



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

---

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
IZTACALA**

**LA PARTICIPACION DE LA EDAD DE LOS ABUELOS  
EN LA EXPRESION DEL SINDROME DE DOWN  
EN SUS DESCENDIENTES**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**B I O L O G A**  
**P R E S E N T A**  
**ADELA LUCIA CARRILLO GARCIA**



**LOS REYES IZTACALA, MEX.**

**1994**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## DEDICATORIA

A mis Padres:

Sra. Alejandra y Sr. Enrique, por su labor constante llena de fe y cariño desde el inicio hasta el fin de mi formación profesional.

A mis Hermanos:

Eva, Sergio, Francisco, Gisela, Enrique, Arnulfo y Normita, por los momentos felices que pasamos estando juntos.

A Alberto, porque es una persona especial en mi vida, por los buenos y malos momentos que hemos pasado juntos, por su apoyo y ayuda incondicional.

#### AGRADECIMIENTOS

Dr. Efraín Chávez Fraga  
Director del Hospital Gineco-Pediatría 3-A

Dr. Mario García Gómez  
Director de Unidad de Medicina Familiar no.41

Dr. Alfonso Ortiz Vázquez  
Subdirector Médico T.V.

Dr. Miguel Saldaña  
Jefe de Departamento Clínico T.V.

Dr. Arturo Real Gómez  
Subdirector Médico T.M.

Dra. María Teresa Puga  
Médico Familiar T.V.

Dr. Juan Fco. Collomb Sánchez  
Jefe Educación Médica e Investigación

Al personal de la Unidad, especialmente  
a las señoritas de Trabajo Social.

Al personal del departamento de Puerperio  
de Bajo Riesgo.

por permitirme formar parte de su grupo  
y obtener la muestra control.

A mis Sinodales  
por su acertada  
revisión

Al Dr. SAUL VILLA TREVIÑO  
por las facilidades otorgadas  
para llevar a término  
este trabajo de Tesis.

¡ Gracias !



Este trabajo se realizó en el laboratorio de Genética del Hospital General  
Centro Médico " La Raza " bajo la dirección de:

**Biol. María del Carmen Esteban Valencia**

A quien expreso mi más sincero agradecimiento por su paciencia, comprensión,  
consejos y conocimientos aportados para llevar a término este trabajo de  
tesis.

A ella y a todo el personal del laboratorio de Genética

¡ GRACIAS !

# I N D I C E

Pag:

<b>RESUMEN</b>	
<b>I INTRODUCCION</b> .....	1
<b>II JUSTIFICACION</b> .....	5
<b>III OBJETIVO</b> .....	6
<b>IV HIPOTESIS</b> .....	6
<b>V GENERALIDADES</b>	
Ciclo celular, fertilización y los mecanismos de alteración en relación con el Síndrome de Down .....	7
Clasificación Cromosómica .....	14
Alteraciones Cromosómicas .....	19
<b>TECNICAS DE ESTUDIO EN EL SINDROME DE DOWN</b>	
Citogenéticas .....	20
Bioquímicas .....	21
Moleculares .....	22
Características Fenotípicas en el Síndrome de Down .....	23
<b>SINDROME DE DOWN: FACTORES QUE LO DETERMINAN</b>	
Factores de Riesgo .....	26

Factores Intrínsecos .....	27
Factores Extrínsecos .....	29
<b>IMPORTANCIA EPIDEMIOLOGICA</b>	
Etiología .....	30
Tratamiento .....	31
Rehabilitación .....	33
Prevención .....	34
<b>VI MATERIAL Y METODO.....</b>	<b>37</b>
<b>VII RESULTADOS</b>	
Frecuencias de Edad .....	39
Citogenéticos .....	45
<b>VIII DISCUSION .....</b>	<b>48</b>
<b>IX CONCLUSION .....</b>	<b>56</b>
<b>X APENDICE .....</b>	<b>58</b>
<b>XI REFERENCIAS .....</b>	<b>80</b>

## RESUMEN

Para entender como se presenta el Síndrome de Down en una familia determinada, es necesario analizar una infinidad de factores de riesgo, tales como: edad, consanguinidad, uso de anticonceptivos orales, exposición a radiaciones, alcoholismo, predisposición genética, etc. En este trabajo se examinó principalmente el factor EDAD .

Se analizó la edad de los abuelos al nacimiento de los padres que han tenido un hijo con Síndrome de Down a fin de determinar su posible participación en la aparición de éste, a la par se realizó estudio citogenético de cada uno de los casos índice y su respectivo registro de la apariencia física.

Los resultados mostraron que el grupo de estudio con respecto al grupo control presenta un incremento del 50-100% de aparición de casos con Síndrome de Down, sobretodo en los intervalos de edad [14-18], [34-38] y [39-43] los cuales corresponden a las edades registradas para los abuelos maternos, mientras que para los abuelos paternos se registró un incremento de 50% y 80% para el intervalo de edad [19-23] años, y para los intervalos [29-33], [34-38] incrementos del 25% y 100% respectivamente.

Los resultados citogenéticos comprendieron más casos de Síndrome de Down por trisomía regular (92%) en comparación con los Down por mosaico (5%) ó translocación (3%).

De las características físicas de los niños en estudio se observaron con mayor frecuencia un hundimiento del puente de la nariz (91.5%), ojos oblicuos (89.8%), perfil plano de la cara (83%), lengua prominente (81.3%), y pliegue epicántico (74.5%).

Se concluye que la edad de los abuelos al nacimiento de los padres que han tenido un hijo con Síndrome de Down no parece estar relacionada directamente con la presencia de esta alteración y se tendría que pensar en la participación conjunta con otros factores considerados de riesgo. Sin embargo se aprecia principalmente en abuelos maternos una tendencia de incremento en el número de casos en intervalos de edades extremas.

## INTRODUCCION

Hace aproximadamente cuarenta años Macfarlane Burnet era de la opinión que " La Genética tenía gran importancia en problemas de salud humanos " (1). La Genética Humana, es sin duda una herramienta muy útil que recientemente se ha ido expandiendo en múltiples direcciones aportando nuevos conocimientos fundamentales en patología humana, así como en el crecimiento y desarrollo normales (2). En esta área se interesan por estudiar la frecuencia e impacto de las enfermedades genéticas, la descripción del cuadro clínico y los riesgos de recurrencia de algunas de ellas, así como la identificación de nuevas enfermedades hereditarias.

Dentro de la Genética Humana, La Citogenética ha adquirido también un papel importante en el estudio de las alteraciones genéticas en el hombre donde se cree que la gran mayoría son debidas o interviene exclusivamente algún factor genético ( las denominadas Cromosomopatías ), mientras que en otras pueden intervenir tanto factores genéticos como ambientales (3).

En lo que se refiere a las cromosomopatías, se pueden mencionar al Síndrome de Klinelfelter, Síndrome de Turner, Trisomía 18, Trisomía 13, X-Frágil y Síndrome de Down entre otras (4), determinadas por la utilización de diversas metodologías que incluyen correlación cariotipo-fenotipo,

elaboración de árbol genealógico, investigación sobre polimorfismo cromosómico, ciclo celular y efecto mutagénico de algunos genes habituales. Se estima que aproximadamente un 10% de los recién nacidos tendrá una enfermedad o invalidez de origen genético, por otro lado los estudios en abortos espontáneos sugieren que cerca del 50% son debidos a anormalidades cromosómicas (5).

El Síndrome de Down, en particular, es una de las enfermedades cromosómicas más comunes y la causa principal de retardo mental en los individuos que lo presentan, se debe a trisomía del cromosoma 21, como resultado de la no-disyunción en más del 96% de los casos (6,7). En los estados de México y Guanajuato se reporta con una frecuencia de 1.8 y 1.2 por 1000 nacimientos respectivamente (8,9).

La primer descripción de esta enfermedad fue la de Seguin en 1846, que la designo como " Idiocia Furfurácea ". El término de " Idiocia de tipo Mongólico " fue dado por Langdon Down en 1866; sin embargo en los últimos diez a veinte años el término " Síndrome de Down " se utiliza más comunmente (10,11), en honor a quien describió por primera vez sus manifestaciones clínicas. Por otro lado, correspondió a Jérôme Lejeune (1959) reportar la primera descripción cromosómica, encontrando 47 cromosomas en las células.

A partir de entonces se han estudiado una serie de factores de riesgo para explicar la aparición de esta alteración, en familias que están predispuestas a tener hijos afectados. Uno de estos estudios involucra un mosaicismo de origen paterno reportando frecuencias de 1.9-2.4% en mujeres y 0.8-1.9% en hombres con hijos afectados (12,13,14).

También se propone la existencia de un gen que en estado homocigoto predispone a la no-disyunción cromosómica, como efecto de consanguinidad entre los padres de niños afectados con Síndrome de Down (15,16,17).

En otros trabajos se reporta la participación de factores externos como el tabaquismo (18); uso de anticonceptivos orales (19); exposición ocupacional (20); exposición a rayos X (21); entre otros factores de riesgo (22,23).

Sin embargo, el factor mejor estudiado y analizado en relación con la aparición del Síndrome de Down es la edad materna avanzada (24,25,26,27). Un estudio nos muestra el efecto de la distribución de edad materna en 19 poblaciones, destacando España por su alta proporción de mujeres de edad avanzada ( >39 años ) y un alto índice ( 60% ) de casos con Síndrome de Down (28). Por otra parte en trabajos recientes se ha observado que esta alteración no sólo es característica de la edad avanzada de la madre, sino que también mujeres jóvenes

llegan a tener hijos con Síndrome de Down. En Suecia y Noruega, por ejemplo, existe un incremento en la incidencia de Síndrome de Down en mujeres de 20-29 años de edad (29,30). De igual manera, la edad avanzada del padre se ha asociado con la aparición de éste síndrome, proponiendo que padres de 41 años o más presentan un alto riesgo de tener descendencia afectada (31,32,33).

Otro dato importante, comenta el Dr. Armendares en su estudio, donde hace referencia a la edad avanzada de los abuelos maternos al momento del nacimiento de la madre que ha tenido hijos afectados (34), menciona que la edad promedio de la abuela fue de 30.1 años y del abuelo 32.6 años. A este respecto se tienen otros dos estudios no muy recientes que proponen una relación entre la edad avanzada de los abuelos y el Síndrome de Down (35,36), pero esta evidencia no es muy concluyente; por lo que de acuerdo a todo lo anterior en el presente trabajo se analiza la participación de la edad de los abuelos maternos y paternos en la expresión del Síndrome de Down, aportando además elementos para el manejo integral de los pacientes, a través del asesoramiento genético, orientación a familiares sobre pronóstico, posibilidades de tratamiento, complicaciones y riesgo de recurrencia de esta alteración.



## JUSTIFICACION

De acuerdo con la información existente, tanto en la literatura como en los registros encontrados en el Hospital General Centro Médico " La Raza ", sobre incidencia de enfermedades genéticas de tipo cromosómico, el Síndrome de Down ocupa la mayor frecuencia ( 1 en 700 nacimientos en poblaciones Europeas y 1.8 en 1000 nacimientos en México ) (4,11,37,38). Así mismo, estudios recientes mencionan la participación de diversos factores de riesgo que intervienen en la aparición de éste, pero sin llegar a determinar una causa específica.

Dentro de estos factores se encuentra la edad avanzada de los padres; sin embargo se carece de estudios a la fecha del análisis de la edad de los abuelos a la cual tuvieron a los padres del niño afectado con Síndrome de Down, la que es considerada de importancia por los riesgos que implica en la descendencia familiar según estudios de Richards y Harris (34).

Además, si consideramos que en épocas pasadas la población en general presentaba actividad reproductiva a edades muy avanzadas ( sobretodo en provincia ), con este estudio se pretende conocer si la edad de los abuelos participa en la expresión del Síndrome de Down para de esta manera proporcionar un asesoramiento genético adecuado.

### **OBJETIVO**

Establecer la relación existente entre los factores de edad y el Síndrome de Down y en base a esto analizar si la edad de los abuelos al nacimiento del padre o la madre del niño afectado puede ser considerada como un factor de riesgo para la presencia de esta alteración cromosómica en la descendencia.

### **HIPOTESIS**

La edad de los abuelos ( maternos y paternos ) al nacimiento de los padres del niño afectado con Síndrome de Down puede ser considerada como un factor de riesgo importante, para la expresión de esta alteración en sus nietos.

