

11226

36
2ej

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios Superiores
Instituto Mexicano del Seguro Social



ASPECTOS CLINICOS Y ANALISIS CITOGENETICO EN
NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE DOWN

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

P R E S E N T A N

Dr. Guillermo García Albarrán

Dr. Fco. Rene Martínez Rivero

Asesor: Dr. Jorge Newton Sánchez



IMSS
SEGURIDAD PARA TODOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TULPETLAC, EDO. DE MEX. DICIEMBRE

1992



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 está 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.

INDICE

| | Num |
|--|-----|
| INTRODUCCION..... | 1 |
| Citogenética humana..... | 6 |
| Mitosis..... | 13 |
| Meiosis..... | 14 |
| Clasificación de los cromosomas..... | 22 |
| Aberraciones cromosomicas..... | 25 |
| JUSTIFICACION..... | 28 |
| Síndrome de Down..... | 30 |
| Base cromosomica del síndrome de Down... | 33 |
| Características clinicas..... | 35 |
| OBJETIVOS..... | 39 |
| UNIDAD DE INVESTIGACION..... | 39 |
| MATERIAL..... | 40 |
| PREPARACION DE LOS CROMOSOMAS..... | 41 |
| RESULTADOS..... | 46 |
| GRAFICAS..... | 48 |
| CONCLUSIONES..... | 49 |
| | |
| BIBLIOGRAFIA..... | 56 |

INTRODUCCION

El impacto científico de la genética en la medicina durante los últimos quince años ha sido realmente extraordinario. Hoy día, es prácticamente imposible que un médico, aparte los especialistas, evite relacionarse con algún aspecto de la genética médica. El abrumador descubrimiento de nuevas enfermedades y síndromes genéticos, la aparición reciente de varios textos recalcando la importancia y la necesidad de comprender el papel de la genética en medicina, la edición de nuevas revistas sobre genética, y los numerosos trabajos de investigación en muchas publicaciones ha creado un clima intelectual de excitación, y al mismo tiempo de frustración, para estar al día en los adelantos relacionados con esta materia.

El lugar que ocupa la genética en la medicina no ha sido siempre tan claro como en la actualidad. Aunque hoy día sabemos que la genética desempeña un papel crucial en la estructura conceptual de la biología y están ya madurando sus frutos en la teoría y en la práctica de la medicina (Lederberg, 1959), hasta hace pocos años se pensaba que la genética solo tenía relación con la herencia de caracteres triviales, superficiales y raros, por no haberse comprendido aún el papel fundamental de los genes en los procesos básicos de la vida. .

El descubrimiento de los principios de la herencia

por Mendel, un monje austriaco, en 1865, no despertó ningún interés entre los hombres de ciencia médicos, ni virtualmente tampoco en otros biólogos. En verdad, el trabajo original de Mendel pasó inadvertido en la literatura científica durante 35 años.

Charles Darwin, cuya gran obra El origen de las especies, publicada en 1859, destacaba la naturaleza hereditaria de la variabilidad entre los miembros de una especie como factor importante de evolución, no tenía la menor idea de cómo actuaba la herencia. En aquella época la herencia era considerada una mezcla de los rasgos de ambos progenitores, y se aceptaban aún las ideas de Lamarck acerca de la herencia de los caracteres adquiridos. Los trabajos de Mendel podrían haber aclarado los conceptos de Darwin sobre el mecanismo de la herencia de la variabilidad, pero no parece que Darwin se percatase nunca de la importancia de tales trabajos, y acaso ignore su existencia.

Mendel desanimado quizá, por el resultado de otras experiencias proyectadas de modo menos favorable, optó por el camino seguido por muchos afortunados hombres de ciencia: abandonó la investigación y se convirtió en un administrador.

Las leyes de Mendel, que constituyen la piedra angular de la ciencia genética, fueron inducidas de las experiencias practicadas por este investigador en guisantes

de olor, en las cuales cruzó estirpes puras, que diferían en una o más características definidas, y siguió por lo menos durante dos generaciones, la progenie de estos cruzamientos.

Las tres leyes que dedujo de los resultados de sus experiencias se formulan del siguiente modo.

HERENCIA DE LA UNIDAD. Se creía antes de la época de Mendel que los caracteres de los padres se mezclaban o fundían en sus descendientes. Mendel afirmó claramente que esta mezcla no ocurre y que los caracteres de los padres, aunque no se manifiesten en los vástagos de la primera generación, pueden reaparecer sin haber sufrido cambio alguno, en una generación posterior.

SEGREGACION. Los dos miembros de un par individual de genes nunca se hallan en un mismo gameto, sino que siempre se segregan y pasan a diferentes gametos.

SURTIDO INDEPENDIENTE. Los miembros de diferentes pares de genes surten los gametos, independientemente uno de otros. (2)

El desarrollo de la genética como ciencia independiente data, por consiguiente, no del propio trabajo de -

Mendel, sino de los artículos en que se publico el redescubrimiento de sus leyes.

La genética puede definirse como "la ciencia de la herencia y la variabilidad". A nuestro derredor podemos -comprobar la herencia al observar entre los seres vivos - (animales o plantas) la continuidad de las especies, que nos habla de factores hereditarios que la han condicionado en el largo e interminable proceso de la evolución biológica. Al mismo tiempo somos testigos, ante el mismo espectáculo, de la extraordinaria variabilidad que existe - no tan solo entre las diferentes especies, sino aun dentro de la misma. (1)

El reconocimiento del papel preponderante de los -genes en los organismos vivos ha sido consecuencia de la comprensión progresiva del carácter universal de la estructura bioquímica y de las funciones del organismo vivos. La obra de Garrod prefiguró estos conocimientos aunque, en los primeros días de la genética, su importancia fundamental no era aún evidente. El concepto fue formulado con claridad por Beadle y Tatum en 1941, en su hipótesis de -un gen=un fermento-. (2)

El estudio de los factores genéticos que condicionan la variabilidad constituye la genética humana y dentro de su inmenso campo de la genética clínica es la nue-

va especialidad médica que estudia la herencia y la varia bilidad de los caracteres patológicos y de los caracteres fisiológicos de los seres humanos.

La genética clínica entonces estudia pacientes en los que trata de establecer un diagnóstico que se divide en "diagnóstico clínico" y "diagnóstico genético" Además de que considera de manera primordial el pronóstico, que abarca dentro de lo que se llama Consejo Genético, las po sibilidades de riesgo y las medidas preventivas, curativas o de rehabilitación, según el caso.

Los nuevos conocimientos genéticos en las dos deca das últimas ha tenido consecuencia fructíferas para la me dicina clínica. Se calcula que una tercera parte de los niños atendidos en los hospitales pediátricos está allí por causa de trastornos genéticos, lo que constituye una gran diferencia respecto de los primeros años del siglo e incluso respecto a la era preantibiótica. Antes de que di fundiesen la inmunización y los antibióticos y de que se mejorase la nutrición, muchos niños ingresaban en los hog pitales a consecuencia de enfermedades infecciosas o de trastornos de la nutrición como el raquitismo. En la actua lidad algunos de los pocos que presentan infecciones las sufren debido a defectos genéticos que perturban su resis tencia, y al menos en los países desarrollados, la mayo ría de los casos de raquitismo no proviene de nutrición.

defectuosa, sino de genes nocivos. Los progresos en las técnicas clínicas, asimismo, los perfeccionamientos de las técnicas quirúrgicas han contribuido al desplazamiento en los tipos de perturbaciones que hacen ingresar a los niños en los hospitales. En los adultos se ha evolucionado similar; hace algunos años se calculó que, en Irlanda del Norte, una cuarta parte de las camas de los hospitales destinadas a los casos crónicos estaban ocupadas por individuos afectados de enfermedades genéticas.(2)

