	10,52	39,47	24,39
Clinodactilia	61,53	48	68,42	73,68	48,78
Boca abierta	0	28	5,26	55,26	31,7
Manchas de brushfield	7,69	4	0	0	0
Lengua fisurada	0	0	0	0	9,75
Pliegue palmar transversal	53,84	36	42,1	57	43,9
Pabellones auriculares displásicos	0	8	0	15,78	14,63
Lengua protruyente	15,38	24	36,84	39,47	24,39
Cardiopatía congénita	0	0	15,78	36,84	14,63
Nistagmus	0	0	0	5,26	7,31
Blefaritis, conjuntivitis	0	0	0	18,42	12,19
Facies redonda	7,69	20	26,31	13,15	4,87
Nariz ancha	0	4	0	0	0
Diastasis de rectos	30,76	28	31,57	13,15	9,75
Retraso Psicomotor	0	0	0	0	0



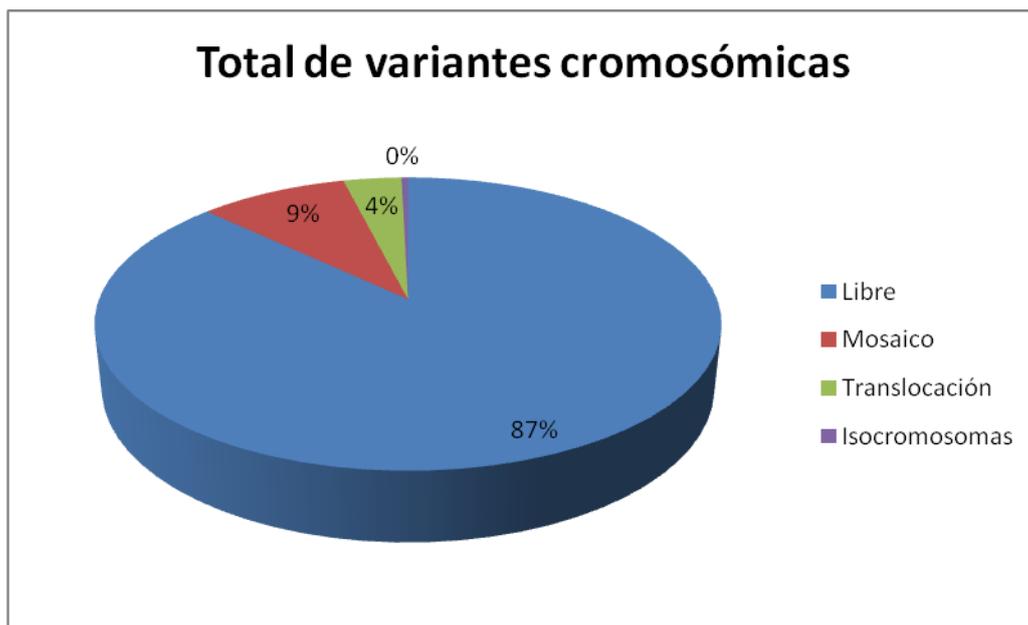
Gráfica 2. Relación del total de cariotipos realizados.



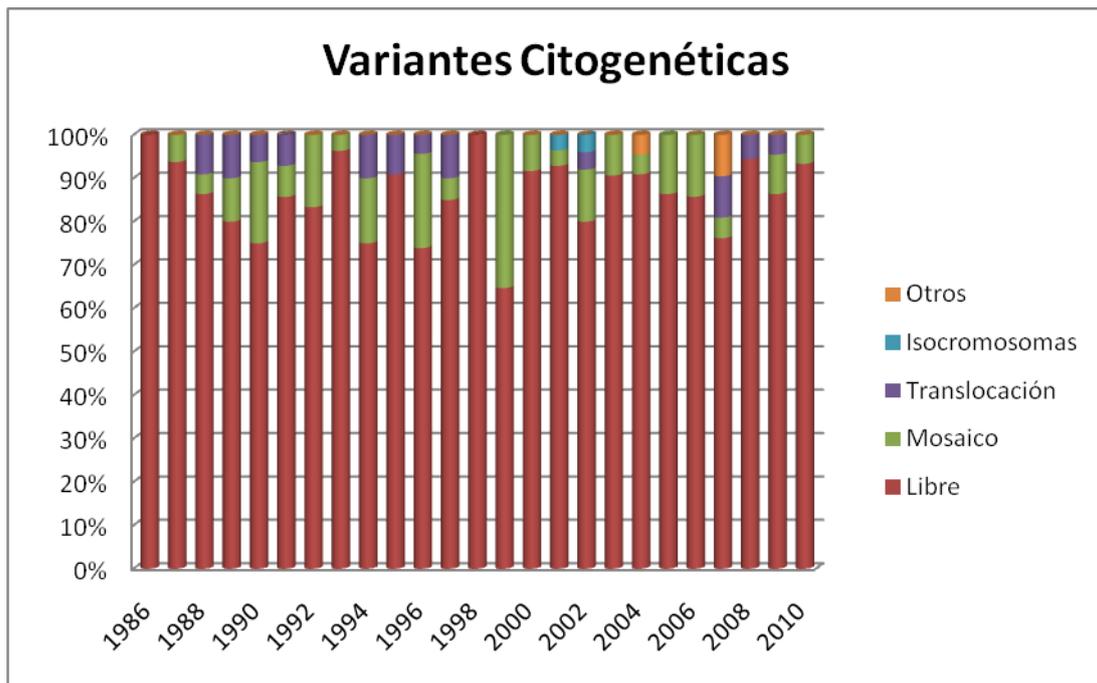
Gráfica 3. Pacientes que asistieron al Servicio de Genética del Hospital General con presunto diagnóstico de SD (azul) y el número de pacientes confirmados a partir de la realización del cariotipo a lo largo de los años.



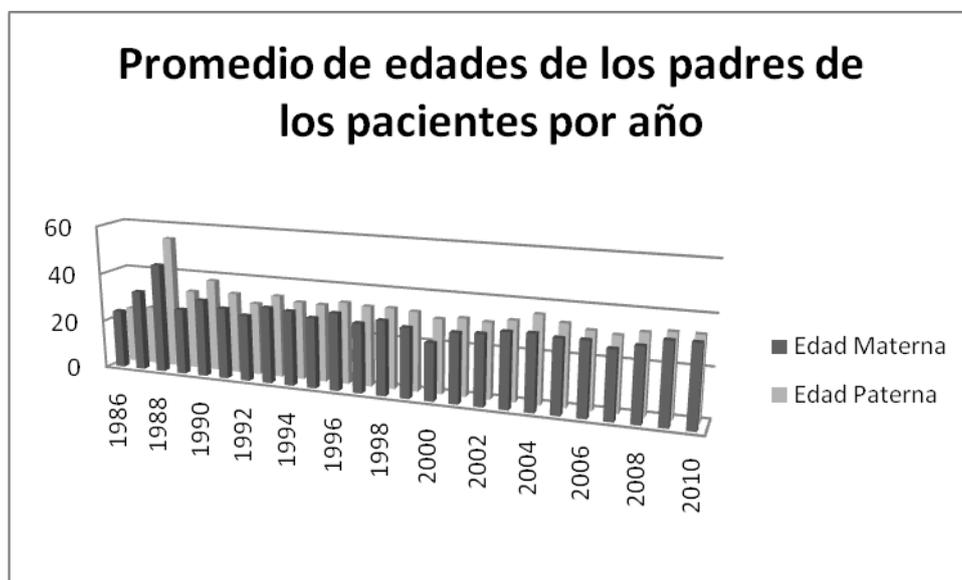
Gráfica 4. Porcentaje de pacientes por grupo de edad en el momento de la realización del diagnóstico citogenético.



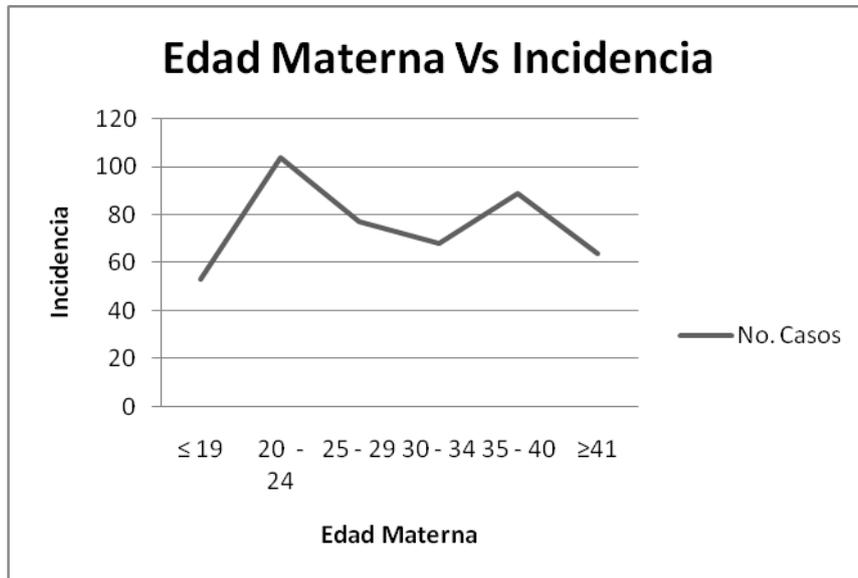
Gráfica 5. Porcentaje que representan del total las diferentes variantes cromosómicas.