## GENERALIDADES

### **Ciclo Celular, Fertilización y los Mecanismos de Alteración en Relación con el Síndrome de Down.**

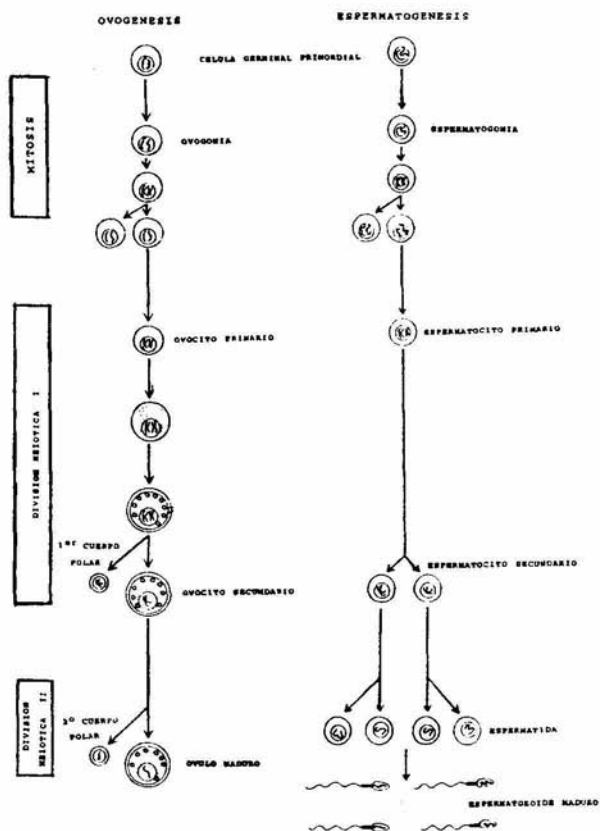
En los mamíferos existen dos tipos de división celular, la Mitosis y la Meiosis. En la mitosis se obtienen células hijas con un complemento cromosómico diploide (diplos=doble); el proceso de la meiosis da como resultado final la formación de gametos ( masculino y femenino ) en un estado haploide (haplos=sencillo), que en una de las etapas interactúan para procrear a un nuevo individuo. En el proceso de fertilización tanto el óvulo como el espermatozoide deben alcanzar su madurez a través del ciclo meiótico; La Espermatogénesis ocurre en los túbulos seminíferos de los testículos donde hay espermatogonias derivadas de células germinales por división mitótica, después se desarrollan en espermatocitos primarios que entran a la Meiosis I, donde se dividen para formar espermatocitos secundarios cada uno con 23 cromosomas, que entran rápidamente a Meiosis II para formar espermátidas que maduran en espermatozoides y contienen un juego haploide de cromosomas. En contraste con la espermatogénesis, el proceso de la Ovogénesis es más largo, las células germinales se diferencian en ovogonias por una serie de mitosis, después originan ovocitos primarios que entran a la Meiosis I durante la etapa fetal permaneciendo en estado latente o de reposo hasta la pubertad y la vida fértil, reanudándose la meiosis en cada ciclo estral,

entonces la Meiosis I culmina con la aparición del ovocito secundario y liberación del primer cuerpo polar ( Fig. 1 ). Posteriormente si ocurre la fertilización la meiosis continúa, presentándose las fases sucesivas, de esta manera el óvulo y el espermatozoide cada uno con 23 cromosomas vuelven a establecer el estado diploide en el plano ecuatorial de la metafase de la segunda división meiótica ( 39,40,41,42 ).

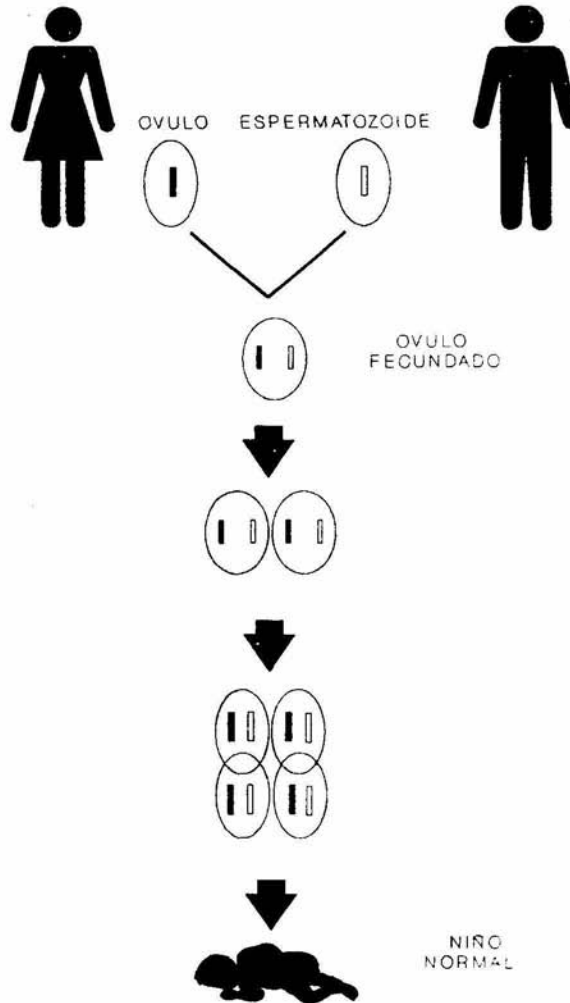
El proceso de división celular normal se muestra en la Fig. 2, hasta el desarrollo de un niño sano; si embargo, si llegan a existir fallas en cualquiera de estos dos procesos ( Mitosis o Meiosis ), es posible que se presente aberración o alteración de tipo numérico en los cromosomas. Una de estas fallas o errores es conocido como No-disyunción (no división, no separación) de los cromosomas que puede ocurrir durante la anafase de la primera o segunda división meiótica. Si la no-disyunción afecta al cromosoma 21, los individuos que nacen con tres copias de este cromosoma padecerán el Síndrome de Down ( 43 ).

La Trisomía del cromosoma 21 se puede dar de varias formas ( 10,41 ):

- 1) Antes de la fecundación, es decir, que el error de distribución cromosómica (no-disyunción), se produzca durante el desarrollo del óvulo o del espermatozoide, de esta forma



**FIGURA 1 :** Estadios de la Ovogénesis y Espermatogénesis. La Ovogonia y Espermatogonia se desarrollan a partir de una célula germinal primordial, posteriormente migran al ovario ó testículo ( según sea el caso ) durante la embriogénesis para alcanzar cada uno su madurez a través de varios pasos durante el proceso de Mitosis y Meiosis ( Modificado de Alberts, B. 1983 ).

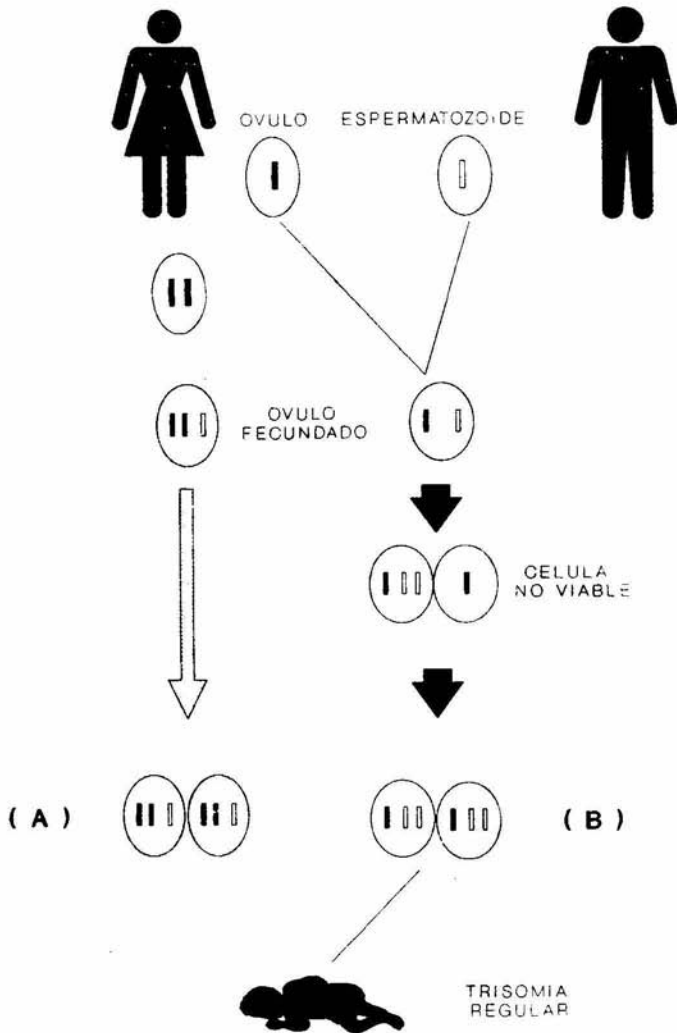


**FIGURA 2** : Representación esquemática del proceso normal de la división celular (Mitosis y Meiosis), en donde los cromosomas femeninos se muestran en negro y los masculinos en blanco, hasta llegar a la formación de un niño normal ( Tomado de Jasso, L. 1991 ).

alguno de los dos gametos porta dos cromosomas 21, de tal manera que al efectuarse la fecundación se obtiene una célula con tres copias del cromosoma 21 ( **Fig.3-A** ); o bien, el error puede darse durante la primera división mitótica del cigoto. Esto es, después de una fecundación normal y en el momento de la primera división celular una célula puede recibir tres cromosomas 21 y la otra sólo uno, ésta última no es viable y degenera, y el embrión se desarrolla de manera que todas sus células tienen tres copias del cromosoma 21 ( **Fig.3-B** ).

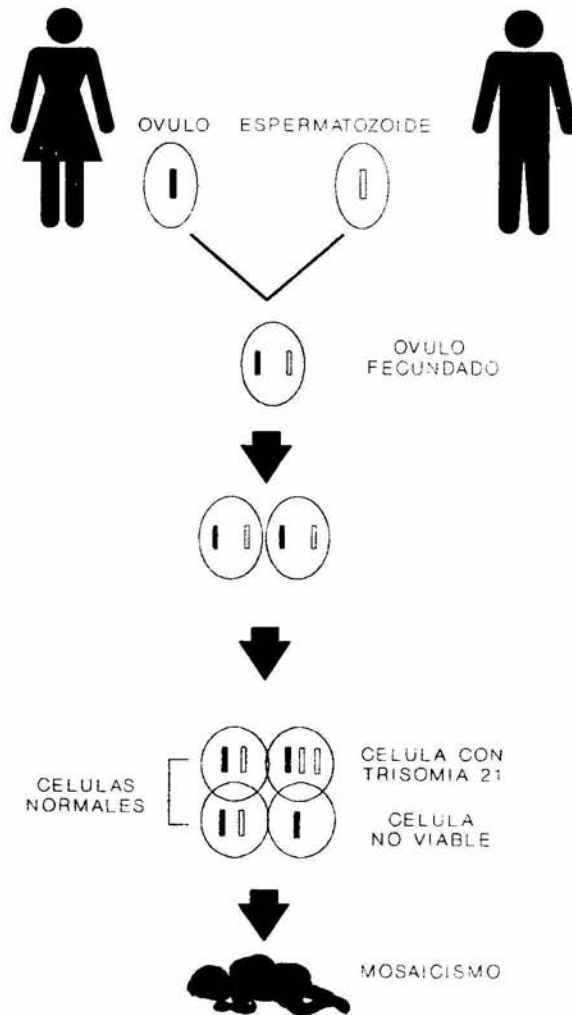
2) Durante la segunda división celular, o quizá en la tercera, cuarta o quinta división, esto es, después de una fecundación normal y al iniciarse la división celular para formar cuatro células hijas, una de ellas puede recibir tres cromosomas 21, dos reciben dos copias del cromosoma 21 (normales) y una última recibe un sólo cromosoma pero no es viable, de esta manera el embrión se desarrollará con una mezcla de células normales con 46 cromosomas y otra proporción de células anormales con 47 cromosomas ( **Fig.4** ), éste estado es conocido como Mosaico.