CITOGENETICA HUMANA.

la citogenética es el estudio correlativo de la citología y la genética. Al volverse a descubrir los principios genéticos de Mendel en los comienzos del siglo XX los citólogos descriptivos ya habían colocado los cimientos de una nueva ciencia, demostrando que el material nuclear se comportaba durante la replicación celular de la misma forma que se comportarían los "factores" hereditarios de Mendel. Por tanto, se constató que los cromosomas hacen de vehículo del material genético y que proporcionan la base física para la segregación genética y la conducta multiplicadora. Las observaciones que permitieron esta profunda introspección fueron que los cromosomas (en muchos organismos) estaban apareados, que se dividían lon-

gitudinalmente durante la división celular procurando -- igualdad distributiva del material genético, y que su número y morfología eran relativamente estables dentro de -- una especie, pero que variaban de unas especies a otras -- además, cuando se sucedían nuevas formas morfológicas o -- un cambio en el número, esto iba casi siempre asociado, o bien con una conducta multiplicadora alterada de los genes o un fenotipo alterado del portador de la aberración, o bien con la forma cambiada, o bien con quedar asociados con ambos. Se realizaba un tipo especial de replicación -- celular cuando se formaban las células germinales, cosa -- que mantendría los números cromosómicos de una generación a la próxima y aseguraría que un miembro de cada par de -- cromosomas quedase incluido en los gametos.

En tanto que la mayoría de estas observaciones se realizaron en organismos inferiores más asequibles para -- su estudio, algunos investigadores llevaron a cabo la citología nuclear del hombre ya antes de 1900. Sin embargo el elevado número de cromosomas, su tamaño relativamente pequeño y los métodos inadecuados de fijación y preparación del material, hicieron las observaciones cuidadosas extremadamente difíciles. Por consiguiente hubo desacuerdo acerca de cuál era el número de cromosomas humanos; -- en general se aceptó durante algún tiempo el de 48 como -- número diploide normal. (3)

Una serie de progresos técnicos ha hecho mucha más fácil el trabajo con los cromosomas humanos. El primero de ellos fue la evolución de los métodos de extensión o dispersión, que permitían a los investigadores hinchar -- las células individualmente sobre portaobjetos, haciendo anticuado al material seccionado con todas sus dificultades inherentes. Al mejoramiento de la técnica para el manejo de las células en suspensión, siguió el tratamiento de las mismas para acrecentar la claridad de los cromosomas durante el proceso mitótico. Con estas innovaciones -- los métodos de cultivo de células y tejidos se simplificaron considerablemente y se hizo posible para muchos laboratorios lograr el crecimiento de células a partir de las biopsias de muy diferentes órganos y tejidos. A pesar de estos logros fue sorprendente cómo, en 1956, Tjio y Levan manifestaron que sus observaciones sobre el número de cromosomas de células cultivadas a partir de fetos humanos -- no estaban de acuerdo con el número aceptado generalmente. Informaron, y proporcionaron pruebas convincentes de ello de un número diploide de 46. el mismo año Ford y Hamerton habiendo usado células germinales; espermatozoides primarios, también informaron de la presencia de 23 pares de cromosomas, uno de los cuales era un par desigual, los cromosomas sospechados X e Y.

El más útil de los métodos en los años 50' fue el

ideado por Moorhead y colaboradores, que permitio establecer cultivos a corto término de leucocitos separados de una muestra de sangre periférica y hacer preparaciones de tales cultivos; en ella los cromosomas quedaban claramente extendidos. De estos estudios ha resultado que muchos síndromes clínicos conocidos están asociados con una o más aberraciones del equipo cromosómico de los individuos afectados y en la mayoría de los casos, probablemente causadas por ellas. También se ha establecido que una proporción elevada, quizás una cuarta parte, de abortos humanos contienen complementos de cromosomas anormales. En las neoplasias se encuentran frecuentemente un surtido de diferentes líneas celulares; cada una contiene una constitución cromosómica única, mientras que en algunas, como en la leucemia crónica mielógena, muchas células contienen el mismo o los mismos cromosomas aberrantes raros. (3)

Durante la evolución de estos estudios, cuando la acumulación de casos es utilizable, se puede emplear la información para conocer mejor el papel de los genes en la diferenciación y desarrollo embrionarios. Si, por ejemplo, se nota que una pequeña porción de un cromosoma particular falta regularmente en individuos que manifiestan una malformación particular, sería razonable suponer que el segmento que falta contiene genes que influyen en el desenvolvimiento del tejido u órgano malformados. Cuando

Mo Hay Ho A

Mo Hay Ho A

se haya recogido suficiente número de casos con detalle -- puede emplearse el mismo tipo de razonamiento y argumentación para asignar los genes particualres a cromosomas específicos y puede conocerse algo más de la posición en el interior del cromosoma de los genes individuales, sobres sus relaciones de conexión.

Hay que reconocer que los notables avances técnicos, sobre los cuales se basan las mejoras citogenéticas humanas de la ultima década, consisten en su mayor parte en hacer más visibles a los crompsomas mediante la microscopia ordinaria. Aunque todavía no es posible distinguir con certeza cada miembro del equipo cromosómico humano -- con estas técnicas. Los métodos más nuevos se basan hoy -- día en los estadios del desarrollo que dan mucha mayor -- precisión a las observaciones citológicas y que permiten la detección de aberraciones mucho más pequeñas.

Una tecnica que ésta siendo muy estudiada es la de la autorradiografía de los cromosomas. Se ha observado -- que, entre los grupos de cromosomas que tienen una morfología similar el tiempo y la proporción a los cuales tiene lugar a la replicación del DNA puede, en ciertos casos usarse para hacer una diferenciación de los mismos. Algunos cromosomas poseen aspectos que permanecen ocultos --- cuando se emplea un método preparatorio estándar; una vez conocidos los métodos que evidencien mejor tales aspectos

pueden aplicarse de forma habitual para facilitar la identificación de los cromosomas individuales. (3)

Los cromosomas se observan a menudo en un tiempo - en el que aparecen muy contraídos, es decir, en la meta-fase. En el estudio citogenético de otros organismos ha - resultado eficaz observar a los cromosomas durante la temprana profase de la meiosis. En este tiempo se advierten muchos aspectos morfológicos diminutos, pero constantes - haciendo posible el detectar cambios mucho más pequeños - que los que se detectan a partir del estudio de tan sólo células metafásicas.

Aunque se han referido muchas aberraciones cromosó micas humanas, sin embargo, se conoce todavía muy poco -- acerca de sus causas. Solamente por el estudio completo - de todos los agentes etiológicos posibles será factible - encontrar aquellos que son responsables de los sucesos -- acaecidos en el hombre y hayar los métodos de control. -- Muchos estados previamente sin asociar con anomalía cromosomica van sin duda asociados con cambios mucho más pequeños que los ahora detectables. Se puede afirmar por anti-cipado que la citogenética humana continuará sus progre--sos y se convertira en una parte importante de la practica de la medicina y contribuirá de forma fundamental al - conocimiento de la biología humana. (3)

CROMOSOMAS HUMANOS

Los 46 cromosomas de las células humanas forman -- 23 pares homólogos. Los miembros de cada par homólogo co-inciden en cuanto a la información genética que cada uno contiene; es decir, presentan los mismos loci genéticos -- en idéntico orden, pero en cada locus pueden mostrar los mismos o diferentes alelos. En el momento de la ferti-lización se hereda del padre un miembro de cada par, y el -- otro de la madre. En varones y hembras son semejantes 22 de los pares, que por ello se denominan autosomas.