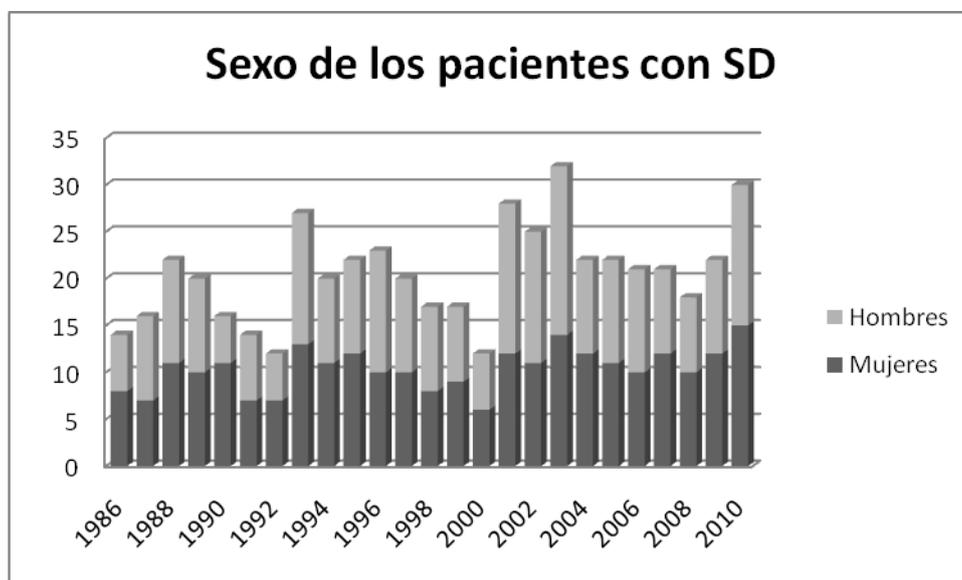
Gráfica 6. Resultados de los cariotipos realizados a los pacientes de acuerdo a la variación citogenética que presentaron los pacientes (trisomía regular, mosaico, translocación Robertsoniana, isocromosoma entre otros).



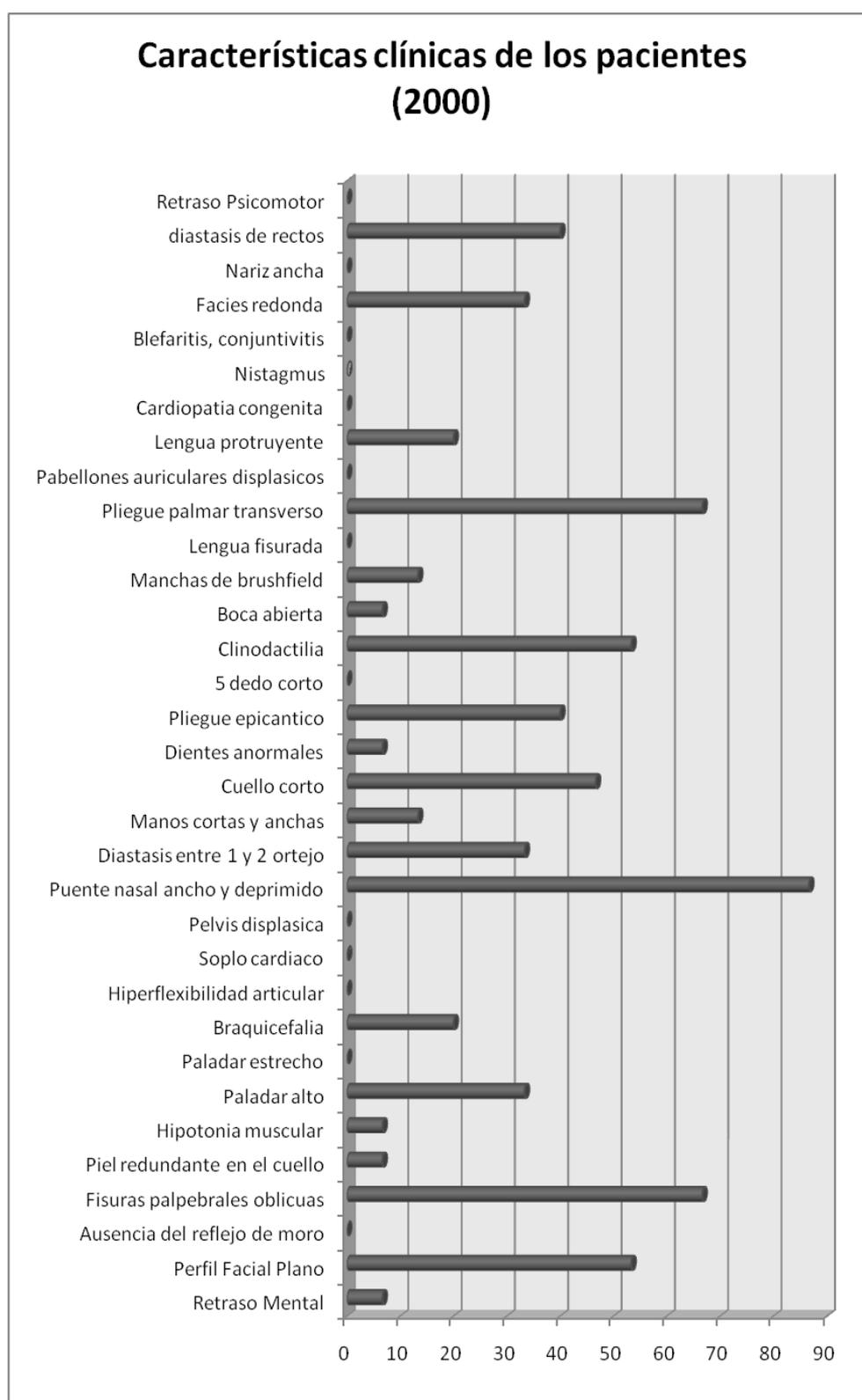
Gráfica 7. Promedio de la edad paterna en comparación con el de la edad materna de los padres de los pacientes en estudio por año.



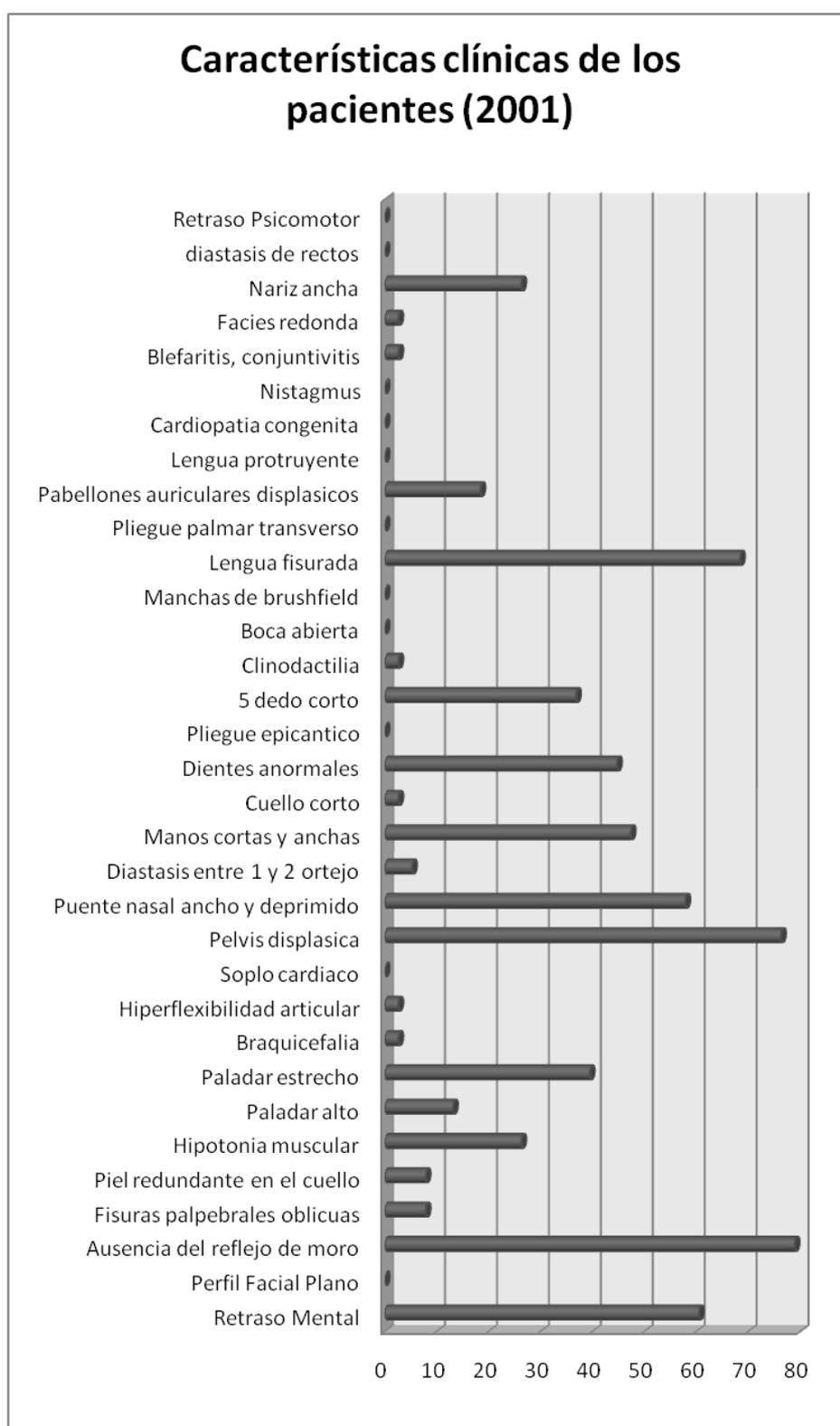
Gráfica 8. Número de casos totales ubicados por rango de edad materna.