3) Finalmente, existe otro tipo de error en cuanto a la estructura de los cromosomas que puede ocasionar trisomía 21 en los individuos. Esto es conocido como Translocación, en éste caso se produce una ruptura de una parte del cromosoma extra, que se une a otra parte de otro cromosoma diferente ( por lo general de los pares 13,14,15 ) ( **Fig.5** ). Es importante



**FIGURA 3 :** Representación esquemática de la formación de un niño con trisomía 21 regular por dos vías: (A) cuando la no disyunción ocurre durante el desarrollo de alguno de los dos gametos ( óvulo o espermatozoide ), (B) cuando el error de distribución cromosómica se da en la primera división mitótica después de una fecundación normal ( Modificado de Jasso, L. 1991 ).





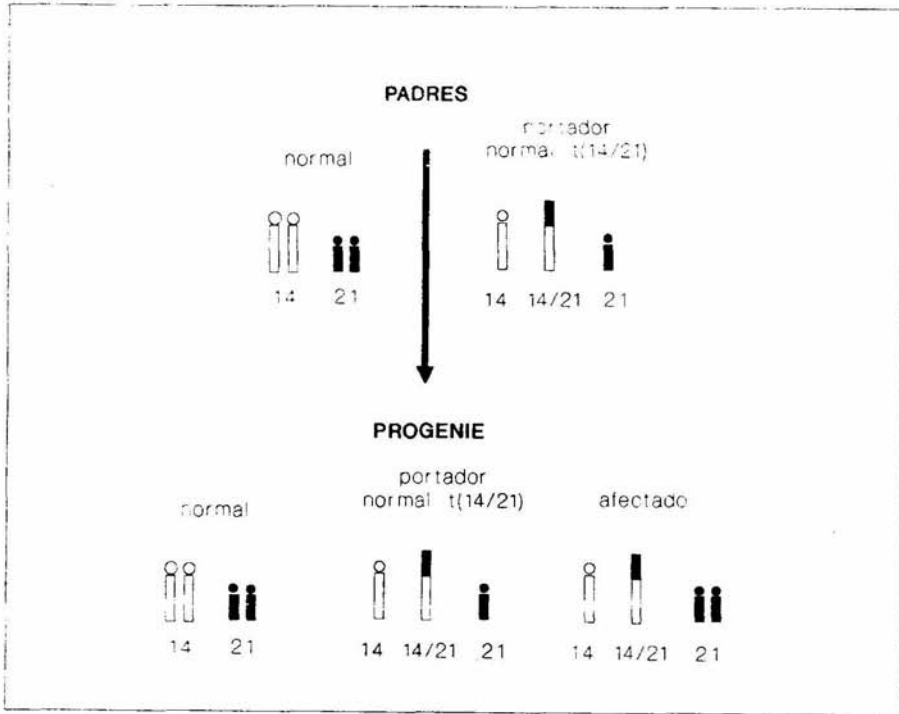
**FIGURA 4 :** Mecanismo de producción de un niño con trisomía 21 por Mosaico debido fundamentalmente a una distribución defectuosa de los cromosomas ocurrida quizá durante la segunda, tercera o cuarta división celular, después de haberse realizado la fecundación con gametos normales. Los cromosomas femeninos se muestran en negro y los masculinos en blanco ( Tomado de Jasso, L. 1991 ).

señalar que en estos casos los padres del afectado pueden ser portadores de algún rearrreglo cromosómico ( 10, 41,44 ).

### **CLASIFICACION CROMOSOMICA**

La herencia va vinculada a los cromosomas y en ellos se ordenan de modo lineal los genes. Cada gen ocupa un lugar determinado en un cromosoma y el sitio que ocupan se llama Locus. Algunos genes son responsables de que el organismo pueda sintetizar o producir una proteína estructural o funcional específica, de esta manera el Genotipo de un individuo se define como la suma de sus genes, y al conjunto de manifestaciones visibles de los genes se le denomina Fenotipo ( 12,42 ).

Un cromosoma en metafase típico consiste de dos brazos separados por una constricción primaria o centrómero, el brazo corto es designado con la letra (p) y el brazo largo con la letra (q); presenta también dos cromátides y en ocasiones se encuentra una constricción secundaria que contiene a los organizadores nucleolares, la parte terminal de cada cromátide se le denomina telómero, entre otras características (3,42,45).



**FIGURA 5 :** Esquema del mecanismo de producción de trisomía 21 por Translocación, tomando la  $t(14;21)$  para ejemplificarlo. Si uno de los padres es portador de la translocación presenta un número cromosómico de 45, pero esto no le ocasiona el menor problema porque sus genes están balanceados, sin embargo, al momento de tener su progenie, ésta puede ser normal, portadora normal o afectada; ( Los cromosomas 21 se muestran en negro y los del par 14 en blanco ), ( Tomado de Guizar-Vazquez, J. 1988 ).

Ahora bien, para poder identificar cada uno de los cromosomas en forma individual fue necesario hacer una agrupación de ellos. La clasificación original fue realizada en 1960 por varios citogenetistas en Denver, Colorado. " LA Clasificación de Denver ", distingue siete grupos cromosómicos identificados por letras de la A - G, en base a la longitud del cromosoma y la posición del centrómero.

De acuerdo con la localización del centrómero se reconocen tres tipos de cromosomas en el humano ( 3,12 ):

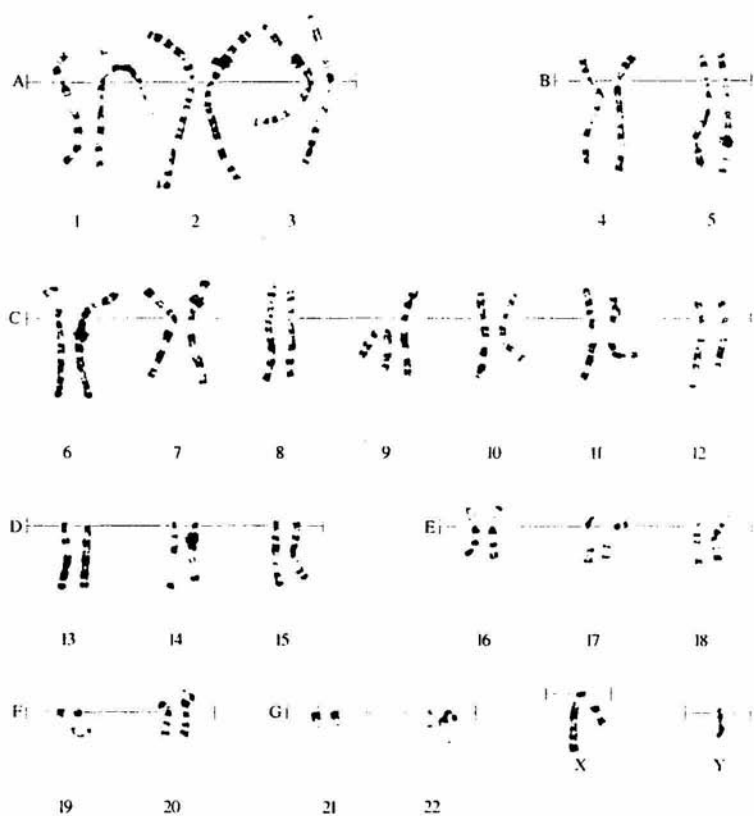
A) Si el centrómero está localizado en la parte media, el cromosoma se llama *metacéntrico*.

B) Si el centrómero está más cerca de uno de los extremos que del otro, formándose así un brazo largo y un brazo corto, el cromosoma es *submetacéntrico*.

C) Si el centrómero está situado muy próximo a uno de los extremos quedando el brazo corto muy reducido, el cromosoma es *acrocéntrico*.

Quedando de este modo en el orden siguiente ( **Fig.6** )

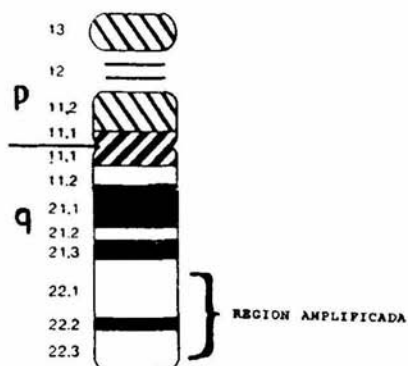
- Gpo. A Los pares 1, 2, 3 que son los cromosomas grandes.
- Gpo. B Los pares 4 y 5 que son submetacéntricos grandes.
- Gpo. C Los pares del 6 al 12, submetacéntricos medianos y por su tamaño se incluye al cromosoma X.
- Gpo. D Los pares 13, 14, 15, todos acrocéntricos grandes.
- Gpo. E Los pares 16, 17, 18, submetacéntricos pequeños.
- Gpo. F Los pares 19 y 20, metacéntricos pequeños.
- Gpo. G Los pares 21 y 22, son pequeños acrocéntricos, se incluye por su tamaño el cromosoma Y.



**FIGURA 6 :** Cariotipo Masculino Humano en Bandas G (patrón de bandas característico de cada uno de ellos), donde se indican los siete grupos en que se han clasificado por medio de letras que comprenden de la A a la G, además de los cromosomas sexuales ( X, Y ), y su numeración en forma individual ( Por cortesía de Lab. GENETRIX ).

En particular el cromosoma número 21 ( Fig.7 ), representa menos del 2% del genoma humano de acuerdo a su tamaño por lo que el número de genes que lo conforman puede ser estimado en unos miles, de los cuales se han identificado menos de 20, entre los que se encuentran 5 genes importantes que han sido confirmados por su participación en el fenotipo del Síndrome de Down, localizados en la región 21q22.1-q22.3 del brazo largo de éste cromosoma ( 46,47,48 ).

Dentro de ésta región se codifican enzimas importantes en el metabolismo del individuo, como son la superóxidodismutasa ( SOD-1 ), la Alfa-A-cristalina, enzimas para la síntesis de las purinas, proteína de precursores amiloides ( APP ), entre otras.



**Fig.7 .-** Mapa físico del cromosoma 21 donde se muestra la región que es amplificada en el Síndrome de Down ( Tomado de Korenberg, J. 1990 ).

## ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN EL SINDROME DE DOWN

Dentro de la práctica clínico-genética se reconocen tres tipos o clases de rearrreglo en el individuo Down ( 10,44 ):

1.- *Trisomía 21 regular*: en donde todas las células del individuo presentan 47 cromosomas ( se denota, 47XY o XX+21 ), éste tipo de trisomía tiene una frecuencia de aparición del 90%.

2.- *Trisomía 21 en mosaico*: se caracteriza porque sólo una proporción del total de células del organismo tiene un cromosoma 21 extra, mientras que la otra proporción son normales ( se denota, 46XX o XY/47XX o XY +21 ), esta tiene una frecuencia de aparición del 1% aproximadamente.

3.- *Trisomía 21 por translocación*: en donde una parte del cromosoma 21 extra se encuentra unido a otro cromosoma, generalmente al 13, 14, 15, 21 ó 22. Las translocaciones son responsables del 4% de las trisomías, en este caso las más frecuentes son las del tipo (Dq;21q), que representan el 54.2%, seguidas de las del tipo (21q;Gq) con una frecuencia de 40.9% y translocaciones de otro tipo con un 4.9% .

Las translocaciones (Dq;21q), comprenden por orden de frecuencia las t(14;21) en un 58.5% ; t(13;21) en 22% ; t(15;21) en 19.5%. En casi la mitad de estos casos aparecen de novo y el 45% se presentan en uno de los progenitores.

Las translocaciones (21;Gq), comprenden t(21;21) en un 83.3%, y t(21;22) en el 16.6%, éste tipo aparece de novo en el 96% de los casos y no se heredan más que en el 4%.

#### **TECNICAS DE ESTUDIO EN EL SINDROME DE DOWN**

En los diversos estudios de niños con Síndrome de Down y en particular del cromosoma 21 se han utilizado una serie de técnicas y procedimientos encaminados a la obtención de nuevos conocimientos para entender ésta alteración . Entre los tipos de herramientas disponibles están las pruebas citogenéticas, bioquímicas, hematológicas y de biología molecular principalmente ( 49 ).

#### **CITOGENETICAS.**

Se indica estudio cariotípico para confirmar o determinar si el niño presenta una trisomía típica, una translocación o



mosaicismo, esto mediante cultivo de sangre periférica para obtener cromosomas en metafase, y tinción Giemsa estándar, así como realización de diferentes técnicas de tinción ( Bandas G, NOR, C, R, Q, ), para determinar anomalía estructural y realizar estudios familiares correlacionando cariotipos entre ellos ( 3,41,50 ).