Los cromosomas sexuales constituyen el par restan-te, son distintos en varones y hembras y tienen importan-cia primordial en la determinación del sexo. En general -- los componentes de cualquier par de cromosomas son in-diferenciables microscópicamente entre sí, y lo mismo ocu-rre entre los cromosomas sexuales de la mujer, que se de-nominan cromosomas X. En el varón, los miembros del par -- de cromosomas sexuales difieren mutuamente: uno es un X, idéntico a los X de la hembra, en tanto que el otro, deno-minado cromosoma Y, es más pequeño que el X y no parece -- ser homólogo con éste, excepto posiblemente con respecto a unos cuantos genes.

Como quiera que las hembras son XX, sus células -- reproductoras contienen todas un cromosoma X; en cambio, los varones son XY y producen espermios portadores de cro-

mosomas X y de Y en números aproximadamente iguales. En consecuencia, las hembras humanas son consideradas el --- sexo homogamético, mientras que los varones son el sexo heterogamético, esta disposición es característica de muchas formas vivientes, pero no de todas; en las aves las hembras son el sexo heterogamético.

cada progenitor proporciona a su descendiente 23 -- cromosomas, un miembro de cada par. Se dice que cada cé-- lula sexual (gameto), sea óvulo o espermatozoide, presenta una cifra cromosómica haploide (n) (de háploos, sencillo). En la especie humana, $n=23$. La célula formada por fertilización del óvulo por el espermio, el cigoto, posee 23 pares de cromosomas, es decir, 46; éste es el número diploide ($2n$) (de diploos, doble). Casi todas las células somáticas humanas son diploides. (2)

MITOSIS

La mitosis es el tipo de división celular por medio del cual el cuerpo crece y sustituye las células de desecho. La división que sufre el citoplasma durante la mitosis consiste en la simple escisión por su mitad, pero el núcleo experimenta toda una serie de procesos muy com--

plicados de los que resulta la trasmisión a las dos células hijas del mismo complemento de cromosomas que existe en la célula madre. Se distinguen cuatro etapas en la mitosis; profase, metafase, anafase y telofase. Una célula que no se halla en plena división activa se dice que esta en interfase. (6)

Profase. Los cromosomas se hacen visibles, en este momento, el contenido de DNA en las células se ha duplicado, y puede observarse que cada cromosoma se halla formado por dos cordones largos, delgados y paralelos, los cromátides, unidos en un punto, el centromero. La posición del centromero es constante en todo el cromosoma. La mayor parte del material cromosómico se tiñe con intensidad y se dice que es eucromático pero ciertas áreas se colorean de modo distinto, tal vez a causa de su distinto enrollamiento, y se denominan heterocromáticas.

La desaparición de la membrana nuclear se inicia durante la profase y el núcleo pierde su identidad de manera progresiva. En el mismo momento, dos cuerpos diminutos, los centriolos, emigran hacia los polos opuestos de la célula, justamente desde el exterior de la membrana nuclear.

Metafase. Se alcanza cuando los cromosomas, que ahora se han engrosado y se tiñen aún con más intensidad

se alinean en un plano ecuatorial de la célula. Es ésta - la fase en la cual se estudian con más facilidad los cromosomas individuales, pues los cromátides se hallan en estado de máxima concentración y los cromosomas se disponen en una placa de metafase más o menos de dos dimensiones. Los cromosomas están conectados en sus centrómeros por -- microtúbulos de proteína que siguen la dirección de los -- centriolos. Estos microtúbulos forman una estructura denominada huso. Algunos microtúbulos se originan en el centrómero, en tanto que otros proceden de distintos centros de organización de microtúbulos de la zona general de los centriolos; sin embargo no se ha aclarado el papel del -- propio centriolo en la mitosis. Los dos miembros de un -- par de cromosomas no establecen entre sí una asociación -- particular.

Anafase. Los centrómeros se dividen y los cromátides se separan, cuando la célula entra en anafase. La división de los centrómeros se efectúa paralelamente al eje longitudinal de los cromátides, estos se desplazan hacia los polos de la célula, como si el huso tirara de ellos; y como la fijación se establece en el centrómero por medio del huso, los cromosomas toman la forma de V o J, según -- la posición de aquél. El mecanismo por el cual los cromosomas se mueven a lo largo del huso en dirección a los --

polos es desconocido. cuando los cromátides llegan a los polos de la célula, se consideran como cromosomas hijos.

Telofase. La fase siguiente de la división celular, la telofase, se inicia cuando los cromosomas llegan a los polos de las células. Su comienzo coincide con la división del citoplasma (citocinecic), que empieza por la formación de un surco cerca del plano ecuatorial. Se forma una membrana completa en toda la célula, que queda dividida así en dos nuevas células, cada una con su complemento de cromosomas. Los cromosomas se desarrollan de forma progresiva y, en consecuencia se tiñen con menor intensidad. Más tarde ya no tiñen como entidades individuales, y el área donde se localiza queda envuelta por una membrana nuclear. Cada célula hija se presenta ahora como una célula de interfase típica, con la participación activa de los cromosomas en el metabolismo celular. (2)

MEIOSIS

La meiosis es un tipo especial de división celular de la que resulta la producción de gametos. Las células hijas formadas por la meiosis sólo contienen la mitad del número de cromosomas existentes en la célula madre, y que

corresponde a cada uno de los presentes en cada par de -- los cromosomas.

Esto es distinto de lo que sucede en la mitosis, - en que cada célula hija es de constitución cromosómica -- idéntica a la célula madre.

Se efectúan dos divisiones meióticas sucesivas. En la primera, la división de reducción, los cromosomas homólogos se aparean durante la profase y luego se separan en la anafase, aunque permaneciendo intacto el centrómero de cada cromosoma. En la segunda división meiótica, como en la mitosis ordinaria, se divide el centrómero de cada cromosoma y los cromátides pasan a los polos opuestos.

PRIMERA PROFASE MEIOTICA.

Se distinguen cinco etapas en la primera división - meiotica.

Leptoteno. Se caracteriza por la primera aparición de los cromosomas como filamentos delgados. Los filamentos se observan todavía como elementos únicos, individualizados, aun cuando el DNA se ha duplicado antes de esta etapa

Cigoteno. Se caracteriza por el apareamiento (si-

napsis de los cromosomas homólogos) Los dos miembros de cada par se disponen paralelos uno respecto del otro, en una asociación punto por punto, para formar bivalentes. - Este aparejamiento no ocurre en la mitosis.

Paquiteno. Es el período de engrosamiento de los cromosomas. Estos experimentan un denso enrollamiento y se tiñen de un color más oscuro. Los bivalentes (cromosomas aparejados) se hallan en estrecha asociación, y cada cromosoma aparece formado en este momento por dos cromátides, por lo que cada bivalente está constituido por cuatro filamentos o cordones.

Diploteno. Se reconoce por la separación longitudinal que empieza aparecer entre los dos componentes de cada bivalente. Los centrómeros se conservan intactos, -- por lo que, aunque se separan los dos cromosomas de cada bivalente, los dos cromátides de cada cromosoma individual permanecen juntos. Durante la separación longitudinal, - las mitades de cada bivalente contactan por varios puntos denominados quiasmas, lo que puede indicar los lugares a cuyo nivel los cromosomas homólogos intercambian material entre sus cromátides.

Diacinesis. Es la etapa final de la profase y se -

Caracteriza por un enrollamiento más compacto de los cromosomas que, en consecuencia, se tifican de un color más oscuro y se acortan.