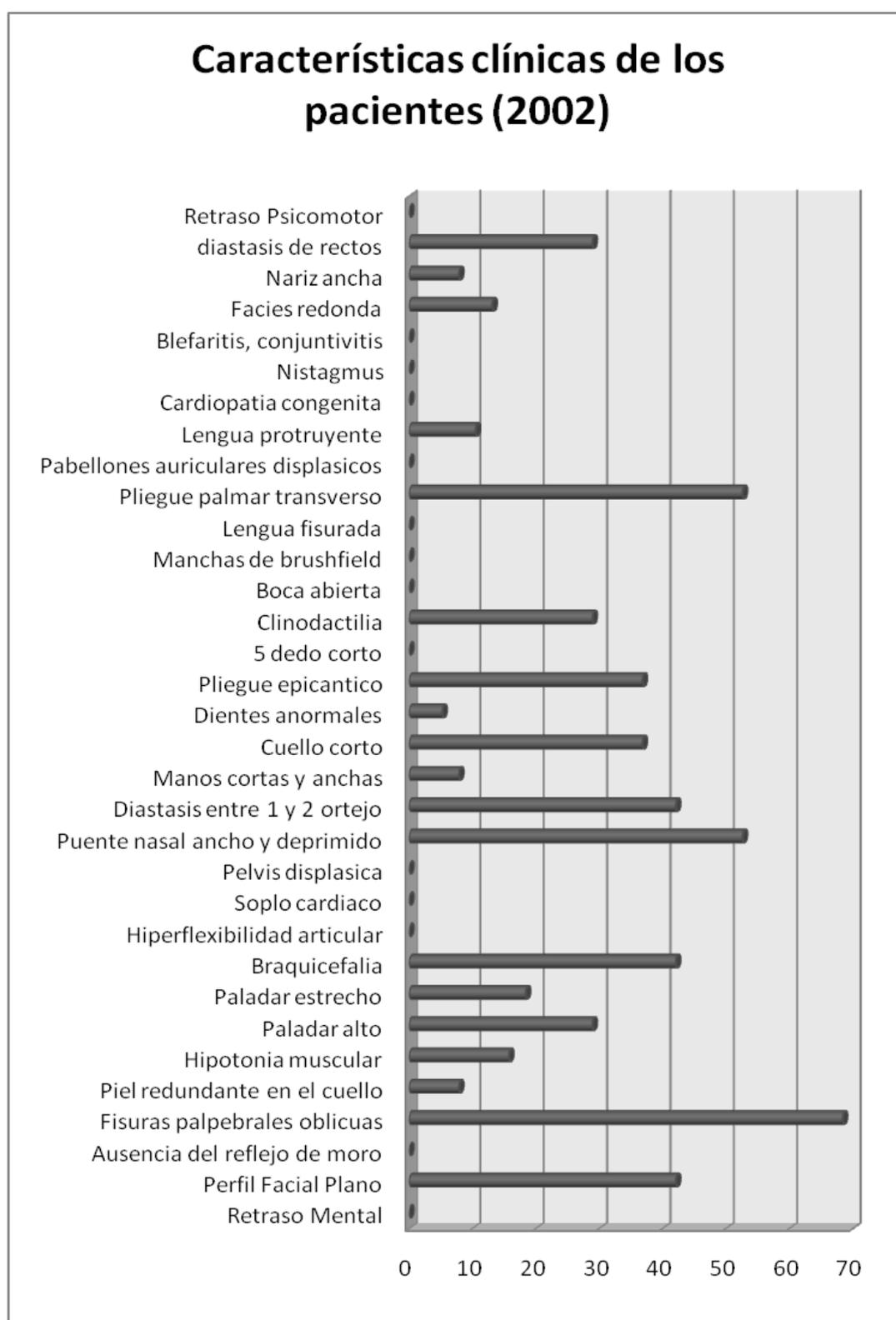
Gráfica 9. Sexo de los pacientes diagnosticados con SD de acuerdo al año en el que fueron atendidos en el Servicio de Genética del HGM.



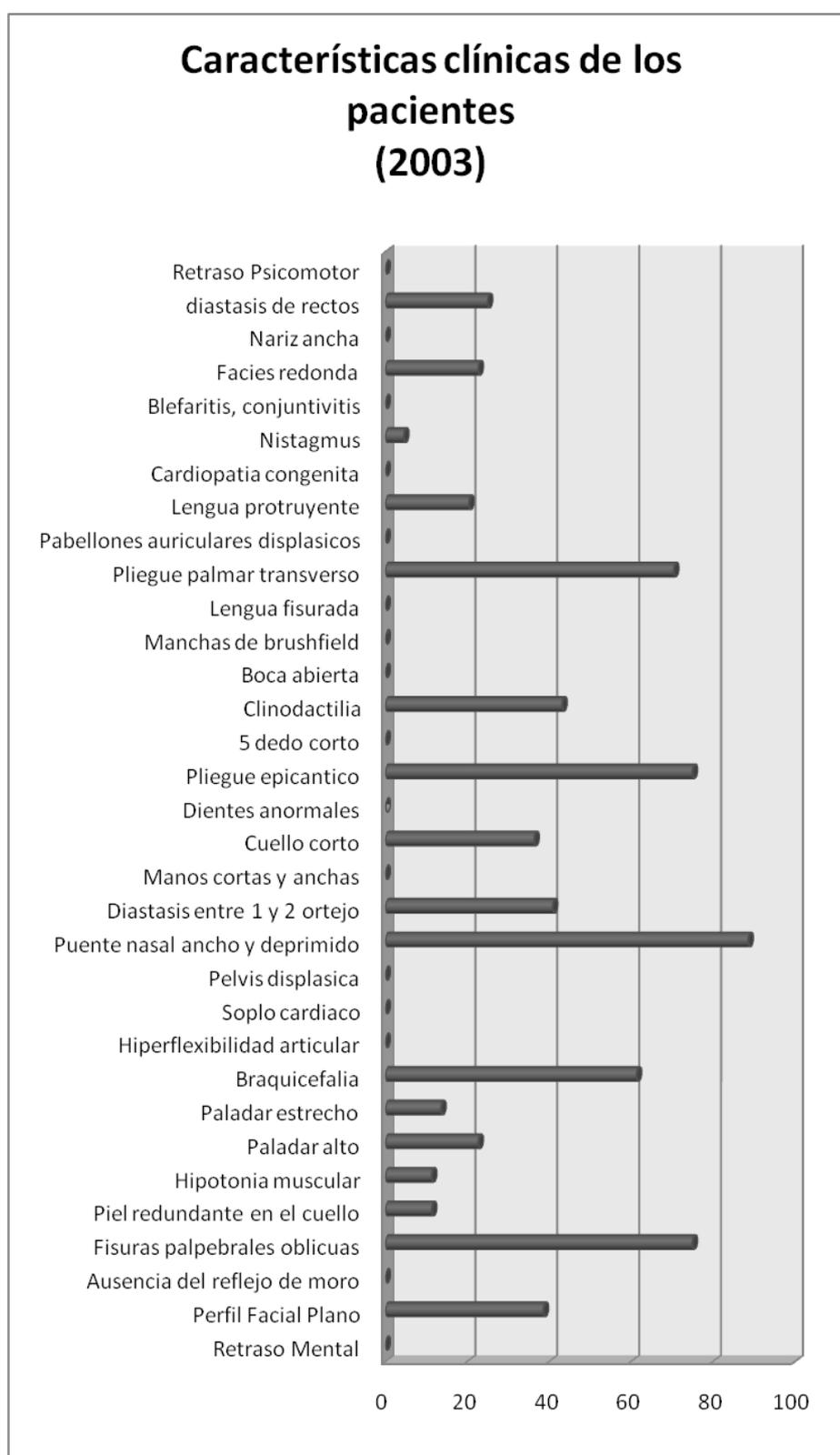
Gráfica 10. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2000.