#### **BIOQUIMICAS.**

Se ha descrito también la utilidad de algunas técnicas bioquímicas en pacientes con Síndrome de Down, que permiten registrar si hay o no deficiencias en la actividad enzimática, sobreproducción u alteración que influya en los procesos metabólicos del individuo Down.

Dichas alteraciones se visualizan, por ejemplo, porque el individuo Down presenta elevados niveles de purinas en suero, debido a que presenta tres copias del cromosoma 21 lo que hace que el gen que codifica la síntesis de purinas se sobreexpresen.

Otra enzima identificada es la superóxido dismutasa, cuya alteración se cree que contribuye al retraso mental en los pacientes ( 44,47,51 ).

## MOLECULARES.

Su interés se centra en la localización e identificación de los genes presentes en el cromosoma 21, para establecer el mapa genético, y otro punto importante es determinar de cual de los progenitores proviene el cromosoma. Entre las técnicas empleadas se encuentran las siguientes:

1.- RFLP ( Restriction Fragment Length Polymorphisms ) y DNA Polimórfico. Hamers (1987), estudia el origen de la no-disyunción en una familia con recurrencia de Síndrome de Down del tipo trisómico regular, utilizando las técnicas de RFLPs, sus resultados mostraron que el error se da en la primera división meiótica de la madre. Para 1990, este mismo autor, utilizando marcadores RFLPs estima la frecuencia de recombinación durante la profase meiótica en padres de niños afectados, y esta pudo ser demostrada en 10 casos de no-disyunción materna y en un caso paterna. De esta manera estas técnicas se han utilizado por distintos investigadores para conocer el efecto de no-disyunción cromosómica ( 7,52,53 ).

2.- Hibridación *in situ*, donde se aislan secuencias específicas de ADN, se marcan con un isotopo radiactivo y se utilizan para sondear una preparación de cromosomas de otro individuo u otras especies. Pellissier (1988), estudió dos casos de Síndrome de Down utilizando hibridación *in situ* con lo cual se pudo comprobar que la banda 21q22.3 es duplicada en el rearrreglo del

cromosoma 21. El estudio por hibridación *in situ* de estos dos pacientes indicaron que el cuadro clínico del Síndrome de Down está relacionado con la trisomía para la banda 21q22.3, de igual forma otros trabajos han aportado nuevos datos empleando sondas diferentes para distintas regiones del cromosoma 21 (54,55,56).

3.- Recientemente se ha venido utilizando una nueva técnica denominada *Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)*, donde se amplifica una secuencia específica del ADN de interés, con esto se han podido realizar estudios más finos sobre el origen paterno del cromosoma 21 en la persona afectada (57,58).

#### **CARACTERISTICAS FENOTIPICAS EN EL SINDROME DE DOWN**

Los niños Down tienen características comunes entre ellos en virtud de que comparten un cromosoma extra, para este caso el fenotipo de un Down por translocación es muy similar al de un Down por trisomía regular, sin embargo, en los Down por mosaico los rasgos característicos son menos aparentes presentando además menor grado de retardo mental (10,41,54).

Algunas de las características más comunes que distinguen al niño con Síndrome de Down ( Fig.8 ), involucran:

- hipotonía muscular
- retardo mental
- cráneo pequeño
- ojos con pliegue epicántico
- iris con manchas grisáceas
- nariz con puente aplanado
- implantación baja de las orejas
- lengua prominente
- extremidades inferiores acortadas
- dedos de la mano cortos y anchos
- la mano presenta un surco transverso
- perfil plano de la cara
- tórax acortado
- manos anchas
- reflejo del moro disminuído

Existen muchas otras características que se pueden encontrar en los niños con Síndrome de Down, aquí se mencionan las de aparición más frecuente que son útiles para el diagnóstico en el recién nacido, pero en el niño mayor hay otras que son importantes y que no se presentan al nacimiento, por lo tanto el fenotipo variará de una etapa de desarrollo a otra (59).



Fig. 8.- Cara de un niño con Síndrome de Down, donde se pueden observar las características fenotípicas más aparentes en esta alteración ( Tomado de Thompson, S. 1986 ).

#### **SINDROME DE DOWN: FACTORES QUE LO DETERMINAN**

Dentro de las anomalías cromosómicas, la trisomía del cromosoma 21 ó Síndrome de Down ha resultado ser la más frecuente. Un estudio en el Centro Médico Nacional del IMSS la refiere como responsable del 6% de las malformaciones congénitas observadas (4).

La mayoría de estos defectos se presentan con una frecuencia de cinco a diez veces mayor en las familias en las cuales ya se ha presentado un caso que en aquellas donde no se ha registrado caso alguno.

En México se cuenta con los datos reportados por los doctores Salamanca y Armendares (24), donde muestran que 1 de cada 150 recién nacidos viene al mundo con alguna alteración cromosómica, revelando que estas son mucho más frecuentes de lo que en realidad suponemos, y que con el mejoramiento de las técnicas de estudio, las primeras estimaciones estadísticas sobre frecuencia pueden ser modificadas con una tendencia a incrementarse.

#### **FACTORES DE RIESGO.**

Un problema frecuente en Genética es determinar el riesgo que presenta una mujer de tener un hijo con Síndrome de Down, este riesgo varía con la edad materna, su cariotipo y el de su esposo, así como su historia familiar. El riesgo puede ser clasificado en tres categorías (5,12,41,45):

a) Grupo de Riesgo Alto: formado por aquellos casos en que uno de los progenitores es portador de una translocación. Se ha observado que si el portador es la madre, el riesgo de tener un

hijo afectado es de 15-20% ; mientras que si el portador es el padre, el riesgo es de menos de 5%.

b) Grupo de Riesgo Moderado: constituido por las mujeres embarazadas de 40 años o más de edad. En estos casos el riesgo de tener un hijo afectado es mayor del 1%. Se incluyen también aquellas parejas que ya han tenido un hijo afectado, aunque la madre sea menor de cuarenta años.

c) Grupo de Riesgo Bajo: formado por mujeres de 35 a 39 años de edad, en las que el riesgo de tener un hijo con Síndrome de Down es menor del 1%.

#### **FACTORES INTRINSECOS.**

Como sabemos, se han postulado una serie de hipótesis para explicar la aparición del Síndrome de Down en ciertas personas o ciertas familias que están predispuestas a tener niños afectados.

Una primer especulación involucra un mosaicismo de origen paterno, Uchida I., reporta un mosaicismo de 2% en madres y 1% en padres de niños afectados (14).

Otra implica la edad materna avanzada ( >39 años ), este factor ha sido reconocido desde hace tiempo explicando que en

mujeres maduras el óvulo que ha permanecido almacenado por mucho tiempo presenta fallas o errores en la distribución de los cromosomas en el momento de la meiosis (41). Margareta Mikkelsen (1988), reporta una alta incidencia de Síndrome de Down (1.19 en 1000) en madres de edad avanzada ( 30-34 años ) (26).

También se piensa que puede existir en el hombre un gen que predispone a la no-disyunción, pero su participación no esta todavía esclarecida, en este caso el riesgo incrementa en poblaciones cerradas o cuando uno de los progenitores es homocigoto para el gen. Omar S. Alfi, encuentra una relación entre el Síndrome de Down y la Consanguinidad paterna, al estudiar una población Italiana en donde cerca del 40% de los matrimonios eran consanguíneos (15).

Otro factor relacionado es la presencia de rearrreglos cromosómicos, ya sea mosaicismo o translocación balanceada en uno de los padres, lo que provoca que la descendencia presente al nacimiento la alteración del padre portador. Uchida I., (1986) reporta que la frecuencia de anormalidad cromosómica en padres de hijos afectados varia entre 1.9-3.2% (60).

En menor frecuencia se ha relacionado con un elevado porcentaje de asociación de satélites de cromosomas acrocéntricos; con división centromérica prematura que induce



no-disyunción de los cromosomas 18, 21 y X principalmente; y finalmente con la no-disyunción debido a una edad paterna avanzada, a este respecto se reporta que padres mayores de 41 años presentan un riesgo elevado de tener descendencia con Síndrome de Down y además de una posible relación con el error en la primera división meiótica (31,61,62).

#### **FACTORES EXTRINSECOS.**

Se han considerado otros factores etiológicos en relación con la aparición del Síndrome de Down determinados como externos, entre ellos tenemos a los fumadores de cigarrillos, la exposición a sustancias tóxicas en el área de trabajo, que pueden provocar no-disyunción durante la espermatogénesis (20,21,41), el uso de anticonceptivos orales como control natal (19), también se ha considerado el uso de espermicidas, el abuso del alcohol, utilización de drogas, entre otros factores.

Sin embargo, la conclusión general es que, en ninguno de los agentes o factores considerados se encontró alguna evidencia clara de asociación en la alteración de la frecuencia de nacimientos con trisomía 21 (23).

### IMPORTANCIA EPIDEMIOLOGICA DEL SINDROME DE DOWN

La incidencia del Síndrome de Down es de cerca de 1 caso por 700 nacimientos, y su frecuencia en la concepción se estima que puede ser cinco veces mayor que al nacimiento, pero cerca del 80% se pierden por abortos espontáneos (17). Un estudio realizado en Guadalajara, Jalisco; León, Guanajuato y México reportan una incidencia de 1.19-1.20 por 1000 nacimientos, que es similar con la incidencia registrada en el sur de Australia que es de 1.186 por 1000 nacimientos, lo que hace que el Síndrome de Down sea considerado como un gran problema de salud pública (8,9,63).

En otro estudio epidemiológico en México de malformaciones congénitas, el Síndrome de Down registra una prevalencia de 1.29 por 100 casos, presentándose más en hombres que en mujeres (37), esta cifra comparada con la de otros países resulta elevada, ya que la introducción de diagnóstico prenatal en los países desarrollados ha traído consigo una disminución en la incidencia y prevalencia de ésta y otras anormalidades congénitas (26,64).

#### **ETIOLOGIA.**

Con base a los antecedentes registrados anteriormente para el Síndrome de Down, es bien conocido que la no-disyunción de

cromosomas homólogos durante la meiosis es la causa principal de la trisomía 21, sin embargo se sugiere que los factores responsables para que se de la no-disyunción en el hombre pueden ser de tipo extrínsecos como exposición a mutágenos químicos, físicos y biológicos ó intrínsecos como la edad materna y paterna, mosaicismo de los progenitores, asociación de cromosomas acrocéntricos, entre otros (17).

También existe la teoría de que la no-disyunción está bajo control genético, de acuerdo con esto, la ocurrencia de Síndrome de Down se correlaciona positivamente con la consanguinidad entre los padres de hijos afectados como resultado del incremento de homocigocidad de un gen autosómico recesivo que controla el proceso de no-disyunción del cromosoma 21 (15).

#### **TRATAMIENTO.**

Se sabe por referencias que el paciente Down debe su problema a una "superoxidación", pues posee por triplicado el gen de la superóxido dismutasa (12,44), ésta enzima al estar en exceso es responsable del daño fisiológico ocasionado por aceleración de los procesos bioquímicos normales en un individuo.

Al saberse lo anterior se ha ideado suministrar sustancias que necesiten de las enzimas oxidativas para que puedan ser

eliminadas del cuerpo. Los Tocoferoles, la Piridoxina, la Cianocobalamina, la Hidroxicobalamina y el ácido fólico están entre las sustancias de elección. A este intento de tratamiento se le conoce como "tratamiento L", en honor a Lejeune, quién lo recomienda con algunas indicaciones como son:

- A) El tratamiento no cura el Síndrome de Down sólo trata de establecer el funcionamiento armónico de la oxidación.
- B) Se prescribe en dosis bajas, aumentándolas progresivamente según el peso corporal.
- C) Debe establecerse en edades tempranas.
- D) Debe hacerse en forma sostenida, hasta la adolescencia (12).

Otro aspecto importante es la depresión inmunológica que enfrentan varios pacientes Down, por lo que las infecciones broncopulmonares se presentan con facilidad, en estos casos suele emplearse la penicilina pero en dosis elevadas. Se conoce además, que la gran mayoría de ellos tienden a desarrollar leucemia por lo que es conveniente realizar pruebas hematológicas por lo menos una vez al año.

Por otro lado, el niño Down evoluciona muchas veces mal en cuanto a su peso. En este caso la regla es que no gane

demasiado peso, pero si esto sucede se prescribe leche maternizada y un anabólico hormonal para lograr un balance en su peso corporal.