PRIMERAS METAFASE, ANAFASE Y TELOFASE MEIOSICAS

La metafase se inicia, como en la mitosis cuando desaparece la membrana nuclear y los cromosomas se desplazan hacia la placa ecuatorial. Durante la anafase los dos miembros de cada par se separan, y un miembro va a cada polo los bivalentes se ordenan de manera independiente -- uno del otro, por lo que los cromosomas constituidos originalmente por un surtido paterno y otro materno se ordenan ahora en mezcla de cromosomas paternos y maternos, pero de modo que un representante de cada par vaya a cada polo. La separación de los cromosomas homólogos constituye la base física de la segregación. La combinación al azar de los cromosomas paternos y maternos en los gametos es la base del surtido independiente. La manera de conducirse los cromosomas durante la primera división meiotica -- constituye, por lo tanto, la base física de la herencia Mendeliana. El paralelismo entre el comportamiento de los genes y el de los cromosomas en la herencia fue observado por primera vez por Sutton en 1903, poco despues del re--

descubrimiento de las leyes Mendelianas.

Como quiera que los centromeros permanecen intactos, en el momento de la telofase, los dos cromátides de cualquiera de los cromosomas han pasado al mismo polo.

SEGUNDA DIVISION MEIOSICA

La segunda división meiosisica sigue a la la primera sin respuesta por parte del DNA. Se parece a la división meiosisica ordinaria, por el hecho de que los centromeros se dividen y los cromátides pasan a polos opuestos y producen dos células hijas idénticas.

El resultado final de la meiosis es la producción de cuatro células hijas, formadas con una sola duplicación del material de los cromosomas. Cada célula hija es aploide, es decir, solo tiene 23 cromosomas los cuales no se hallan aparejados. (?)

CLASIFICACION DE LOS CROMOSOMAS

Los cromosomas humanos se clasifican según su tamaño y posición del centrómero, de acuerdo con un esquema adoptado en una reunión de citogeneticistas humanos, celebrada en Denver, Colorado (1960). Hasta el desarrollo reciente de técnicas de bandeado.

A menudo es imposible clasificar los cromosomas en 23 pares exactos y, de ordinario, lo mejor es dividirlo en 7 grupos. Estos grupos, identificados por las letras de A a G, se disponen de acuerdo con su longitud decreciente, y se han considerado también como un método aceptable de clasificación. El surtido o serie de cromosomas ordenado de manera sistemática de acuerdo con la clasificación de Denver, se denomina cariotipo. (6)

Hacia 1966 se habían reunido bastantes conocimientos sobre las aberraciones numéricas y estructurales de los cromosomas, y en una conferencia de Chicago se convino añadir al sistema original una serie de símbolos que designarían determinadas características normales o raras de los cromosomas.

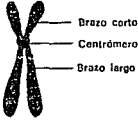
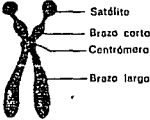




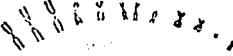
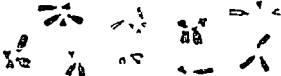

/ La línea diagonal indica mosaicismo; por ejemplo, 46/47 señala que el sujeto es un mosaico con líneas de 46 y de 47 cromosomas
+ y - estos signos señalan el exceso (+) o la --

falta (-) de un cromosoma o de parte de --
éste.

- p Brazo corto de cromosoma.
- q Brazo largo de cromosoma.
- r Cromosoma en anillo.
- t translocación.

Como ejemplo del empleo de estos símbolos conside-
raremos un varón con 45 cromosomas, incluyendo una trans-
locación del brazo largo de un cromosoma G al brazo largo
de un cromosoma D. El símbolo 45,XY,D-,G-,t(DqGq)+ descri-
be el cariotipo.

En 1971, con motivo de la celebración en Paris de --
una conferencia de normalización, el desarrollo de las --
nuevas técnicas de bandeado que emplean la fluorescencia --
de la quinacrina o la tinción de Giemsa, hizo patente la
necesidad de emplear el sistema de patrón de nomenclatura
para incluir los tipos de bandeado. Estas técnicas poseen
la gran ventaja de que permiten identificar individualmen
te cada uno de los cromosomas humanos. (6)

| TAMAÑO | | MORFOLOGIA | |
|---|---------------------------------------|---|---|
|  | |  | |
| PROPORCIÓN BRAZO LARGO-BRAZO CORTO | POSICIÓN DEL CENTRÓMERO | CROMOSOMAS CON SATELITES | |
| Grupo A Cromosoma 1 | Metacéntrico | Acrocéntricos grandes |  |
| Grupo A Cromosoma 2 | Submetacéntrico | Grupo D Cromosomas 13-15 |  |
| Grupo A Cromosoma 3 | Metacéntrico | Acrocéntricos pequeños |  |
| Grupo B Cromosoma 4 | Submetacéntrico | Grupo E Cromosomas 17-22 |  |
| Grupo B Cromosoma 5 | Submetacéntrico | ANILLOS SECUNDARIOS MAS FRECUENTES | |
| Grupo C Cromosoma 6 | Submetacéntrico |  | |
| Grupo C Cromosoma 7 | Submetacéntrico | 1, 9, 13-15, 16, 21-22 y | |
| Grupo C Cromosoma 8 | Submetacéntrico | ASOCIACION DE SATELITES | |
| Grupo C Cromosoma 9 | Submetacéntrico con anillo secundario |  | |
| Grupo C Cromosoma 10 | Submetacéntrico | DIVERSIDAD DE TAMAÑO DE UN CROMOSOMA | |
| Grupo C Cromosoma 11 | Submetacéntrico |  | |
| Grupo C Cromosoma 12 | Submetacéntrico | n.º 16 | |
| Grupo D Cromosoma 13 | Acrocéntrico con satélites | | |
| Grupo D Cromosoma 14 | Acrocéntrico con satélites | | |
| Grupo D Cromosoma 15 | Acrocéntrico con satélites | | |
| Grupo E Cromosoma 16 | Metacéntrico | | |
| Grupo E Cromosoma 17 | Submetacéntrico | | |
| Grupo E Cromosoma 18 | Submetacéntrico | | |
| Grupo F Cromosoma 19 | Metacéntrico | | |
| Grupo F Cromosoma 20 | Metacéntrico | | |
| Grupo G Cromosoma 21 | Acrocéntrico con satélites | | |
| Grupo G Cromosoma 22 | Acrocéntrico con satélites | | |

Gromosomas en metafase con los caracteres morfológicos que permiten reconocerlos, clasificarlos y designarlos, con algunos detalles morfológicos de los cromosomas humanos

ABERRACIONES CROMOSOMICAS

Las aberraciones cromosómicas incluyen aberraciones en el número total (trisomía, aneuploidia doble, mosaicismo) o en la estructura de cromosomas individuales por trisomía parcial o delección de una porción de un cromosoma. La mayoría de las grandes anomalías van asociadas con defectos del sistema nervioso.

Los tres tipos mayores de trisomía son el síndrome de Down, la trisomía D ó 13-15 y la trisomía del cromosoma 18. De los tres síndromes el de Down es el más conocido y el más frecuente en la vida adulta.

En cualquier de estos trastornos se puede ver un espectro de signos y hay variación en la combinación de defectos manifestados por cada paciente.

No está claro por qué un cromosoma extra produce estos síndromes. Se ha sugerido que el cromosoma extra -- provoca una interferencia con los patrones enzimáticos -- normales, produciendo cambios en todo el metabolismo o un fallo en la inhibición normal. También se ha sugerido que el cromosoma extra produce un retraso en la síntesis de DNA o aporta un exceso de genes que producen enzimas inhibitorias. (8)

CLASIFICACION DE LAS ABERRACIONES CROMOSOMICAS

Las anomalías de los cromosomas pueden ser númericas o estructurales, y pueden afectar sea los autosomas, sea los cromosomas sexuales (gonadas) o, raramente, ambos en el mismo cariotipo.