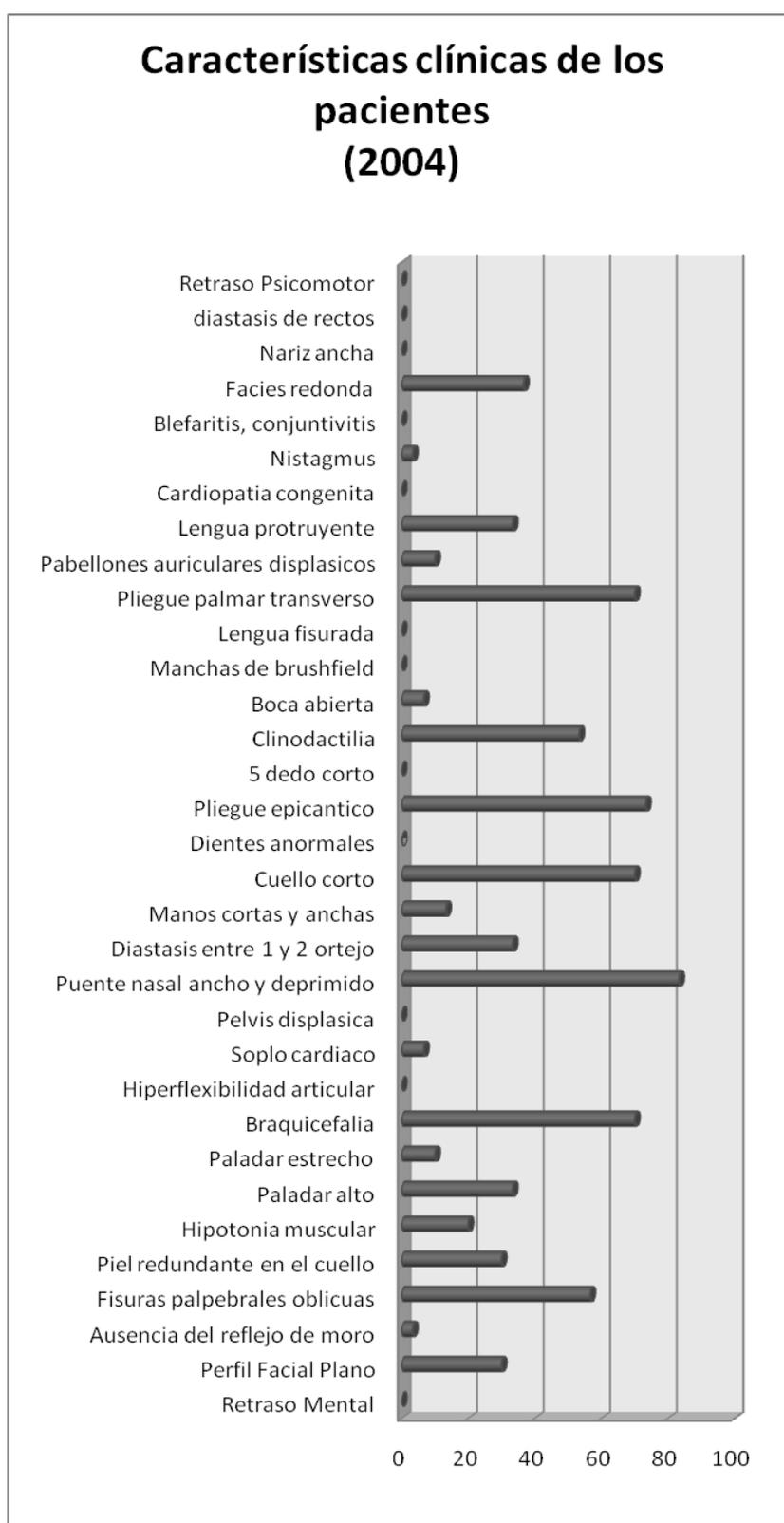
Gráfica 11. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2001.



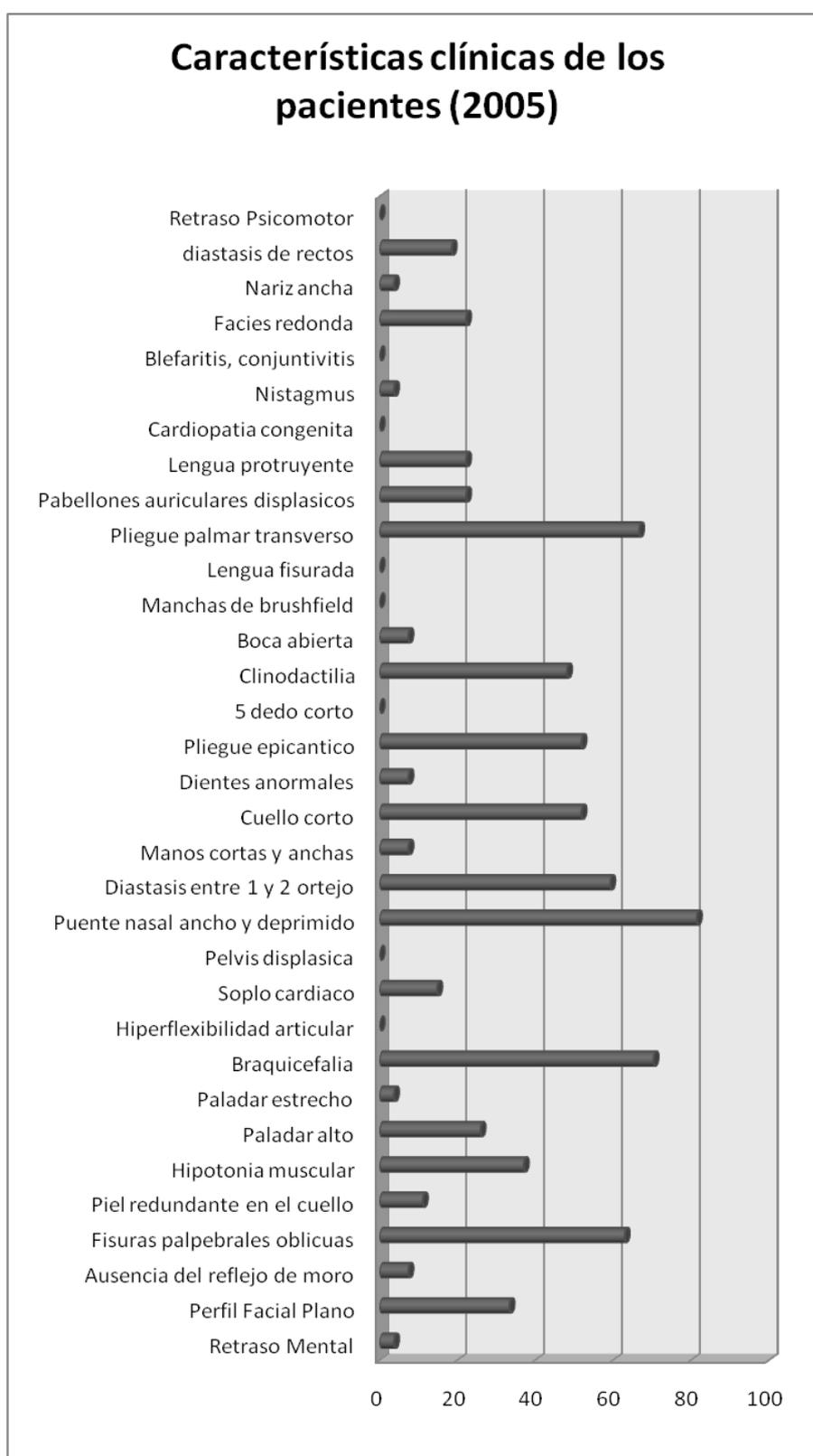
Gráfica 12. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2002.



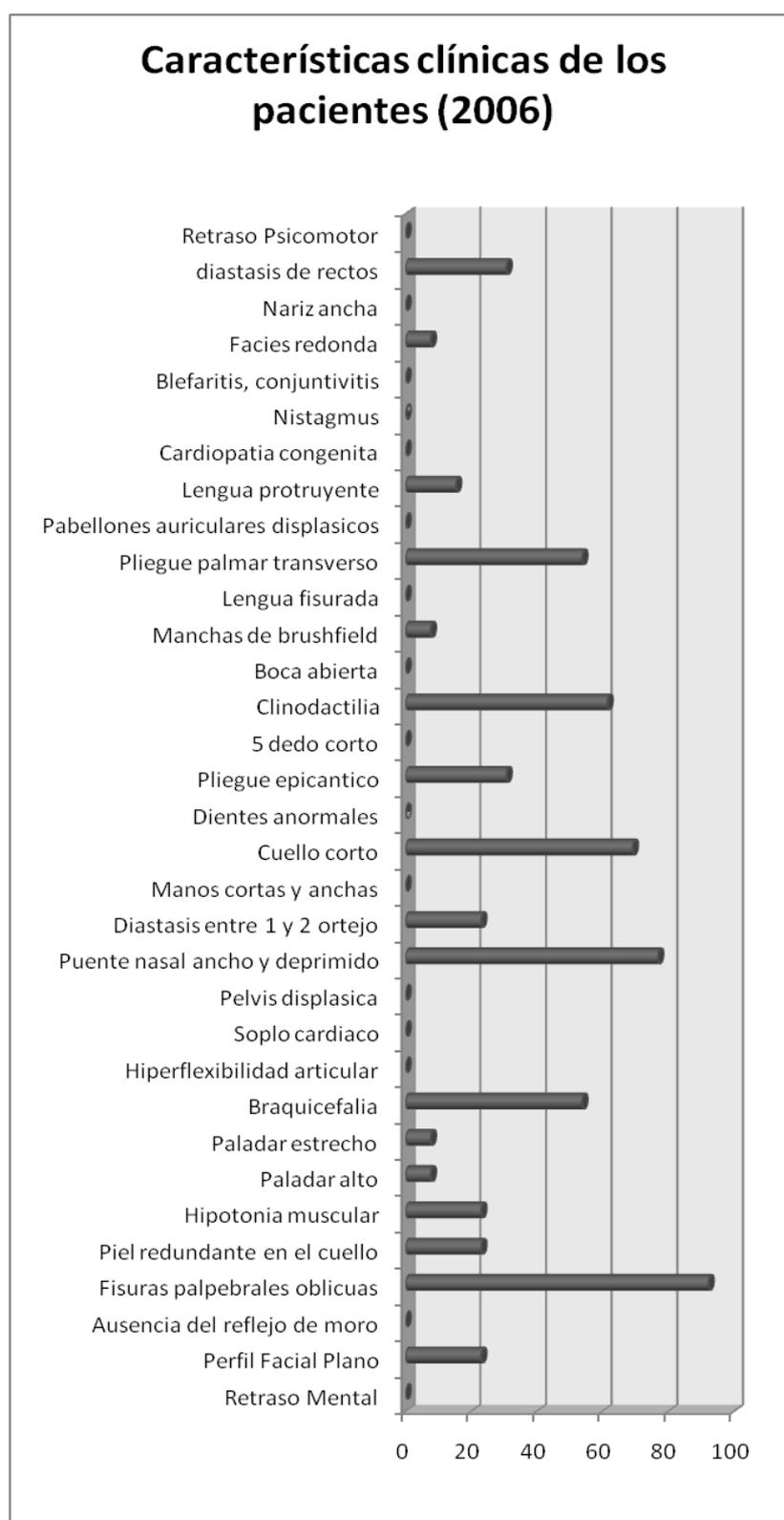
Gráfica 13. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2003.