Cabe señalar también, que si el niño Down presenta daño cardíaco, se sabe de antemano que la evolución será complicada en la mayoría de los casos, mala en otros y fatal en los restantes, por lo que muchos pequeños mueren durante la infancia (10,12,26,65).

#### **REHABILITACION.**

Existen algunos centros especiales de ayuda a niños Down en donde a través de personal capacitado se practican una serie de programas encaminados a su rehabilitación.

Uno de los recursos disponibles es el de la fisioterapia que consiste en una serie de ejercicios físicos que se le aplican al niño desde que tiene pocos días de nacido. Los ejercicios incluyen vigorosos movimientos que la madre o el padre debe hacer sobre el pequeño. Con esto la situación muscular empieza a mejorar y supera poco a poco la hipotonía, además de que trae aparejada una mejora en su desarrollo psíquico, ya que algunos parecen adelantar el habla y el aprendizaje (10,12).

En los centros de rehabilitación infantil se ha logrado que una parte de los niños Down alcancen a terminar la educación primaria y en ocasiones, durante la adolescencia, integrarse a la comunidad realizando algún tipo de trabajo que se le facilite ( Biol. Susana Ramirez, comunicación personal ), sin embargo cuando está asociado un severo retardo mental, se complica el tratamiento y rehabilitación de estos individuos (37).

#### **PREVENCION.**

Ahora es posible diagnosticar en estado prenatal ciertas anomalías genéticas y tener así la oportunidad de tomar decisiones adecuadas. El uso del diagnóstico prenatal seguido por la elección de aborto ha reducido razonablemente el número de casos con Síndrome de Down en Estados Unidos de Norteamérica, Dinamarca, Francia y Suecia (28,66,67), sin embargo, en México esta reducción no ha sido significativa, tal vez debido a que el problema del aborto es todavía punto de controversia en el país (25).

El diagnóstico prenatal consiste en averiguar en etapas tempranas del embarazo, si el producto está afectado por algún trastorno genético, la técnica más utilizada es la amniocentesis, con la cual se obtiene líquido amniótico para el

estudio de células fetales o los metabolitos que contiene el líquido (25).

Se utiliza también, la determinación de los niveles de Alfa-fetoproteína en suero materno, como prueba indicativa de enfermedad genética en el feto, ya que en algunos trabajos se le ha relacionado con la presencia de Síndrome de Down (68).

Otro punto importante en la prevención se refiere a la limitación del tamaño de la familia que ha tenido un impacto considerable en la incidencia del Síndrome de Down; en Dinamarca, por ejemplo, en los años 50's el 50% de los casos nacieron de madres por arriba de los 35 años de edad, éste porcentaje bajo a 25% en los años 70's. Posteriormente con el uso del diagnóstico prenatal y reducción del tamaño familiar estuvo alrededor de 8% en los 80's (26).

Pero, antes de que los padres tomen una decisión sobre el futuro del producto concebido, deben recibir asesoramiento genético donde se les explica con detalle todos los riesgos que implica el diagnóstico prenatal, en qué consiste el trastorno al que esta expuesto el producto, su severidad e impacto en la familia y las posibilidades de tratamiento que existen.

Es conveniente también que el genetista o quienes imparten consejo genético comenten sobre la importancia de la

reproducción en edades óptimas, debido al riesgo de aparición de Síndrome de Down en edades avanzadas. Si se lograra disminuir la reproducción en edades maternas avanzadas como se ha hecho en los países desarrollados, la frecuencia de esta alteración se reduciría en más de la mitad (24,66,67).

Recalcando, tenemos que la patología genética revisada en este trabajo es importante por su magnitud y repercusiones individuales y sociales, por lo tanto es conveniente que la comunidad conozca los problemas de índole hereditario y el desarrollo de nuevos medios para prevenirlos o tratarlos, con el fin de que se tome una actitud consciente y responsable hacia las anormalidades genéticas las cuales en la actualidad son poco reconocidas.



## MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio de tipo transversal, de casos y controles. El grupo estudiado está formado por 59 casos índice correspondientes a 59 familias, enviados al laboratorio de Genética del Hospital General Centro Médico "La Raza", durante un período de 8 meses.

El grupo de niños sanos se obtuvo de dos unidades hospitalarias: La Clínica de Gineco-Pediatría 3-A y la Unidad de Medicina Familiar Nº 41 del I.M.S.S, en este grupo se incluyeron 60 familias.

El estudio se llevo a cabo en dos etapas:

**1ª etapa: CAPTACION DE LA INFORMACION.**

- La información fue colectada por un cuestionario ( ver apéndice ), a través de entrevista directa con al menos uno de los padres del paciente Down y del niño sano.

- En cada una de las familias se elaboró un árbol genealógico hasta al menos tres generaciones.

- De cada uno de los niños, se anotaron sus características fenotípicas en una hoja de registro ( ver apéndice ).

### **2ª etapa: ESTUDIO CITOGENETICO**

A cada uno de los niños con diagnóstico de Síndrome de Down, se le práctico estudio citogenético mediante cultivo de sangre periférica ( ver apéndice ), según técnica modificada de Moorhead y cols., (69).

Se analizarón al microscópio óptico un mínimo de 15 metafases para determinar número cromosómico y 5 metafases para realizar cariotipo, utilizando tinción Giemsa estándar y técnica de bandas GTG ( ver apéndice ), modificada de Seabright, respectivamente (70).

Posteriormente, a partir del diagnóstico citogenético se obtiene el número total de casos de Síndrome de Down por trisomía regular, mosaico o translocación a fin de conocer su porcentaje en los casos analizados.

Para el tratamiento de los datos se realizó un análisis estadístico descriptivo del caso con el control, obteniendo una tabla de distribución de frecuencias, mostrando la frecuencia relativa en cada grupo o clase de edad.

Además se aplicó una prueba de  $X^2$  ( Chi-cuadrada ), con la finalidad de encontrar la relación significativa entre la edad de los abuelos al nacimiento de los padres del niño afectado y la aparición de Síndrome de Down (71,72).

## R E S U L T A D O S

### Frecuencia de Edad.

Se estudiaron un total de 59 familias que tuvieron al menos un caso documentado de Síndrome de Down y 60 familias con niños sanos. Los datos de edad de los abuelos estuvieron disponibles en 55 familias de los casos índice.

La comparación entre casos y controles por cada grupo etario ( **Tabla 1** ), nos muestra que el grupo de estudio con respecto al grupo control presenta un incremento del 50-100% de aparición de Síndrome de Down entre los grupos o intervalos de

edad [ 14-18] , [ 34-38] y [ 39-43] años y un decremento de 13-27% en los grupos de edad [ 19-23] y [ 24-28] años para el caso de las abuelas maternas; para las abuelas paternas se observa incremento en 80% y 100% en los grupos etarios [ 19-23] y [ 34-38] , en ambos hay una tendencia a incrementarse en edades extremas.

En la **figura 9**, se representa graficamente la frecuencia de aparición de casos con Síndrome de Down por edad de las abuelas maternas y paternas, notando que hubo más casos entre los grupos comprendidos en un rango de [ 20-30] años, debido a que un gran número de la población se reproduce en ese rango de edad, al hacer la comparación de casos y controles se observa un incremento en el tamaño de la barra correspondiente a los casos de Síndrome de Down sobretodo en los intervalos de edades tempranas y avanzadas.

En cuanto a los datos de los abuelos ( **Tabla 2** ), se observa también que las diferencias en porcentaje de las frecuencias relativas del grupo de estudio con respecto al control nos muestran un posible efecto de origen materno, ya que para los grupos de edad [ 14-18] , [ 34-38] y [ 39-43] se registró un incremento de 43-133% de aparición de Síndrome de Down y al igual que en el caso de la abuela materna, aquí se registra una disminución de 7-30% en los grupos de edad [ 19-

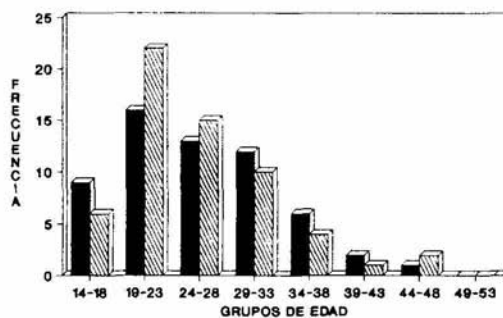
**TABLA 1 : FRECUENCIAS RELATIVAS DE EDAD EN LAS ABUELAS DE LOS CASOS INDICE Y DEL GRUPO CONTROL.**

Rango	ABUELA MATERNA			ABUELA PATERNA		
	Grupo estudio	Grupo Control	Diferen. %	Grupo estudio	Grupo Control	Diferen. %
14-18	9	6	50	4	9	(55.5)
19-23	16	22	(27)	18	10	80.0
24-28	13	15	(13)	16	21	(23.8)
29-33	12	10	20	10	14	(28.5)
34-38	6	4	50	4	2	100.0
39-43	2	1	100	2	3	(33.3)
44-48	1	2	(50)	1	-	-
49-53	-	-	-	-	-	-

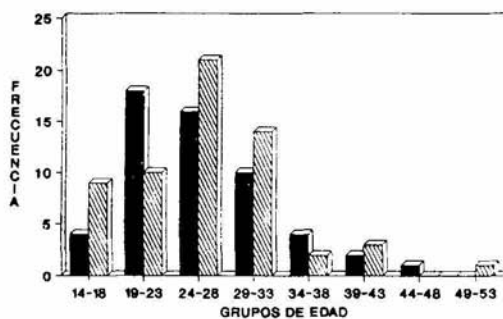
**TABLA 2 : FRECUENCIAS RELATIVAS DE EDAD EN LOS ABUELOS DE LOS CASOS INDICE Y DEL GRUPO CONTROL.**

Rango	ABUELO MATERNO			ABUELO PATERNO		
	Grupo estudio	Grupo Control	Diferen. %	Grupo estudio	Grupo Control	Diferen. %
14-18	4	2	100.0	1	3	(66.6)
19-23	12	14	(14.2)	12	8	50.0
24-28	12	13	(7.6)	10	17	(41.1)
29-33	11	16	(31.2)	20	16	25.0
34-38	10	7	42.8	6	6	-
39-43	7	3	133.3	2	5	(60.0)
44-48	1	5	(80.0)	2	3	(33.3)
49-53	2	-	-	-	-	-

( A )



( B )



**FIGURA 9** : Frecuencia de aparición de los grupos de edad de Abuelas maternas (A) y paternas (B) de los casos con Síndrome de Down ( ■ ) comparándolos con familias de niños sanos ( ▨ ). La edad registrada es la que tenían al nacimiento de la madre y del padre del niño en estudio.

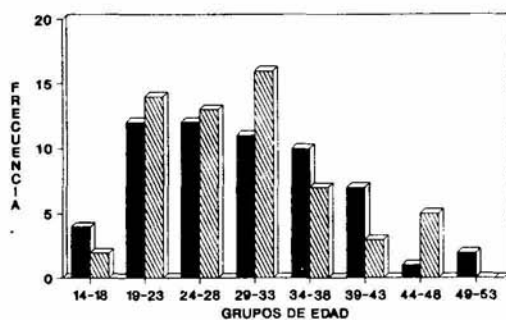
23] , [ 24-28] y [ 29-33] en el grupo de estudio con respecto al control.

Para el abuelo paterno en la mayoría de los grupos de edad se registró un decremento de 30-60% de aparición de casos con Síndrome de Down en el grupo de estudio en comparación con el control ( **Tabla 2** ), lo que nos hablaría de la poca participación de la edad de los abuelos paternos en esta alteración.

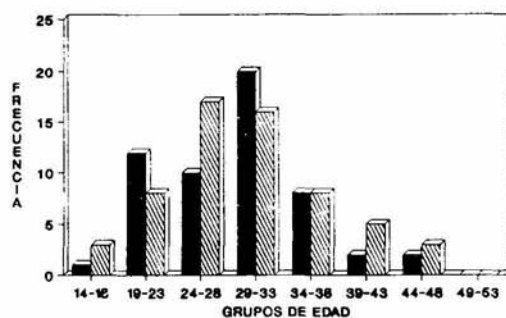
En la **figura 10**, se grafica la frecuencia de aparición de casos con Síndrome Down por cada grupo o clase de edad de los abuelos, en los abuelos maternos se presentó una distribución de frecuencias similar entre las clases de edad [ 19-23] , [ 24-28] y [ 29-33] ; y en los abuelos paternos la mayor frecuencia se registró en el grupo de edad [ 29-33] , que corresponden a las edades reproductivas de la población. Al analizarlos con respecto a su control se observa un incremento de casos de Síndrome de Down en edades tempranas y avanzadas ( **Fig:10-A** ).