Aberraciones numéricas. Estas se originan sobre todo a través del proceso de no disyunción (fallo de los cromosomas apareados o de los cromátides hermanos en experimental disyunción en la anafase, sea en una división mitótica sea en la primera o segunda división meiótica)

Aberraciones de la estructura. Las redistribuciones estructurales son consecuencia de ruptura del cromosoma, seguida de reconstitución según su combinación anormal. Las rupturas de los cromosomas se verifican normalmente según una frecuencia baja, pero también pueden ser inducidas por gran variedad de agentes de ruptura (clastógenos), como la radiación ionizante, algunas infecciones viricas y muchos productos químicos.

Mixoploidías (mosaico de cromosomas). Si no hay disyunción durante la gametogénesis y el gameto con el número heteroploide de cromosomas es fertilizado y empieza

a desarrollarse, todas las células del embrión tendrán el mismo número de cromosomas. No obstante, si la falta de disyunción se verifica durante la división inicial de separación del cigoto, el niño puede poseer dos o más linajes de células con números cromosómicos distintos. Estos pacientes se denominan mixoploides o mosaicos.

Un mosaico de cromosomas equivale a la dotación de un mínimo de dos líneas de células de diferente cariotipo y derivadas de un solo cigoto. Algunos mongólicos presentan células con 46 y 47 cromosomas mezcladas en los tejidos.

La proporción de células normales y anormales varía de un tejido a otro en un mismo enfermo así como en los diferentes enfermos. En la actualidad no es posible relacionar el grado de formación de mosaico con la gravedad clínica del mongolismo en los mongoles mosaicos, pero en general se afectan con menos gravedad que los enfermos -- cuyas células poseen en su totalidad un cromosoma extra.

Las proporciones relativas de las dos líneas de -- células suelen ser diferentes en los distintos tejidos. -- Los únicos tejidos estudiados con cierta frecuencia son -- la sangre periférica, la médula ósea y la piel, y el número de muestras que pueden obtenerse de un enfermo es siempre limitado; por ello, aun en los casos en que no se puede demostrarse la existencia de un mosaico tampoco se puede excluir. (2)

JUSTIFICACION.

Se señalan más de cien factores que tienen relación proxima o causal con el retraso mental, no existiendo causa biológica u organica demostrable en un 65 a 75%.

Se sabe o presume que el retraso es debido probablemente a la privación ambiental o sociocultural. siendo la mayoría de los niños con ligero retraso mental de clases sociales poco favorecidas.

Estos niños por lo general estan mal nutridos consecuentemente predispuestos a sufrir enfermedades agudas o cronicas. Algunos de estos pequeños nacen de madres mal alimentadas que reciben poco o nada de los cuidados prenatales correspondientes, y muchos de ellos, sino en su mayoría, son nacidos fuera de un planiamiento familiar, o los que han nacido fuera de matrimonio, en estos pequeños poco favorecidos, el retraso es en su gran parte adquirido en muchos casos iniciando e útero, haciendose manifiesto durante el segundo o tercer año de vida, probablemente como consecuencia de la falta de buenas relaciones interpersonales, de la ausencia de estímulos psicológicos y de una privación general sensorial emocional, ambiental y nutritiva. (4)

En la mayoría de los casos lo que se hereda es el modo de vida más que los genes que van ligados al retra--

ESTA TEMAS NO DEBE SALIR DE LA PSICOLOGIA

so mental, o que lo produce.

Se manifiesta claramente la importancia de este -- concepto con el diagnóstico de deficiencia mental.

Así pues el síndrome de Down, dentro de los facto-res genéticos se le atribuye a menudo indebidamente al -- alrededor del 10% de los casos de retraso mental. Siendo - indispensable para realizar el diagnóstico etiológico en-contrar un cariotipo, que en su mayoría tiene trisomía 21 y un porcentaje menor esta afecto de traslocación parcial de los cromosomas 15 y 21. (3)

Siendo así de vital importancia el diagnóstico ci-togenético para determinar el tipo de alteración cromoso- mica aparte del estudio fenotípico, para realizar una te-rapéutica educativa que realce sus potenciales mentales - para lograr adaptar social y culturalmente a este tipo de pacientes y a los que no se le conoce su etiología.

SINDROME DE DOWN.

Hace unos 100 años, J.L.H. Down descubrió con algùn detalle los síntomas de una afección que relato como idiotez "mongolica". Aunque las características del síndrome no son diagnosticas por si mismas, la apariencia y el comportamiento de los individuos afectos son suficientes para establecer un diagnóstico cierto.

La característica casi invariable del síndrome es el retraso mental grave con un coeficiente intelectual de alrededor de 40. Aunque tal vez no se manifieste con claridad en el recién nacido, se evidencia al año de edad -- por la lentitud en aprender. Se demoran al andar, el hablar y otras actividades como el aseo personal.

Pequeño de nacimiento, el paciente con síndrome de Down es lento en el crecimiento y tiende hacer de baja estatura, debido a que los huesos largos distales son cortos. Con frecuencia presenta una apariencia pesada y las manos y los pies tienden a ser cortos, anchos y a veces edematosos.

Las características fisiognomónicas pueden ser variables, pero casi siempre presentan un patrón bastante característico.

Los ojos pueden oblicuarse hacia arriba y hacia -- afuera y muestran pliegues epicánticos. La nariz es fre---

cuentemente pequeña y las fosas nasales son estrechas, -- características que algunos piensan que atribuye a una -- infección respiratoria casi continua. A menudo la lengua es grande, gruesa, y las orejas son bajas y grandes.

En la infancia más tardía, el labio inferior es -- muchas veces más grueso y prominente. Por el contrario, - el mentón retrocede notablemente y por debajo de él puede haber una acumulación de tejido. Se altera la forma gene-ral de la cabeza de manera que aparece más cuadrada que - lo normal; esto se atribuye a un acortamiento del cráneo en la dimensión anteroposterior. (3)

Se presentan defectos cardiovasculares congénitos en quizás el 50% de los casos y estas condiciones, así co- mo también la pronunciada suceptibilidad a las infecciones del sistema respiratorio.

La incidencia del mongolismo en la población total es del orden de 0.15% (1 a 2 por mil nacimientos).

La probabilidad de que el niño con síndrome de --- Down nacido de una mujer de menos de 30 años de edad pre-senta una traslocación es de alrededor del 9%, mientras - que para madres de más de 30 años es de 1.5%, es decir, - de solo una sexta parte. son pocos los niños con este sín- drome que han heredado la traslocación de un progenitor. - En un resumen de 34 series de pacientes de Down con tras-locación aproximadamente el 40% de las traslocaciones ---

eran heredadas, en tanto que el resto eran esporádicas. (la verdadera proporción acaso no es tan alta, pues es -- difícil asegurar que al menos algunos de los pacientes no fueron escogidos para el estudio por causa de historia fa-- miliar de síndrome de Down, lo que aumentaría la propor-- ción de pacientes con traslocación hereditaria. Hamerton, 1971.) (1)

ha quedado bien establecido que la edad de la ma-- dre es el factor importante y no el número de hijos que ha dado a luz previamente. El riesgo de una madre de tener -- un segundo hijo con el síndrome de Down es superior al -- riesgo general de tener uno.

Después de largos años de investigación, Lejeune y cols demostraron en 1959 que la causa del síndrome de Down es una aberración cromosómica, denominada trisomía de uno del grupo G de los cromosomas. Aunque los dos pares halla-- dos en este grupo son difíciles de distinguir, ha llegado a ser convencional el designar el par implicado como el -- número 21.