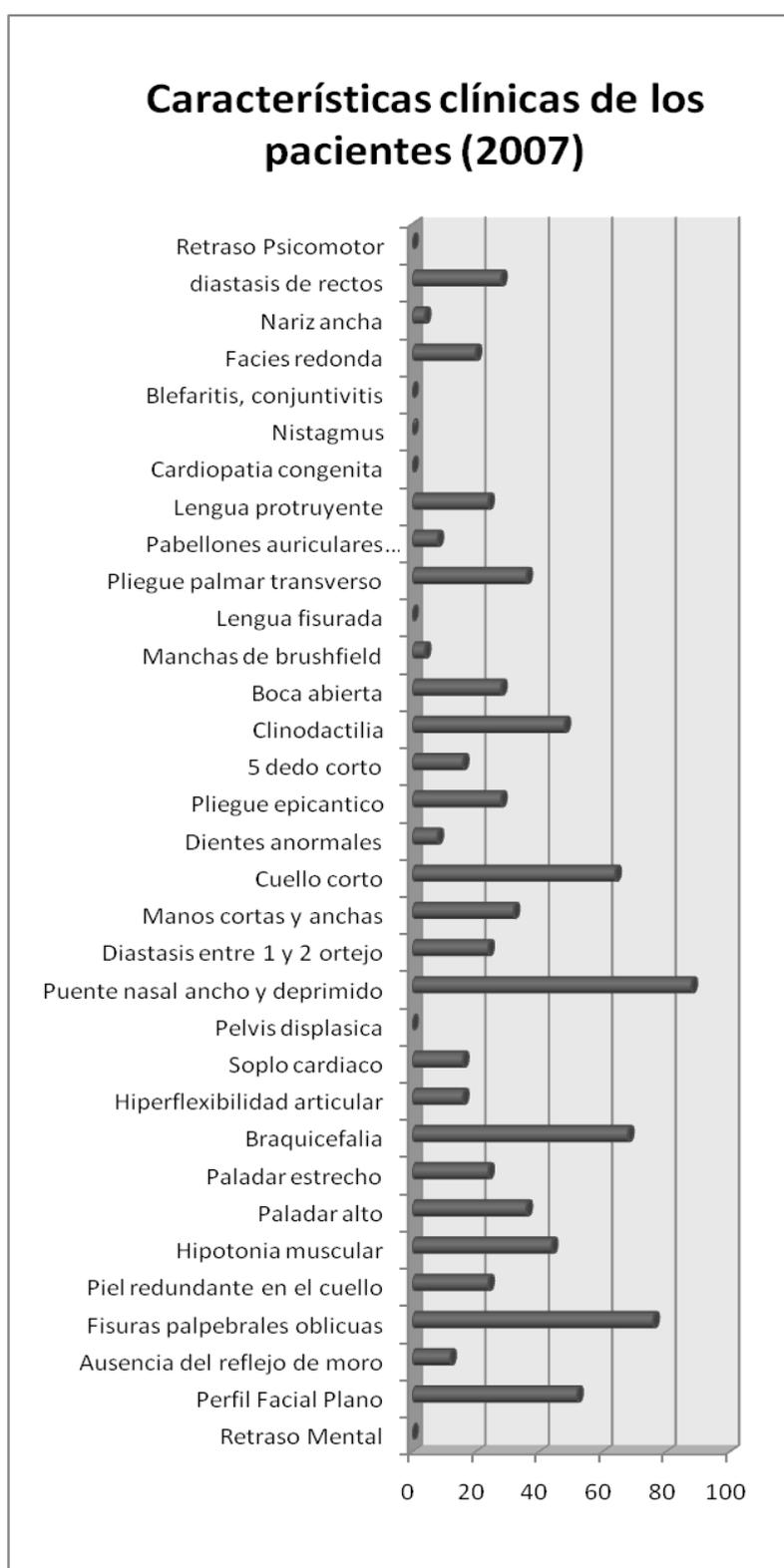
Gráfica 14. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2004.



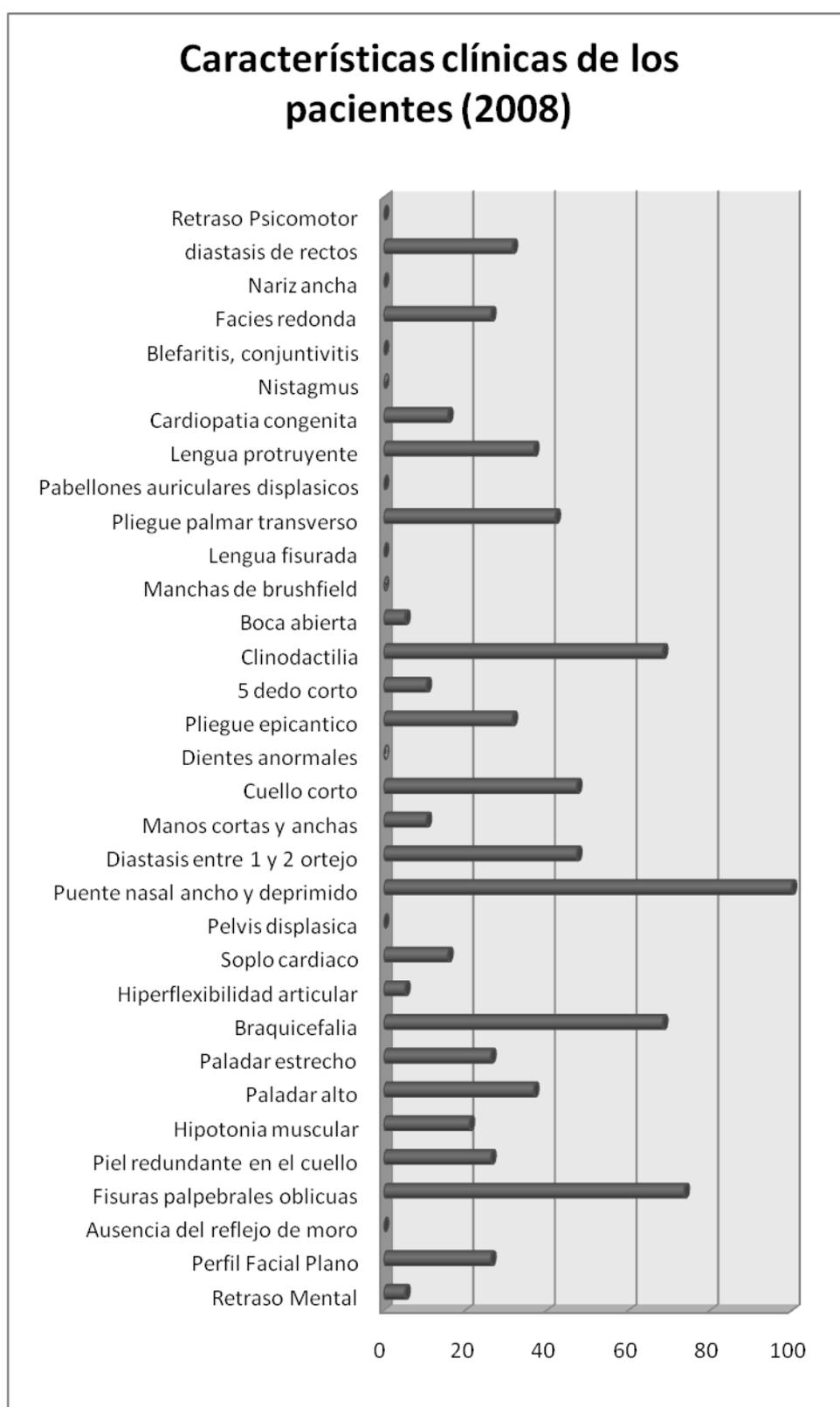
Gráfica 15. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2005.