Los resultados con el estadístico de prueba  $X^2$  (Chi-cuadrada) para los grupos de edad de abuelos ( maternos y paternos ) y la aparición de Síndrome de Down, no resultaron estadísticamente significativos (  $P > .05$  ), debido al pequeño tamaño de la muestra.

( A )



( B )



**FIGURA 10 :** Se observa la frecuencia de aparición de los grupos de edad de Abuelos maternos (A) y paternos (B) de los casos que presentaron Síndrome de Down (■) en comparación con familias de niños sanos (▨). La edad registrada es la que tenían al nacimiento del padre y la madre del niño en estudio.



### Citogenéticos.

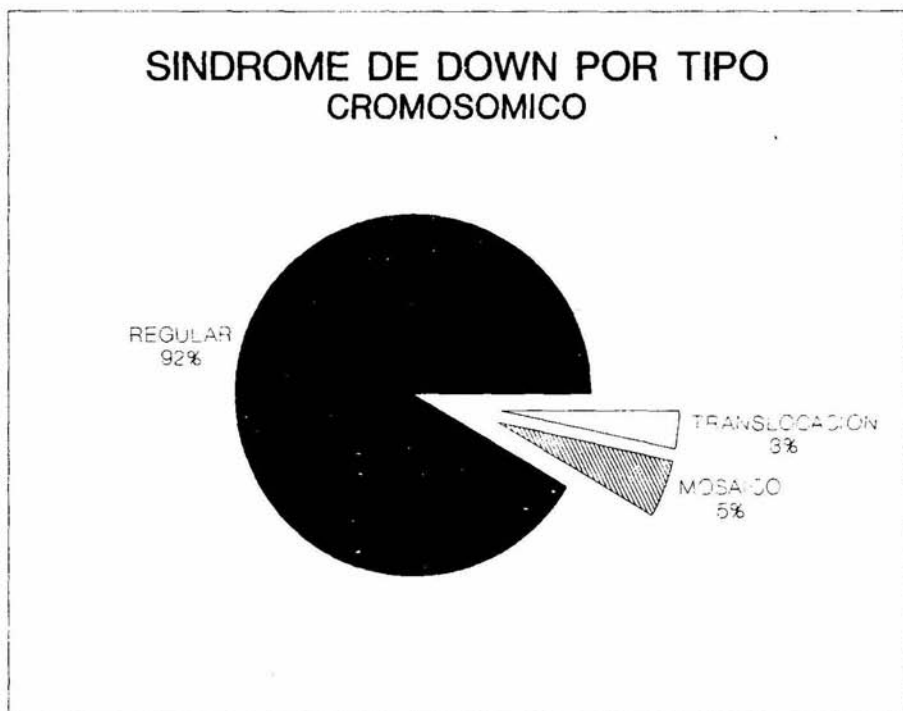
En cuanto al análisis citogenético, en la **Tabla 3**, se presenta el cariotipo de cada uno de los 59 casos estudiados, observando que hay un predominio de trisomía 21 regular (47 XX ó XY +21) en comparación con los otros tipos. El máximo de metafases analizado para cada individuo fue de 20, excediendo un poco más en los casos que presentaron mosaico ó translocación.

Al momento de agrupar los tipos cromosómicos característicos del Síndrome de Down ( **Fig. 11** ); se encontró que la forma más común fue la trisomía regular (92%) con 54 casos confirmados. En 3 pacientes la trisomía fue por mosaico y correspondió al 5% del total de casos y en 2 pacientes se presentó la trisomía por translocación (3%), una de ellas correspondió a t(21;21) y la otra fue t(14;21). En el paciente que tuvo t(21;21), se estudio citogenéticamente a sus padres, resultando un cariotipo normal (46 XX Y 46 XY) para ambos; en el otro caso no se tuvo el cariotipo de los padres.

**TABLA 3: RESULTADOS CITOGENETICOS EN CULTIVO DE LINFOCITOS DE SANGRE PERIFERICA DE LOS NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE SINDROME DE DOWN.**

PACIENTE N°	CARIOTIPO	N° METAFASES
01	47 XX + 21	20
02*	47 XY + 21	15
03	47 XX + 21	20
04	47 XY + 21 (90%)/ 46 XY (10%)	40
05	47 XY + 21	20
06	47 XX + 21	20
07	47 XX + 21	20
08*	47 XY + 21	15
09*	47 XY + 21	20
10	46 XX t(21;21)	25
11	47 XY + 21	20
12	47 XY + 21	20
13	47 XY + 21	16
14	47 XY + 21	20
15	47 XY + 21 (96%)/ 46 XY (4%)	50
16	47 XY + 21	20
17	47 XX + 21	20
18	47 XX + 21	20
19*	47 XX + 21	20
20	47 XX + 21	20
21	47 XX + 21	20
22	47 XX + 21	20
23	47 XY + 21	20
24	47 XX + 21	15
25*	47 XX + 21	20
26	47 XX + 21	20
27	47 XY + 21	20
28*	47 XX + 21	20
29	46 XY t(14;21)	20
30	47 XY + 21 (96%)/ 46 XY (4%)	25
31	47 XY + 21	25
32	47 XY + 21	20
33	47 XY + 21	29
34	47 XY + 21	20
35	47 XY + 21	20
36*	47 XX + 21	20
37	47 XX + 21	20
38	47 XY + 21	20
39	47 XX + 21	15
40	47 XX + 21	20
41	47 XY + 21	20
42	47 XX + 21	20
43	47 XX + 21	20
44	47 XX + 21	15
45	47 XY + 21	15
46	47 XY + 21	20
47	47 XY + 21	20
48	47 XX + 21	20
49	47 XX + 21	20
50*	47 XX + 21	20
51	47 XY + 21	20
52	47 XX + 21	20
53	47 XY + 21	20
54	47 XX + 21	20
55*	47 XX + 21	20
56	47 XY + 21	20
57	47 XY + 21	20
58*	47 XX + 21	20
59	47 XY + 21	20

\* Con antecedente familiar de Síndrome de Down.



**FIGURA 11 :** La gráfica representa el porcentaje de casos con Síndrome de Down de acuerdo al resultado citogenético. La forma más común fue la trisomía regular (en negro) con 54 casos; seguida por mosaicismo (en rayas) con 3 casos, y translocación (punteado) con 2 casos.

## D I S C U S I O N

Como se observa en la parte de resultados (Tabla 1 y 2) en los intervalos de edad [ 14-18] , [ 34-38] y [ 39-43] años para el caso de los abuelos maternos ( abuelo y abuela ), se registró un incremento en la frecuencia de Síndrome de Down con respecto a su control, lo que nos da idea de un posible efecto por vía materna, sobre la presencia de Síndrome de Down; mientras que para los abuelos paternos el efecto no es evidente porque se registraron más decrementos en los grupos etarios de los casos estudiados con respecto a su grupo control, estos resultados no difieren mucho con los reportados por Aagesen y cols. (36), donde se analiza la edad de los abuelos distribuidos en tres grupos etarios [  $\leq 29$  ] , [ 30-34] y [  $\geq 35$  ] años, proponiendo también un efecto de origen materno ya que en sus datos encuentra un significativo incremento en la edad de las abuelas maternas de niños con Síndrome de Down cuando las compara con un grupo control, mientras que para los abuelos paternos su prueba estadística no fue significativa.

En otro estudio, Z. Papp y cols. (35) propone también un efecto de edad avanzada de los abuelos; al comparar sus resultados con los nuestros ( Tabla 4 ), en base a promedios obtenidos de dos grupos de edad (  $< 30$  y  $\geq 30$  años ),

se observa que nuestros datos para el caso de los progenitores no varían considerablemente de los reportados por este autor y en ambos casos indica un ligero efecto de edad materna y paterna en la presencia del Síndrome de Down; sin embargo la edad de los abuelos en los datos reportados por estos autores y los obtenidos en este estudio no presentan una diferencia significativa.

**Tabla 4:** Edad promedio de padres y abuelos maternos y paternos de niños con Síndrome de Down y sanos.

EDAD	MADRE		PADRE		ABUELA M.		ABUELO M.		ABUELA P.		ABUELO P.	
	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D
<30	* 22.3	23.5	24.1	24.3	24.0	22.1	23.6	23.6	22.6	22.9	24.9	23.1
	‡ 23.4	23.3	27.6	26.6	26.7	27.9			27.1	28.1		
≥30	* 34.3	37.0	34.5	36.3	35.3	35.4	35.6	37.0	34.6	34.0	36.1	33.9
	‡ 33.5	37.2	35.3	38.6	27.4	27.5			27.7	27.8		

\* datos reportados en éste estudio

‡ datos reportados por Z. Papp y cols. (35)

S= sanos            D= Down

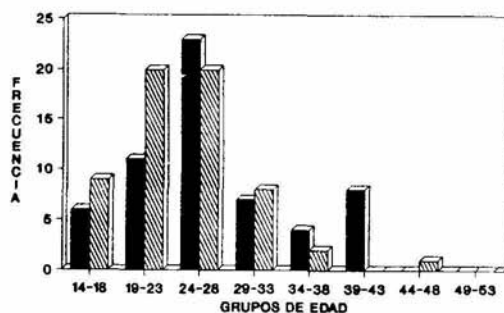
Ahora bien, en algunos trabajos se reporta con respecto a la edad de la abuela, que ésta fue avanzada al nacimiento de la madre con el niño afectado (13,34,35,36), y además la relacionan con la presencia de mosaicismo en los padres, o sea, que puede existir un factor dependiente de la edad en la génesis de los mosaicos, en éste estudio no se puede establecer dicha relación porque no se analizó citogenéticamente a los padres de los casos con Síndrome de Down, por lo que sería de gran interés estudiar este punto en una muestra significativamente grande.

Por otro lado, se tienen numerosos estudios que documentan la asociación de edad materna y paterna en la aparición del Síndrome de Down (11,26,27,30,31). A este respecto se ha propuesto que mujeres mayores de 35 años de edad presentan alto riesgo de tener descendencia afectada (32,35,36,73,74).

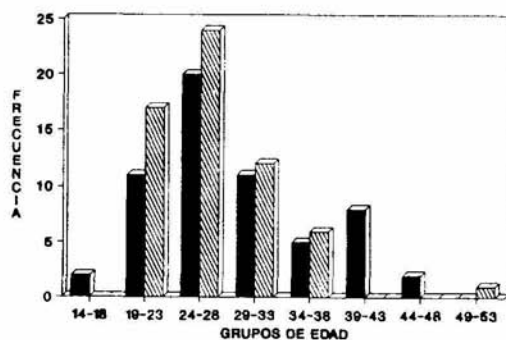
Al aplicar la prueba de  $\chi^2$  ( Chi-cuadrada ) a los datos de edad de los padres del niño afectado y de los controles se encontró diferencia significativa (  $P < 0.05$  ), por lo que se corrobora nuevamente en este estudio un efecto de edad materna y paterna avanzada ( Fig. 12 ).

No obstante lo anterior, cabe aclarar también que una gran parte de los niños con Síndrome de Down fueron productos de padres jóvenes (  $< 28$  años ), condición que ha sido observada

### EDAD DE LOS PROGENITORES DEL NIÑO EN ESTUDIO



( A )



( B )

**FIGURA 12 :** Se muestra la frecuencia de aparición de los diferentes grupos de edad de los progenitores, (A) madre y (B) padre, al nacimiento de los niños estudiados que presentaron Síndrome de Down ( ■ ) y niños sanos ( ▨ ), notando que la mayor frecuencia en ambas gráficas cae dentro de los 24-28 años de edad.

en otras poblaciones (29,30), en las cuales se encuentra una alta frecuencia de Síndrome de Down entre padres jóvenes [ 20-29 años] , en relación a esto, Penrose ha sugerido que la curva de frecuencia es bimodal con respecto a la edad de la madre y el Síndrome de Down, con un pico a la edad de 27 años y otro después de los 40 años (11), si observamos la gráfica **A** y **B** de la **figura 12**, notaremos también esta bimodalidad sólo que el primer pico comprende el grupo de edad [ 24-28] y el segundo al grupo de edad [ 39-43] años, donde quedan considerados los datos de edad reportados por Penrose.