La trisomía cuando está presente en todas las célu-- lulas de un cigoto, se lleva probablemente a cabo por la -- no disyunción de una de las divisiones meioticas, dando -- origen a un gameto que contiene dos cromosomas de la misma clase. La no disyunción meiotica en el cromosoma 21 tiene lugar más a menudo en la ovogénesis, según se atestigua --

Por el hecho de que la edad de la madre es un importante factor concomitante. Presumiblemente el largo periodo de la profase (diploteno), el cual primariamente esta sujeto a los ovocitos, tiene algo que ver con el riesgo aumentado del error meiotico en las mujeres mayores.

Los satelites ligados a los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos que comprenden los grupos D y G tienen alguna afinidad entre sí, de modo que, aun en la mitosis, se observan a menudo dos cromosomas acrocéntricos que tienen sus extremos satélites encerrada asociación.

Si los lazos de tal asociación tuviesen que ser estrechados con el tiempo, quizá no sería sorprendente que la no disyunción se realizase en la primera división meiotica en mujeres mayores con más frecuencia que en las mas juvenes.

A veces ocurre un caso similar a la trisomía 21 cuando uno de los pares de los cromosomas del número 21 se trasloca sobre otro autosoma. (2)

BASE CROMOSOMICA DEL SINDROME DE DOWN

No cabe duda que el síndrome de Down implica tri--

somía para el cromosoma 21, pero alrededor del 4% de los pacientes poseen este material cromosómico dispuesto no como cromosoma aparte, sino como traslocación del brazo largo del cromosoma 21 con un cromosoma D (14 ó, a veces 15) o bien con otro G (21 ó 22).

Un paciente con traslocación Dq/Gq (que puede abreviarse D/G) presenta un total de 46 cromosomas incluyendo el cromosoma de traslocación.

Este cariotipo es realmente trisómico para el cromosoma 21 y fenotípicamente no se puede diferenciar de la trisomía 21 corriente.

Por definición, una traslocación es un intercambio de material entre cromosomas no homólogos, por lo cual debería esperarse que una traslocación que afectase el cromosoma 21 y otro cromosoma del grupo G fuese una traslocación 21/22. No obstante, se han comprobado unas cuantas genealogías en que es evidente que ha habido duplicación del cromosoma 21, aunque también podría tratarse de isocromosomas del brazo largo del cromosoma 21 más que de traslocaciones. Tanto si el cromosoma aberrante es de hecho un isocromosoma para el brazo largo del cromosoma 21 como si se trata de una traslocación 21q/21q, un progenitor sano que posea este cromosoma sólo puede tener hijos con el síndrome de Down. (también, muy raramente, con monosomía 21; esto se debe a que el gameto del progenitor a

de presentar dos representantes de 21q o ninguno.)

Alrededor del 1% de los pacientes de síndrome de - Down son mosaicos, en general con una mezcla de células - de 46 cromosomas y otras de 47. Estos pacientes suelen -- presentar estigmas comparativamente leves y son más inte- ligentes que los trisómicos habituales. Con todo, ofrece- rán riesgo elevado de engendrar hijos con el síndrome de Down si algunas o todas sus células reproductoras mues--- tran un cromosoma adicional. (1)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diagnóstico se basa en la manifestación de re-- traso mental acompañado de diferentes trastornos del cre-- cimiento del esqueleto, especialmente del cráneo y de los huesos largos. También suele haber signos de desarrollo - defectuoso de otros tejidos.

El desarrollo anómalo del cráneo es el causante de la facies característica. La circunferencia de la cabeza suele estar entre el tercero y vigésimo percentil, la ca-- beza tiende a adquirir forma aplanada en sus partes ante-- rior y posterior. Las órbitas son más pequeñas, existe -- una inclinación lateral hacia arriba de los ojos, y en -- los niños pequeños se encuentra un pliegue epicántico que

difiere del de las razas asiáticas por estar limitado al ángulo interno en lugar de incluir la mayor parte del párpado superior. El epicanto tiende a desaparecer durante la pubertad. Son frecuentes las alteraciones inflamatorias crónicas de la conjuntiva y de los bordes palpebrales (4)

Son frecuentes las cataratas incompletas y manchas blancas dispersas en el iris (manchas de Brushfield). (3)

El oído externo suele ser pequeño y pueden existir anomalías cartilaginosas. La lengua generalmente hace protrusión como consecuencia de la pequeñez de la cavidad bucal y de la hipoplasia mandibular. Su superficie puede estar fisurada y llena de surcos (lengua escrotal) debido a la succión y a la respiración bucal. La nariz es corta, con el dorso aplanado a consecuencia de la falta de desarrollo del hueso nasal. Los dientes suelen presentar erupción tardía; son pequeños y a menudo mal alineados.

El cuello es corto y ancho, y existe laxitud de la piel en sus caras laterales. En la primera infancia suele manifestarse una hipotonía generalizada, que se hace menos manifiesta con la edad. En el niño pequeño el abdomen es prominente a causa de la hipotonía de los músculos abdominales y frecuentemente, se acompaña de diastasis de los rectos y de hernia umbilical.

Las extremidades están acortadas, especialmente --

las falanges, de modo que las manos y los pies acostubran ser anchos y cuadrados. El V dedo es proporcionalmente -- más pequeño y tiende a encurvarse hacia adentro. Están -- aumentados los espacios entre el primero y el segundo de-- dos de las manos y de los pies; en los pies, esto se acom-- paña a menudo de un pliegue cútaneo prominente y de sin-- dactilia parcial. El patrón de las líneas dérmicas de las manos y los pies es con frecuencia anormal. A menudo exig-- te un pliegue palmar transverso único en lugar de los dos que existe normalmente.

Las alteraciones en la pelvis ósea demostrables ra-- diológicamente en la primera infancia consisten en iliones anchos, ángulos cotiloideos pequeños e isquiones alarga-- dos. Las anomalías cardíacas son más frecuentes que en la población general, y afectan especialmente a la estructu-- ra auriculoventricular. También es relativamente frecuen-- te la atresia duodenal. Los genitales suelen estar poco - desarrollados; está retrasada la aparición de los caracte-- res sexuales secundarios, y el pelo pubiano tiende a ser liso y de consistencia sedosa. Existen frecuentes anoma-- lías en los leucocitos, y la incidencia de leucemia en el síndrome de Down es de 10 a 20 veces mayor que en la pobla-- ción general.

No existen alteraciones patognomónicas en el cere-- bro o la médula. Se han descrito pequeñas desviaciones en

surcos y las circunvoluciones, e histológicamente se encuentran pequeñas alteraciones en las células ganglionares así como áreas de formación deficiente de mielina. (4)

Se ha sugerido que en algunos cerebros tiene lugar una progresiva destrucción de neuronas, sobre todo en los períodos anóxicos, pero las anomalías microscópicas son normalmente tan poco impresionantes como los descubrimientos crasos.

La estratificación cortical puede ser moderadamente irregular. A menudo se ha descrito la heterotopia planteando la posibilidad de defectos fundamentales en las normas de emigración celular. Se ha informado que los pacientes de cierta edad con el síndrome de Down desarrollan notables cambios neurofibrilares de Alzheimer y placas seniles.