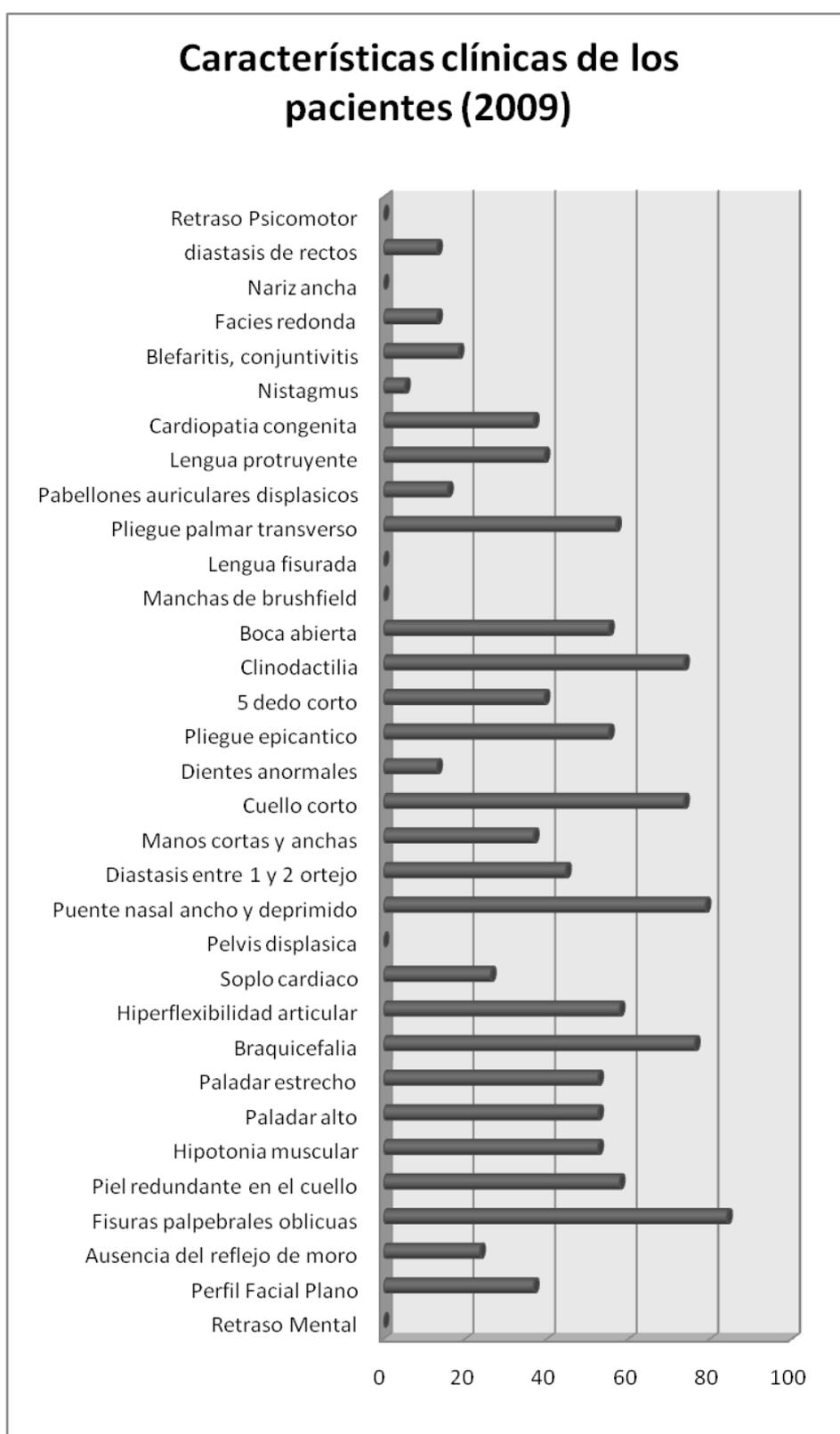
Gráfica 16. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2006.



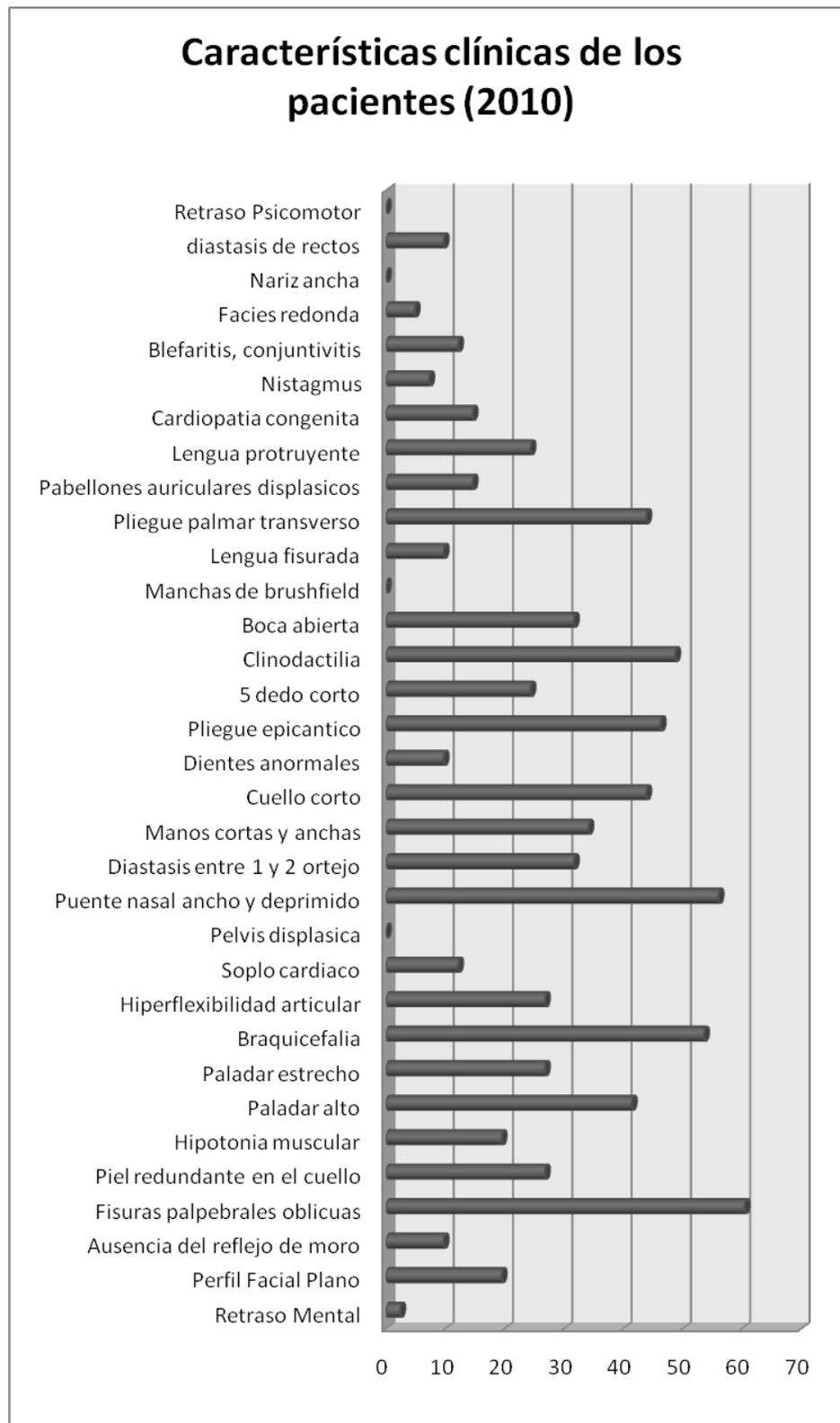
Gráfica 17. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2007.



Gráfica 18. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2008.



Gráfica 19. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2009.



Gráfica 20. Características clínicas expresadas en porcentaje de acuerdo a la evaluación física inicial de los pacientes en el 2010.

4.2 Discusión

El presente trabajo pretende analizar los aspectos epidemiológicos y citogenéticos relevantes del SD, específicamente en la población mexicana a través de los pacientes atendidos en el HGM.

En la gráfica 1 se puede observar que de los pacientes recibidos con diagnóstico presuntivo de SD, el 56% fue confirmado a partir de un cariotipo. Estos pacientes a su vez fueron clasificados de acuerdo a la variante citogenética que presentaron, como se muestra en las gráficas 5 y 6. Sólo un 5% de los pacientes resultaron normales, indicando que el diagnóstico clínico fue acertado. Esto se debe por un lado al número de metafases analizadas, que superan las 50 para que el estudio sea estadísticamente más significativo y para detectar un mayor número de mosaicos. Por otro lado, algunos casos dudosos o con sospecha de mosaico fueron confirmados o descartados mediante FISH para incrementar la especificidad del diagnóstico. El 39% de resultados inconclusos o no realizados se debieron a que la muestra no creció, o que los padres de los pacientes no desearon que se les realizara el cariotipo después de haber sido evaluados físicamente. A medida que se fue avanzando en el área de citogenética, se fue homogeneizando la forma de reportar los cariotipos y se pudo establecer la técnica de bandeado G como la de rutina en el laboratorio. Esto se ve reflejado en el incremento de cariotipos realizados en los últimos años. En la gráfica 2 se observa la relación entre los pacientes recibidos y los confirmados mediante el cariotipo, lo que indica que ha habido un avance en la forma de diagnosticar el síndrome, ya que anteriormente los médicos se basaban más en el diagnóstico clínico y no confirmaban el mismo con el cariotipo.