Esta gran frecuencia de Síndrome de Down entre las parejas jóvenes nos estaría indicando la participación de otros factores que podrían ser independientes de la edad (29,30,74,75), como exposición a factores ambientales que causen no-disyunción, problemas para abortar un producto defectuoso, prácticas sexuales y culturales ó como se mencionó en párrafos anteriores un posible mosaicismo gonadal, hechos que sería importante tomar en consideración para poder explicar la elevada frecuencia de Síndrome de Down entre las jóvenes parejas.

Otro dato interesante observado en las familias estudiadas y que también llama la atención de otro investigador es la alta paridad en las familias (76), esto es, que la mayoría de las familias fueron numerosas, integradas por 6 y hasta 12 hijos



aproximadamente, esta característica se podría analizar como otro posible factor de riesgo, ya que como menciona Lucía Cifuentes (76), existen factores que son propios de la mujer ( No. embarazos, abortos, espaciamiento entre cada embarazo, etc., ), que pueden estar en correlación con su edad, presentando de este modo mayor o menor riesgo de tener descendencia afectada.

En lo referente al estudio citogenético, las frecuencias encontradas de los diferentes tipos de trisomía 21 no se apartan en forma importante de las descritas en otras poblaciones de niños con Síndrome de Down (11,44,77,78), donde las frecuencias para trisomía 21 regular van de ( 92.1-96.2% ), los mosaicos de ( 1.4-3.0% ) y las translocaciones ( 1.9-4.8% ) ( Fig.11 ).

Al comparar los resultados de este estudio con uno de estos trabajos (77), se observa que a pesar de la diferencia en tamaño de las dos muestras los datos son muy semejantes ( **Tabla 5** ), excepto en los mosaicos en donde tenemos un ligero incremento, esto se puede atribuir a que el número de casos analizado fue pequeño y dentro de esta muestra aparecieron más casos de mosaicos por azar de los que se presentan generalmente en la población, porcentaje que podría disminuir si se estudiara un tamaño de muestra mucho mayor.

TABLA 5 : Frecuencia de aparición de los diferentes tipos de trisomía 21 ( Síndrome de Down).

TIPO	Armendaras et al. (1982)		Este estudio (1992)	
	casos	%	casos	%
Trisomía regular	117	92.1	54	91.6
Mosaicismo	5	3.9	3	5.0
Translocación	5	3.9	2	3.3
TOTAL	127		59	

En cuanto a las translocaciones, la que se presentó en la familia No.10 fue del tipo  $t(21;21)$ , al analizar citogenéticamente a los padres de esta niña se encontró un cariotipo normal para ambos por lo que se asume que en este caso fue una translocación de novo, ya que generalmente estas no se heredan y, para el caso de la  $t(14;21)$  que son heredadas con mayor frecuencia (11,44,78), en la familia No. 29 donde se presentó esta translocación no se pudo analizar este aspecto por no contar con el estudio citogenético de los padres.

Por otro lado, de los 59 árboles genealógicos realizados en las familias de los casos índice, sólo en 10 de ellas (16.9%) se registró un caso anterior de Síndrome de Down, con

parentesco frecuente de primos en primer grado, ya sea con la madre o el padre del niño afectado ( ver apéndice ); por el contrario en las familias con niños sanos no se encontró ningún caso anterior de Síndrome de Down.

Ahora bien, en diversos estudios realizados para evaluar el crecimiento de los niños Down, se ha podido demostrar que tienen un retraso relativo en el mismo, cuando se comparan con niños que no padecen el síndrome (10,79,80,81,82), esto fue evidente en las mediciones antropométricas realizadas en este estudio en niños afectados con Síndrome de Down y niños sanos ( Fig. 13-17, del apéndice ), lo que hace suponer que el retardo en el crecimiento en el Síndrome de Down es una regla general en las personas afectadas, además si consideramos que el crecimiento en peso y talla de cualquier niño, incluso en los Down, esta relacionado con su salud y nutrición (80,81), entonces podemos comprender que el retraso en el crecimiento de un niño Down pueda deberse a su propio estado de salud que no es nada favorable, ya que varios de los niños estudiados presentaban enfermedad cardiaca.

Finalmente es importante aclarar que pocos datos no son suficientes para asegurar que el crecimiento en peso y talla es normal o anormal, para esto se requiere efectuar varias mediciones consecutivas a través del tiempo, por lo que es

conveniente realizar este tipo de registros sobretodo en la población mexicana de niños sanos y Down para tener una idea de como se distribuyen estas variables

### C O N C L U S I O N

El Síndrome de Down puede deberse a una serie de factores de riesgo, donde la no-disyunción durante la primera o segunda división meiótica parece ser la fuente mayor de error en la distribución de los cromosomas, pero que, combinada con otras causas como edad materna avanzada, exposición a químicos, radiaciones, etc., aumenta su probabilidad de aparición.

En base a lo anterior se derivan las siguientes conclusiones:

\* El presente estudio indica que el efecto de la edad avanzada de los abuelos presenta una tendencia a incrementarse tanto en edades tempranas como avanzadas, las que son consideradas de riesgo porque aumentan la probabilidad de que ocurra una no-disyunción cromosómica durante la fecundación.

\* La edad de los abuelos maternos y paternos al nacimiento de los padres que han tenido un hijo con Síndrome de Down, no parece estar relacionada directamente con la presencia de éste, sin embargo existe una tendencia a incrementarse en los rangos de edad [ 14-18] en un 50%, [ 34-38] en un 50% y [ 39-43] en un 100%, sugiriendo un efecto por vía materna.

\* Aunque aquí se encontró un ligero efecto de edad materna, en términos generales, ya no es tan clara la asociación de Síndrome de Down con edad avanzada, pues se registraron casos también en madres jóvenes , por lo que se tendría que pensar en la participación de otros factores que acompañan al evento y analizar en un número de muestra mucho mayor nuevamente la edad de los abuelos en combinación con otros factores que hayan sido propuestos de riesgo para el Síndrome de Down ( edad, paridad, abortos, espaciamiento entre cada embarazo, alcoholismo, tabaquismo, exposición a radiación y sustancias químicas, anticonceptivos, prácticas sexuales, estado socioeconómico, y religión, entre otros ).

## *Apéndice*

- CARACTERISTICAS FENOTIPICAS
- ARBOL GENEALOGICO
- FORMATO DE ENTREVISTA
- TECNICAS CITOGENETICAS

### **Características Fenotípicas.**

Ahora bien, una forma de complementar el estudio fue registrando la presencia o ausencia de las manifestaciones clínicas propias de la alteración, además de tomar algunas mediciones adicionales en los niños. Para el grupo de afectados se estudiaron 30 niños y 29 niñas; el grupo de niños sanos comprende 24 niños y 36 niñas. Su edad osciló entre 0-11 meses y 1-4 años para ambos grupos.

Los resultados se presentan en la **Tabla 6**, donde se muestra el porcentaje de aparición de las características fenotípicas más frecuentes encontradas en este trabajo. Algunas de las que se aprecian en estos niños fueron hundimiento del puente de la nariz (91.5%), ojos oblicuos (89.8%), perfil plano de la cara (83%), lengua prominente (81.3%), pliegue epicántico (74.5%), entre otras que fueron menos frecuentes.

En cuanto a las mediciones realizadas se puede observar en las **fig. 13, 14 y 15**, que en promedio los niños Down estuvieron siempre por abajo de los niños sanos, con lo que se demuestra un claro retraso en el desarrollo de los primeros en comparación con los segundos.

De igual manera se registró el peso y la talla del individuo Down en comparación con niños sanos ( **Fig. 16 y 17** ),

observando la misma tendencia de las figuras anteriores, es decir, los niños Down permanecen por abajo del promedio en las mediciones en niños sanos, aunque existe un ligero incremento en peso ( Fig. 17 ) en los niños Down a partir del 8º a 10º mes de vida, pero después vuelve a decaer permaneciendo por abajo en los meses de edad siguientes.

### CARACTERISTICAS FENOTIPICAS

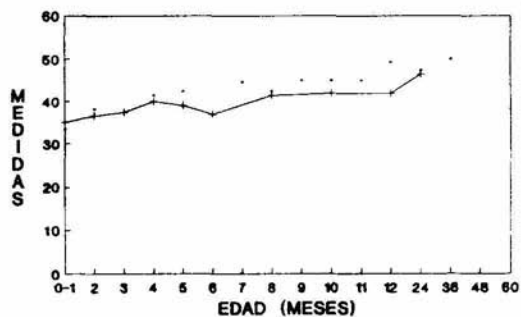
MANIFESTACION	FRECUENCIA DE APARICION
1. Perfil plano de la cara	83.0%
2. Maxilar poco desarrollado	72.8%
3. Ojos oblicuos	89.8%
4. Distancia corta entre los ojos	91.5%
5. Pliegue epicántico	74.5%
6. Hundimiento del puente de la nariz	91.5%
7. Boca constantemente abierta	76.2%
8. Lengua prominente	81.3%
9. Implantación baja de las orejas	49.1%
10. Sobreplegamiento de la hélix de la oreja	62.7%
11. lóbulos de la oreja pequeños	54.2%
12. manos anchas	57.6%
13. Pliegue único en la palma de la mano	69.4%
14. Dedos cortos y anchos	40.6%
15. Dedo meñique corto y encorbado	59.3%
16. Cuello corto	64.4%
17. Exceso de piel en cuello posterior	52.5%
18. Cráneo pequeño	( * )
19. Tórax acortado	( * )
20. Extremidades inferiores acortadas	( * )

**TABLA 6 :** Se presentan las manifestaciones clínicas más frecuentes encontradas en los niños con diagnóstico de Síndrome de Down en este estudio, notando que al menos cinco de ellas se aprecian en la mayoría de los niños afectados.

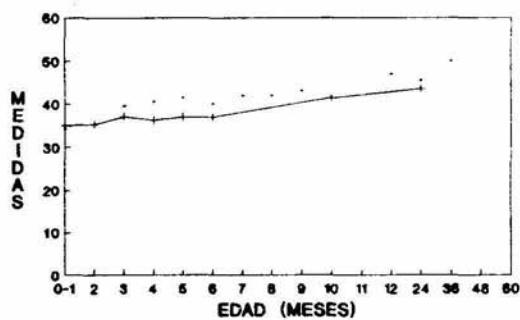
( \* ) Datos mostrados en las Figuras 13, 14 y 15 donde se grafican estas características en comparación con niños sanos.



### PERIMETRO CEFALICO ( A )

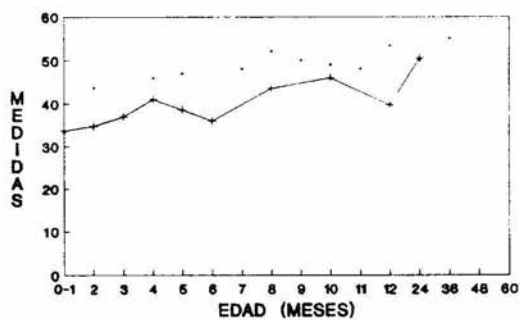


### ( B )

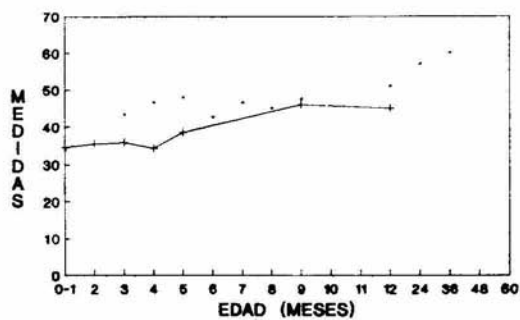


**FIGURA 13 :** Se presenta la media de las determinaciones del perímetro cefálico expresada en cm, en el sexo masculino (A) y femenino (B) de los casos índice (—) en comparación con niños sanos (.....).