No existen valoraciones detalladas neurohistoquímicas de los pacientes que tienen el síndrome de Down, pero se han descrito varios déficits bioquímicos sistemáticos. La frecuente elevación de ácido úrico en el suero es intrigante debido a la conocida asociación entre hiperuricemia y disfunción del cerebro, pero otras anomalías descritas tales como en la gal-1-p-uridil transferasa y en la excreción urinaria de ácido beta-aminoisobutírico, son difíciles de relacionar con la disfunción del Sistema Nervioso Central. (3)

OBJETIVO

El principal objetivo del presente trabajo, es de terminar las diferentes causas de síndrome de Down, mediante el estudio de cariotipos en niños con estas características.

Y determinar la frecuencia de algunas anomalías del fenotipo, en niños con síndrome de Down.

HIPOTESIS

Algunos niños con síndrome de Down tienen alteraciones en el cromosoma 21, y translocación parcial de los cromosomas del grupo D y 21. Y no todos presentan las mismas características fenotípicas.

UNIDAD DE INVESTIGACION

Se investigó una muestra de 30 niños los cuales fueron captados en los centros de educación especial ubicados en Papalotla Edo de México y Villa de las Flores Coahuila, catalogados con síndrome de Down en su mayoría por Psicólogos y algunos por médicos no especialistas en genética, y sin cariotipo previo. Fueron 22 del sexo masculino y 8 del sexo femenino, de 3 a 10 años. Nueve de 3 a 5 años, trece de 6 a 8 años, y ocho de 9 a 10 años. No fue posible captar niños menores de tres años.

No se tomó en cuenta ninguna otra variable, como -

la edad de la madre, el número de hijo estudiado, ni la -
condicion social de los padres por no estar implicito en
el objetivo.

MATERIAL Y METODO UTILIZADO

Se utilizaron los siguientes materiales y reactivos
para la preparacion de los cromosomas.

- 1.- Estufa de incubación
- 2.- Centrifuga
- 3.- Mechero de Bunsen
- 4.- Pipetas Pasteur
- 5.- Frascos de cultivo de 50 cc.
- 6.- Jeringas desechables de 10 cc.
- 7.- Vaso de precipitado de 250 cc.
- 8.- Porta-objetos y cubre-objetos, grandes.
- 9.- Matraz Erlenmeyer 250 cc.
- 10.-Bulbos de hule para pipetas
- 11.-Pipetas graduadas
- 12.-Microscopio
- 13.-Tubo conico graduado
- 14.-Refrigerador.

REACTIVOS

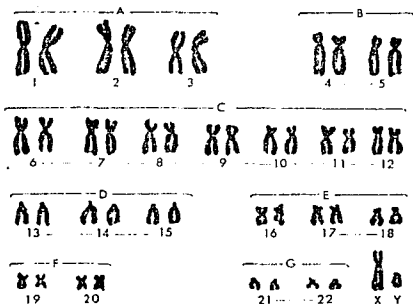
- 1.- Sangre periférica
- 2.- Medio de cultivo con suero fetal de ternera (SFT)
McCoy.

- 3.- Heparina Sodica 1000 U.I.
- 4.- Fitohe~~meto~~glutinina
- 5.- Colchicina cristalina
- 6.- Alcohol de 96 GC
- 7.- Acido acético
- 8.- Colorante Giemsa
- 9.- Cloruro de potasio

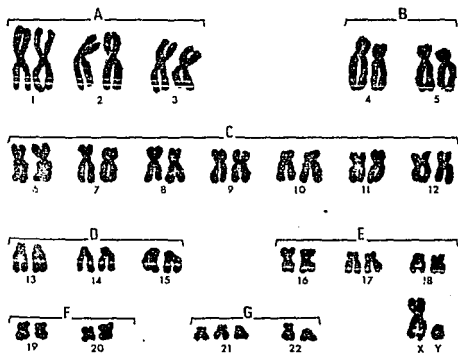
METODO

- A todos los pequeños se les estudio las caracteris-
ticas del fenotipo primariamente, desde cabeza, pabellones
auriculares, ojos, lengua, manos, y pies. Posteriormente -
se les extrajo sangre periferica, con jeringa estéril (2cc
de sangre), previamente bañada con heparina sodica 1000 UI.
- b.- A los frascos de cultivo previamente esterilizados se
le agregan 5 cc de medio de cultivo con SFT McCoy. Y
10 gotas de sangre, mas .25 ml de fitohematoglutinina
se incuba de 48 a 72 hs aproximadamente, a 37 GC.
 - c.- Llegando al tiempo requerido, se agrega colchicina --
cristalina 0.1 ml. y se deja una hora en la estufa a
37 GC.
 - d.- Terminada la incubación se centrifuga a 800 rpm, du--
rante 5 min. se decanta el sobrenadante y se suspen--
den las células.
 - e.- Se agrega solución hipotonica 5 cc de KCL. se suspen--
den las células y se reposa 25 min.

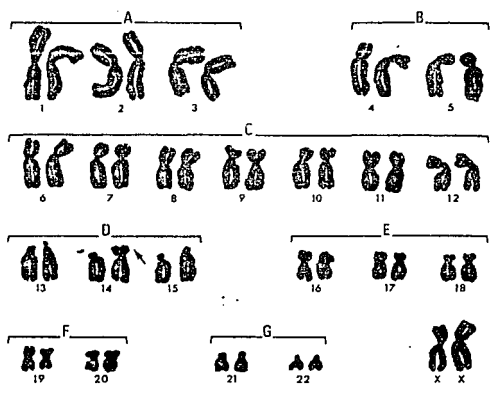
- f.- Se centrifuga por 25 min. a 800 rpm. y se decanta el sobrenadante. Se agrega alcohol del 96 GC, 3 partes - y una parte de Ac Acético. Se suspenden las células y se reposa 10 min. Se centrifuga a 800 rpm. 5 min.
- g.- Cuando ya quedó el botón limpio se deja aproximadamente 1 cc de fijador y el resto se decanta.
- h.- En porta-objetos previamente desengrasados se colocan unas gotas de la suspensión de células con pipeta Pasteur a una distancia de 60 cm. de altura.
- i.- Las placas se tiñen con Giemsa (una parte de colorante con nueve partes de agua destilada) despues de que se seco el frotis, durante 20 min.
- j.- Se seca y fijan las placas con resina sintetica, posteriormente de que se selecciona al microscopio la --placa.
- k.- Se realiza el recuento de cromosomas con tecnica de -cuadrante, tomando un nucleo aislado, para evitar la integraci3n de alg3n cromosoma de otro nucleo.
- l.- Se verifico y valoro por el especialista en gen3tica los caracteres morfologicos de cada uno de los cromosomas, clasificando las trisomias y translocaciones - de cada una de las laminillas estudiadas.



Cromosomas humanos durante la metafase, obtenidos de un cultivo en sangre periferica y ordenados según la clasificación normal denominada cariotipo.



Trisomia del cariotipo 21



Cariotipo de un síndrome de Down por translocación
Nótese la translocación del brazo largo de un cromosoma -
21 al brazo largo de un cromosoma 14.

RESULTADOS

En el cuadro número (1) se observa claramente la gran predominancia de la trisomía 21 ya que de los 30 niños estudiados el 93.3 % resulto con esta alteración. El 6.6 % tuvo translocación parcial del cromosoma 21. No se encontro mosaicismo en ninguno de los niños.

Dentro de los aspectos clínicos encontramos gran variación en el fenotipo en los 30 niños estudiados, así en cabeza el 96.6 % presento braquicefalia con occipucio plano. Y el 3.3 % no se encontro esta anomalía.

En pabellones auriculares (displásicos con implantación baja), todos lo presentaron.

Ojos. El 100 % presento pliegues epicánticos. El 16.6 % presentaron las llamadas manchas de Brushfield, el resto no la presento dandonos un 83.3 %.

Nariz. (puente nasal deprimido) todos lo presentaron siendo el 100 %.