De de los pacientes recibidos, 76% son menores a un año de edad ya que la mayor parte de los diagnósticos realizados provienen de los bebés del cunero del hospital, y estando internados se facilita el acceso a las muestras (ver gráfica 4). Los pacientes mayores de edad, que corresponden a la minoría en la gráfica, frecuentemente han sido diagnosticados a partir de una exploración clínica previa pero acuden al hospital por patologías específicas y en ese momento se realiza el cariotipo.

Si se analiza la distribución citogenética de los pacientes, tenemos que el 87% corresponden a un cariotipo 47,XX,+21 ó 47,XY,+21 que concuerda con lo reportado en la literatura. Es

importante recalcar que la mayoría de los casos de trisomía 21 se deben a un evento de no disyunción meiótica (Robinson, 2002).

El 9% resultaron mosaicos, cuya severidad y rasgos fenotípicos resultaron variables y dependientes del número de células trisómicas en relación con las líneas celulares normales en los diferentes tejidos. El mosaicismo parental es una de las mayores causas de recurrencia, y también está relacionado con las parejas jóvenes que tienen hijos con SD. El análisis de pacientes con mosaico es muy importante ya que en muchos casos, debido a una mayor proliferación de las células normales, el paciente puede ser diagnosticado como normal. Aun más, si el mosaicismo está confinado a las células gonadales, la persona puede ser fenotípicamente normal, tener un cariotipo normal pero el riesgo de tener hijos con SD es mucho mayor. Si se comparan los resultados obtenidos con otros estudios realizados, el porcentaje en el hospital fue mucho más elevado. Esto se puede relacionar con el número de metafases que se analizaron (superiores a 50 en el HGM). Cabe mencionar que muchas veces el número de células trisómicas en sangre periférica es menor que las que están confinadas a otros tejidos, lo que también hace que disminuya la proporción de mosaicos detectados. Para una mejor detección de mosaicos se pueden utilizar métodos de diagnóstico más específicos. Un estudio realizado por Frías y colaboradores demuestra que la detección de mosaicos depende del método de diagnóstico elegido. Ellos estudiaron parejas con hijos normales, con un hijo con SD y con más de un hijo con SD. Al realizar el cariotipo, todos los padres resultaron normales. Al incrementar el número de metafases analizadas a 200 reveló un porcentaje de células trisómicas en los tres grupos. Al analizar las mismas muestras con FISH, se encontró que los padres con más de un hijo con SD tenían un mayor porcentaje de células hiperdiploides en comparación con los otros dos grupos. (Frias y cols., 2002).

En este trabajo, 4% se categorizaron como translocaciones Robertsonianas. En un inicio no se podían identificar a los cromosomas implicados en dichas translocaciones ya que la técnica no se realizaba con bandeo. Recién a partir de 1999 se clasificaron de acuerdo a los cromosomas involucrados. Por lo mismo, no se puede estimar las frecuencias de aparición de las translocaciones. Sin embargo, cualitativamente se puede decir que a partir del 2000 las translocaciones que aparecieron con más frecuencia fueron la 14/21, seguida de 13/21. Esta frecuencia se debe a que las bandas subteloméricas de los cromosomas 14 y 21, específicamente 14q11.1, 14q12 y 21q11.2, 21q21.1 son similares en secuencia. Esto facilita la

recombinación no homóloga entre Hsa14 y Hsa21, explicando en gran parte la formación de la translocación 14/21. No se reportó ninguna translocación 15/21. Aproximadamente el 25% de estas translocaciones son heredadas de un padre o de una madre portadora, lo que se asocia con un riesgo de recurrencia más elevado. Sin embargo, la mayoría de las translocaciones Robertsonianas resultan “*de novo*”. El diagnóstico apropiado de las translocaciones Robertsonianas y su distinción de las trisomías regulares son extremadamente importantes para proveer un asesoramiento genético adecuado y dar un riesgo de recurrencia más exacto (Bornstein y cols., 2010).

Los casos de isocromosomas fueron tan poco frecuentes que no tienen un porcentaje significativo. De acuerdo a la literatura, la mayoría de los pacientes con cariotipo 46,i(21q) son *de novo* y ocurren en etapas post cigóticas, por lo cual no son frecuentes. En otros están asociados a mosaicismo gonadal en los padres, por lo que sería bueno identificar si es el caso en los pacientes reportados (Mc Kinlay, 2004). Lamentablemente, no se contó con el cariotipo de los progenitores de los pacientes con esta anomalía.

El promedio de edades materna y paterna se encontró fuera de lo reportado en la literatura, debiéndose en su mayoría a que los datos estaban muy dispersos. Al analizar la incidencia de SD vs edad materna en la gráfica 8, se observa que el pico más elevado se encuentra entre los 20 -25 años. Esto se da porque esa es la edad reproductiva normal, y al incrementar el número de nacimientos, aumenta el número de pacientes con SD ya que esta enfermedad tiene una frecuencia general de 1/700 recién nacidos. A pesar de ello, se ve además que este pico desciende entre los 25 -29 años para volver a aumentar a partir de los 34. La edad materna avanzada es el factor asociado que representa mayor riesgo de no disyunción. En un estudio realizado en Atlanta, GA se encontró que la media de edad materna para errores en MI fue de 31 años, mientras que en MII fue de 32. Los errores de no disyunción relacionados a edad materna avanzada se deben a acumulaciones de efectos tóxicos del ambiente durante el arresto del oocito, una degradación de la maquinaria meiótica a través del tiempo, cambios en el funcionamiento del ovario debido a señalización hormonal subóptima y degradación del ambiente uterino (Sherman, 2006). Los oocitos inician meiosis durante el desarrollo fetal, y después de que los cromosomas homólogos sinaptan e inician recombinación, el oocito entra en un período de arresto. La meiosis continúa en la mujer sexualmente madura y se completa la primer división meiótica justo antes de que el oocito sea ovulado. La segregación correcta de

los homólogos depende de comportamientos específicos como el mantenimiento de las conexiones físicas entre homólogos y una restricción en los centrómeros de las cromátidas hermanas para que éstos se adhieran al mismo polo. Los errores en la segregación meiótica de cromosomas son frecuentes en la primer división meiótica, principalmente porque no se forman quiasmas correctamente entre los homólogos. Es por ello que existe un riesgo establecido de tener hijos con SD, y concuerda con que en la gráfica el mayor número de incidencias se encuentra en la edad reproductiva óptima. En el caso de edad materna avanzada, este riesgo se ve incrementado por los factores mencionados anteriormente y debido a que al envejecer el número de oocitos en condiciones óptimas es muy reducido. (Hassold y Hunt, 2001). En otro estudio realizado por Atlanta y National Down Syndrome projects en Estados Unidos, 2009 se encontró que el promedio de edad materna aumentó a través de los años, probablemente debido a la forma de vida actual y que las mujeres posponen la maternidad por razones personales. Además, separaron a los grupos por etnia siendo mayor la edad en la población blanca a nivel nacional en comparación con la afroamericana y la hispánica (Graves y cols., 2009).

La gráfica 9 indica que el sexo de pacientes con SD tiene en este estudio una relación cercana a 1:1. Se observan diferencias en comparación con otros estudios en los que la proporción de hombres con SD era más elevada que la de las mujeres (Mutton y cols., 1996).

Previo al 2001, el diagnóstico clínico por parte del médico genetista no estaba estandarizado. Es por esto que no se tienen datos anteriores a dicha fecha. Con el empleo de los cuadros diagnósticos de Jackson y Hall, el diagnóstico se volvió más específico. Sin embargo, esto depende totalmente de la percepción del genetista. Incluso en algunos expedientes se encontraron reportes de “fenotipo de SD”, sin mencionar a cuál de las más de 30 características clínicas reportadas se refiere. Las gráficas 10 a 20 muestran las observaciones clínicas realizadas por el médico de acuerdo al año (2000 a 2010) en que los pacientes acudieron al hospital.

Entre las características clínicas más comunes se encontraron (en orden de frecuencia):

- Puente nasal deprimido
- Pliegue palmar transversal

- Fisuras palpebrales oblicuas
- Pliegue epicántico
- Clinodactilia
- Cuello corto

Mientras que las menos frecuentes fueron (en orden de frecuencia):

- Diástasis de rectos
- Lengua protruyente
- Paladar ojival
- Manos cortas

Estos datos concuerdan con los reportados en la literatura. En un estudio realizado en Brasil, se encontró que un 90% de los pacientes presentaron perfil facial plano, braquicefalia, fisuras palpebrales oblicuas, puente nasal deprimido e hipotonía (Bertelli y cols., 2009).

Sin embargo, una de las características más asociadas a SD es el retraso mental, la cual no se reportó en los cuadros diagnósticos de los pacientes del hospital debido a que la mayor parte de los pacientes son bebés y en ellos no se puede evaluar dicha característica. En el caso de los pacientes más grandes, se da por hecho que los pacientes cursan con retraso mental, el cual

está asociado a una proteína TTC3 que está codificada por un gen presente en la región crítica de SD ubicada en 21q22. Estudios recientes demuestran que al haber un incremento en esta proteína, hay una interacción física con CIT- K y CIT -N, dos efectores de una GTP-asa involucrada en la proliferación y diferenciación neuronal. Además, los niveles incrementados de TTC3 llevan a una inhibición de la extensión de neuritas (Berto, 2007).

En resumen, el trabajo demuestra la importancia de combinar el diagnóstico clínico por parte del médico genetista en conjunto con el diagnóstico citogenético de acuerdo a lo estipulado por la Guía de Salud para pacientes con Síndrome de Down, elaborada por la SSA. También se muestran datos estadísticos relevantes para la población en estudio que pudieran servir como base para establecer la frecuencia de padecimiento de SD en la población mexicana.

5. Conclusiones

- Se encontró que sólo un 56% de los pacientes recibidos tuvieron diagnóstico confirmatorio para SD, mientras que un 5% resultaron normales y en 39% de los casos, los resultados fueron inconclusos.
- La mayoría de los pacientes que acudieron al SG tenían menos de 1 año de edad debido a que el diagnóstico se realiza en el cunero del HGM.
- La variedad citogenética más común en los pacientes resultó ser la trisomía libre en un 87% de los casos, seguida por mosaicos con un 9% y por último las translocaciones Robertsonianas que representaron un 4% siendo en su mayoría 14/21. Los casos de Isocromosomas no representaron un porcentaje significativo.
- El rango de edad materna en relación a la incidencia fue mayor en mujeres jóvenes debido a la edad reproductiva ideal. Sin embargo, esta incidencia disminuye entre los 25 y los 30 años. A partir de los 34 la incidencia incrementa, lo que demuestra la relación entre la edad avanzada y el riesgo de tener hijos con SD.
- Las características clínicas reportadas en los pacientes son muy variables, aunque entre las más comunes se encuentran: Puente nasal deprimido, facies redonda, pliegue epicántico, clinodactilia, fisuras palpebrales oblicuas y cuello corto.
- Se demostró la importancia de realizar el cariotipo tanto como para confirmar el diagnóstico de SD, así como también para poder proporcionar un asesoramiento genético adecuado.

6. Referencias

1. BASILE, H.(2008); *Retraso mental y Genetica del Sindrome de Down*. ALCMEON, 15(1) 9-23.
2. BERTELLI, P.; BISELLI, J.M.; BONFIM, D.; GOLLONI, E.M. (2009); *Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the southeast of Brazil*. *Rev Assoc Med Bras*. **55**(5): 547-552.
3. BERTO, G.(2007); The Down Syndrome critical region protein TTC3 inhibits neuronal differentiation via Rho A and Citron Kinase. *J Cell Sci*. **120** (11): 1859- 1867.
4. BORNSTEIN, E.; LENCHNER, E.; DONNENFELD, A.; JODICKE, C.; KEELER, S.; KAPP, S.; DIVON, M. (2010); Complete trisomy 21 vs translocation Down syndrome: a comparison of modes of ascertainment. *Am J Obstet Gynecol*. **203**(4): 391.
5. BORSATTO, B.; CARDOSO, M.; MOREIRA, E.; ARAUJO, C. (1998); Age- associated mosaicism and polyploidy in Down's syndrome. *Mech Ageing Dev*. **100** (1): 77-83.
6. CHIU, R.; AKOLEKAR, R.; XHENG, Y.; LEUNG,T. (2011); Non – invasive prenatal assesment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*. **342**:c7401.
7. CONTI, A. (2007); Altered expression of mitochondrial and extracellular matrix genes in the heart of human fetuses with trisomy 21. *BMC Genomics*. **8**:268.
8. FRIAS, S.; RAMOS, S.; MOLINA, B.; DEL CASTILLO, V.; MAYEN, D.G. (2002); Detection of mosaicism in lymphocytes of parents of free trisomy 21 offspring. *Mutat Res.*, **520**:25-37.
9. GAULDEN, M.E. (1992); Maternal age effect: The enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. *Mutat Res*. **296**: 69 - 88.
10. GALLEGOS, M.C.; ROMERO, G.; PEREZ, N.M.; SALAZAR, M. (2007); Defectos congénitos mayores y múltiples en neonatos de mujeres atendidas en un hospital de tercer nivel. *Ginecol Obstet Mex*. **75**:247-252.
11. GEKAS, J.; GRADUS, D.; DURAND,A.; VALLEE, M.; JOHANNES, H.; BUJOLD, E.; FOREST, J.C.; ROUSSEAU, F.; REINHARZ,D. (2011); Rapid testing versus karyotyping in Down's syndrome screening: cost-effectiveness and detection of clinically significant chromosome abnormalities. *Eur J Hum Genet*. **19** (1): 3-9.
12. GRAVES, E.; FREEMAN, S.; DRUSCHEL, C.; HOBBS, C.; O'LEARY, L.; ROMITTI, P.; ROYLE, M. (2009); Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome

- nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet.* **125** (1):41-52.
13. HASSOLD, T.; HUNT,P. (2001); To Err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet.* **2**:280-291.
 14. HATTORI, M.; FUJIYAMA, A.; TAYLOR, T.; WATANABE, H.; YADA, T.; PARK, H.; TOYODA, A.; ISHII, K. (2000); The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature.* **18**:311-319.
 15. KAMINKER, P. (2008); Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico genético. *Arch Argent Pediatr* **106** (3):249-259.
 16. LAMB, N.; YU, K.; SHAFFER, J.; FEINGOLD, E.; SHERMAN, S. (2005); Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21. *Am J Hum Genet.* **76**:91–99.
 17. LUTHARDT, F.; KEITGES, E. (2001). Chromosomal Syndromes and Genetic Disease. ELS. ELDI: 10.1038/npg.els.0001446.
 18. MCKINLAY, R.J.; GARDNER, G.; SUTHERLAND, G. (2004); *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. 3 ed. Oxford University Press. New Jersey, U.S.A.
 19. MOORE,C.; BEST,R. (2007); Chromosome Mechanics. ELS. ELDI:10.1002/9780470015902.a0001441.pub2.
 20. MUTCHINICK, O.; LISKER, R.; BABINSKY, V.(1991); Risk for Down Syndrome based on maternal ages grouped in intervals of 2 and 5 years in the Mexican population. *Bol Med Hosp Infant Mex.* **48**(8):534-7.
 21. MUTTON, D.; ALBERMAN, E.; HOOK, E. (1996); Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. *J Med Genet.* **33**:387-394.
 22. PARK, J.; OH,Y.; CHUNG, K. (2009); Two key genes closely implicated with the neuropathological characteristics in Down Syndrome: DYRK1A and RCAN1. *BMB rep.* **31**:6-15.
 23. ROBINSON, W.; MCFADDEN, D. (2002); Chromosomal Genetic Disease: Numerical Aberrations. ELS.
 24. ROIZEN, N.; PATTERSON, D. (2003); Down's syndrome. *Lancet.* **361**: 1281- 1289.
 25. ROMANA, S.; VEKEMANS, M. (2005); Clinical molecular cytogenetics. ELS. ELDI 10.1038/npg.els.0005573.
 26. SHERMAN, S.L.; LAMB, N.E.; FREEMAN,S.B.; ALLEN, E.G.(2005); Risk factors for non disjunction of trisomy 21. *CytogeneticGenome Res.* **11**:273-280.
 27. SHERMAN, S.L. (2006); Relationship of recombination patterns and maternal age among non disjoined chromosomes 21. *Biochem Soc Trans.* **34**(4):578-580.

28. VALDES, J.M.; BLANCO, M.E.; KOFMAN, S.; MUTCHINICK, O. (1997); Defectos congénitos en el Hospital General de México. Frecuencia observada durante 10 años mediante el RYVEMCE. *Rev Méd Hosp Gen Méx.* 60(4):181-7.
29. VEKEMANS, M. (2005); Trisomy. *ELS*. EDOI: 10.1038/npg.els.0005544
30. WHITLOCK, J. (2006); Down syndrome and acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* **135**: 595-602.
31. YAHYA-GRAISON, E.; AUBERT, J.; DAUPHINOT, L.; RIVALS, I.; PRIEUR, M.; GOLFIER, G.; ROSSIER, J; PERSONNAZ, L.; CREAU, N.; BLEHAUT, H.; ROBIN, S.; DELABAR, J.M.; POTIER, M.C. (2007); Classification of human Chromosome 21 Gene expression variations in Down Syndrome: Impact on disease phenotypes. *Am J Hum Gen.* **81**:475-491 .
32. YAMAMOTO, T.; SHIMOJIMA, K.; NISHIZAWA, T.; MATSUO, M.; ITO, M.; IMAI, K. (2011); Clinical manifestations of the deletion of DSCR including DYRK1A and KCNJ6. *Am J Med Genet A.* **155A (1)**: 113-9.