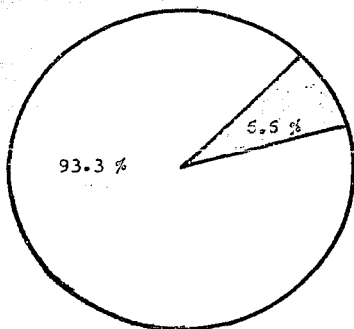
Lengua. El 93.3 % presento alteración, el 6.6 % normal.

Manos. Todas las presentaron cortas y anchas, el

56.6 % con un solo pliegue palmar. Y el 43.3 % con clinodactilia, siendo normal en el primero un 43.3 % y en el segundo un 56.6 %.

Pies. El 83.3 % presento alteraciones, y el 16.6 % resulto normal.

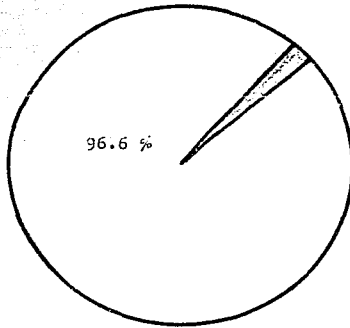
GRAFICA DE ALTERACION EN LOS CROMOSOMAS



CARIOTIPOS

| | |
|----------------------------------|--------|
| TRISOMIA 21 | 93.3 % |
| TRISOMIAS 13 Y 18 (del grupo 13) | 6.6 % |

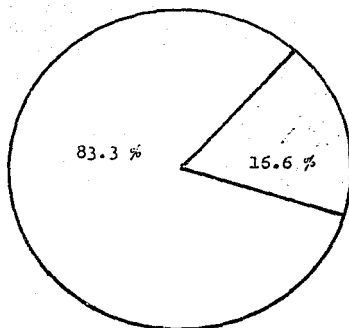
GRAFICA EN PORCENTAJE DE ALTERACION EN CRANEO



CABEZA

| | |
|-------------------------------------|--------|
| BRAQUICEFALIA (con occipucio plano) | 96.6 % |
| NOR·MAL | 3.3 % |

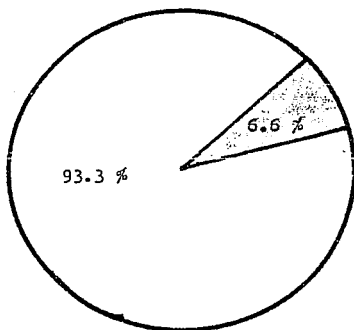
GRAFICA DE PORCENTAJE DE ALTERACIONES EN OJOS



OJOS

| | |
|-----------------------|--------|
| MANCHAS DE DRUSENFELD | 16.6 % |
| NORMAL | 83.3 % |

GRAFICA DE PORCENTAJE DE ALTERACION EN LENGUA



LENGUA

| | |
|--|--------|
| PROMINENTE, ARRUGADA Y CON FALTA DE FISURA CENTRAL | 93.3 % |
| NORMAL | 6.6 % |

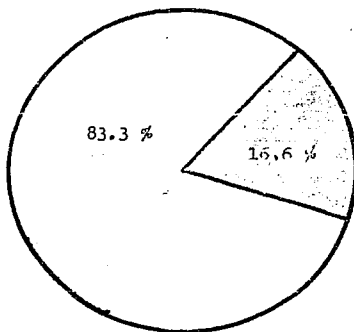
GRAFICA DE PORCENTAJE DE ALTERACIONES EN MANOS

MANOS

| | |
|----------------------------|--------|
| ANGOSTAS Y ANCHAS | 100 % |
| CON UN SOLO PLIEGUE PALMAR | 56.6 % |
| NORMAL | 43.3 % |

| | |
|--|--------|
| CLINODACTILIA (encurvamiento del dedo pequeño) | 43.3 % |
| NORMAL | 56.6 % |

GRAFICA DE PORCENTAJE DE ALTERACION EN PIE



PIES

| | |
|---|--------|
| (espacio ancho entre el dedo gordo y el segundo dedo con un surco que se extiende hacia atras a lo largo de la superficie plantar | 83.3 % |
| NORMAL | 16.6 % |

CONCLUSIONES

El síndrome de Down es un padecimiento importante tanto por su gravedad, como por su frecuencia, y en este estudio fue el 93.3 % de los casos trisomía 21 regular, - es decir el paciente tiene 47 cromosomas siendo el extra un 21. El 6.6 % tuvo translocación del 21 a un cromosoma D, desconociendo a que par.

La trisomía 21 regular son esporádicos y resultan de un trastorno en el mecanismo de la disyunción cromosómica durante la meiosis materna y excepcionalmente de la - paterna.

En la cuarta parte de los casos de síndrome de Down por translocación, la anomalía cromosómica es heredada directamente de uno de los progenitores, generalmente de - la madre. Otro factor que predispone a tener hijos con -- síndrome de Down con trisomía 21 regular es la edad materna. Es importante el conocimiento de estos hechos por el - Médico familiar, ya que es el primer contacto, y por lo -- tanto su actitud debiera ser preventiva, debe ser el orientador de las parejas con respecto a las posibilidades de este riesgo, enviando a los lugares adecuados a quienes -- requieran del consejo genético y de las acciones consecuentes del mismo.

Con lo que respecta al diagnóstico clínico del síndrome de Down en un niño de tres años en adelante es rela

tivamente facil, y basta la combinación del patrón físico característico con el retraso mental. Sin embargo dada la variedad del fenotipo, considero que en las primeras semanas de la vida cuando la mayoría de los signos no son -- tan manifiestos, puede resultar más difícil, por lo que -- se debiera descartar mediante un cariotipo. (y de ser posible de dos de diferente tejido ya que en el mosaicismo -- la proporción de células normales y anormales varía de un tejido a otro en un mismo enfermo así como en los diferentes enfermos. Ya que sabemos que los mongoles mosaicos -- se afectan con menos gravedad que los enfermos cuyas células poseen en su totalidad un cromosoma extra).

Así concluimos en forma general que algunas anormalidades que no son importantes para el paciente serán particularmente útiles para el diagnóstico, y algunas que -- son más universales y graves, como la deficiencia mental, son completamente inespecíficos y difíciles de explicar.-- A menudo los mismos individuos que tienen la misma trisomía presentan una apariencia similar, que puede llevar a un diagnóstico precoz, por lo que debemos de tomar en cuenta para evitar una terapéutica inútil.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Mario Gonzalez Ramos.
INTRODUCCION A LA GENETICA CLINICA.
Ed Academia Nacional de Medicina. 1982.
- 2.- J.S. Thompson.
GENETICA MEDICA.
Ed Salvat. 1981
- 3.- Richard M. Goodman.
TRASTORNOS GENETICOS.
Ed Salvat. 1980.
- 4.- Nelson y Cols.
TRATADO DE PEDIATRIA
Ed Salvat. 1980.
- 5.- Rogelio H. Valenzuela
MANUAL DE PEDIATRIA
Ed Interamericana. 1975.
- 6.- Garder.
PRINCIPIOS DE GENETICA
Ed Limusa. 1971.
- 7.- Dr Salvador Armendares.
ASPECTOS PREVENTIVOS EN GENETICA HUMANA
Anuario de actualizacion en medicina. IMSS.
Fasciculo No 23. pp 257-270
- 8.- Rappaport, S. and Kaplan, W.D.
Chromosomal aberrations in man.
J. Pediatric 59: 415. 1961.
- 9.- Clarke, C. H., Edwards, J.H, and Smallpiece.V.
21- trisomy normal mosaicism.
Lancet. 1: 1028, 1961.