PERIMETRO TORACICO  
( A )

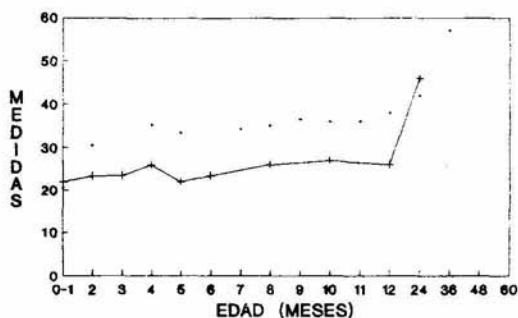


( B )

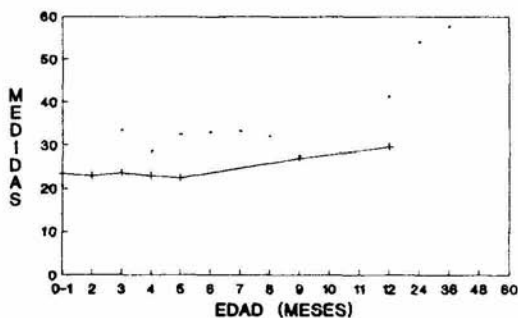


**FIGURA 14** : Se presenta la media de las determinaciones del perímetro torácico expresadas en cm, en el sexo masculino (A) y femenino (B), de los casos con Síndrome de Down (—) en comparación con niños sanos (.....).

SEGMENTO INFERIOR  
( A )

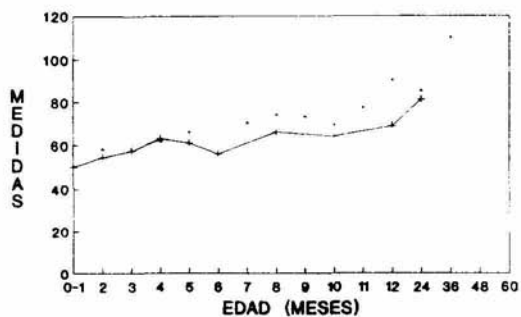


( B )



**FIGURA 15 :** Se presenta la media de las determinaciones expresadas en cm de las extremidades inferiores en el sexo masculino (A) y femenino (B), de los casos con Síndrome de Down (—) comparándolos con niños sanos (.....).

### TALLA ( A )



### ( B )

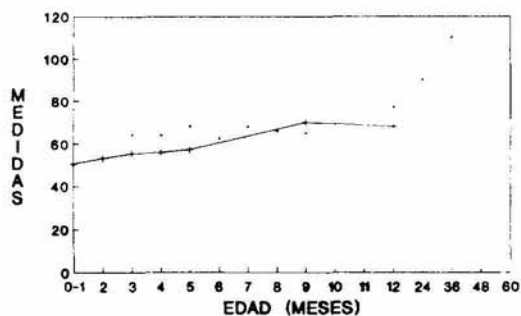
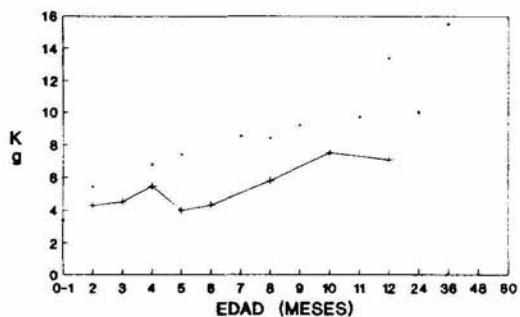
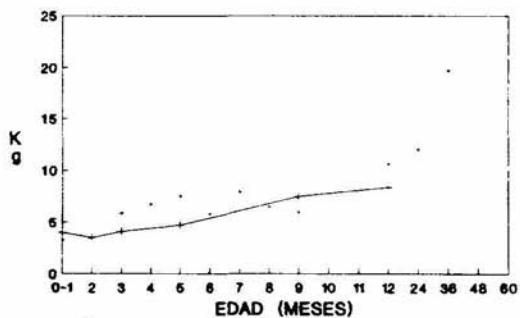


FIGURA 16 : Se presenta la media de las determinaciones de la talla de los niños con Síndrome de Down (—) en comparación con las mediciones hechas en niños sanos (.....), ambas expresadas en cm. (A) sexo masculino, (B) sexo femenino.

PESO  
( A )

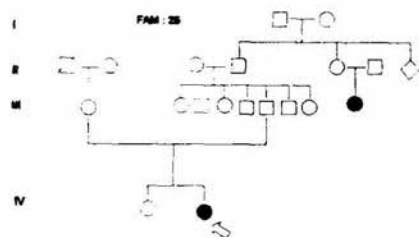
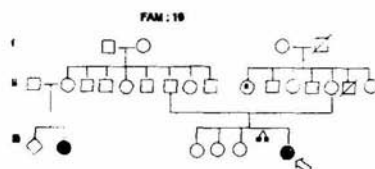
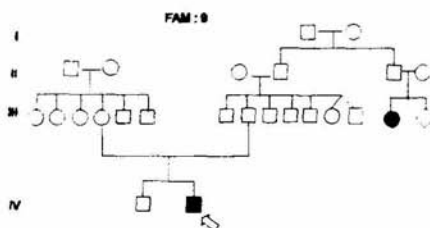
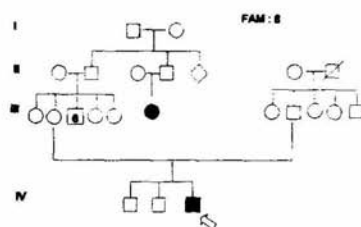
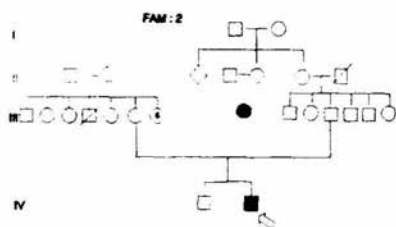


( B )

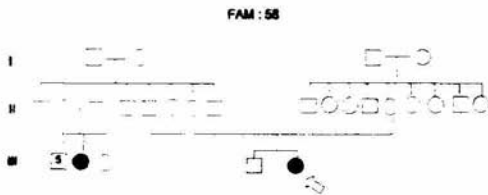
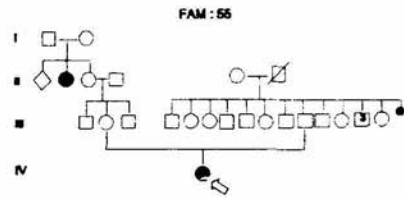
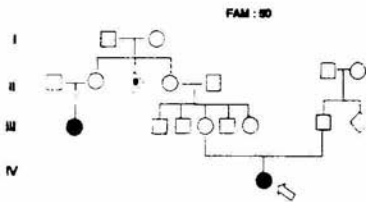
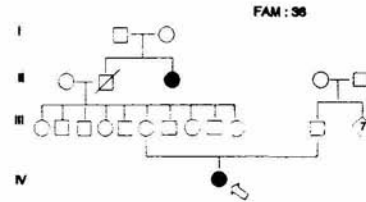
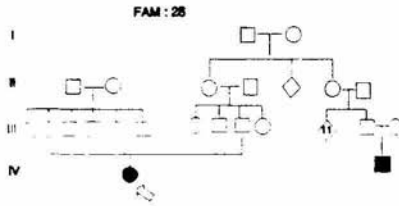


**FIGURA 17 :** Se grafica el peso promedio, expresado en Kg en el sexo masculino (A) y femenino (B) de los niños con Síndrome de Down (—) en comparación con el peso promedio de niños sanos (.....).

## ESQUEMAS : ARBOL GENEALOGICO



## ESQUEMAS : ARBOL GENEALOGICO



## CLAVES:

- |   |   |                                |
|---|---|--------------------------------|
| 5 | 6 | Nº HIJOS DE SEXO ESPECIFICADO. |
| ◇ |   | SEXO NO ESPECIFICADO           |
| □ |   | HOMBRE                         |
| ○ |   | MUJER                          |
| ● | ↘ | PROPOSITO                      |
| ■ | ● | AFECTADOS                      |
| ♁ |   | MUERTE                         |
| • |   | ABORTO                         |
| ♁ | ♁ | GEMELOS<br>DIGIGOTOS           |

**INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DEL CUESTIONARIO****A) IDENTIFICACION DEL CUESTIONARIO**

- 1.- Anotar el número progresivo de la familia entrevistada.
- 2.- Nombre de quién entrevista.
- 3.- Fecha de la entrevista ( día, mes y año )
- 4.- Tiempo en horas del inicio de la entrevista.

**I) ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES**

- 1.- Elaborar el esquema del árbol genealógico materno y paterno del paciente, en base a la información proporcionada por el encuestado.
- 2.- Dicha información debe incluir edad de los abuelos maternos y paternos, edad de la madre y del padre del paciente, integrantes en la familia, presencia de un caso anterior de la enfermedad en estudio, casos de abortos, etc...



## II) CARACTERISTICAS FENOTIPICAS

- 1.- El llenado se hará por observación directa de las características fenotípicas del paciente Down, en base a la presencia o ausencia de las mismas.

Colocar en cada cuadro el (1) si presenta la característica y el (2) si no la presenta.

- 2.- El llenado de la tabla de medidas será de la siguiente manera:

**TALLA.-** En niños menores, recostarlos en posición lateral; en niños mayores en posición de firmes.

**PERIMETRO CEFALICO.-** Pasar la cinta métrica alrededor de la cabeza, evitando peinados que obstaculicen la medición.

**PERIMETRO TORACICO.-** Pasar la cinta por abajo del ángulo inferior del omóplato y al nivel de donde termina el esternón.

**PERIMETRO ABDOMINAL.-** Pasar la cinta alrededor de la cintura.

**SEGMENTO INFERIOR.-** Pasar la cinta del borde superior de la sínfisis a la planta del pie.

**PESO.-** En niños pequeños: tomar el peso en brazos de un adulto, retirar al niño, tomar nuevamente el peso y obtener el peso del niño por diferencia entre los dos valores.

ENTREVISTA SOBRE LOS ANTECEDENTES FAMILIARES DEL PACIENTE EN ESTUDIO. LA INFORMACION PROPORCIONADA SERA CONFIDENCIAL Y FORMARA PARTE DE ESTA INVESTIGACION.

IDENTIFICACION DEL CUESTIONARIO

FAMILIA No.

\_\_\_\_/

NOMBRE DEL ENTREVISTADOR

\_\_\_\_/

\_\_\_\_\_  
FECHA DE LA ENTREVISTA

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_/

COMIENZO DE LA ENTREVISTA (Hora)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/

**I.- ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES**

**A) ESQUEMA DEL ARBOL GENEALOGICO**

**FAMILIA DE ESTUDIO**

**FAMILIA MATERNA**

**FAMILIA PATERNA**

**OBSERVACIONES:****ESCOLARIDAD** \_\_\_\_\_**PROCEDENCIA** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_**TELEFONO** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

TERMINO DE LA ENTREVISTA (Hora)

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/

## II.- CARACTERISTICAS FENOTIPICAS DEL PACIENTE DOWN

- 1.- EDAD (dias) \_/\_/\_/\_/  
 2.- SEXO \_/\_/  
 1=femenino      2=masculino

- 3.- LUGAR DE NACIMIENTO
- 

### F E N O T I P O

1=Si presenta      2=No presenta

- 4.- PERFIL PLANO DE LA CARA \_/\_/  
 5.- MAXILAR POCO DESARROLLADO \_/\_/  
 6.- OJOS OBLICUOS \_/\_/  
 7.- DISTANCIA CORTA ENTRE LOS OJOS \_/\_/  
 8.- PLIEGUE EPICANTICO \_/\_/  
 9.- HUNDIMIENTO DEL PUENTE DE LA NARIZ \_/\_/  
 10.- BOCA CONSTANTEMENTE ABIERTA \_/\_/  
 11.- LENGUA PROMINENTE \_/\_/

- 12.- IMPLANTACION BAJA DE LAS OREJAS \_/\_/
- 13.- SOBREPLEGAMIENTO DE LA HELIX DE LA OREJA \_/\_/
- 14.- LOBULOS DE LA OREJA PEQUEÑOS \_/\_/
- 15.- MANOS ANCHAS \_/\_/
- 16.- PLIEGUE UNICO EN LA PALMA DE LA MANO \_/\_/
- 17.- DEDOS CORTOS Y ANCHOS \_/\_/
- 18.- DEDO MEÑIQUE CORTO Y ENCORBADO \_/\_/
- 19.- CUELLO CORTO \_/\_/
- 20.- EXCESO DE PIEL EN CUELLO POSTERIOR \_/\_/

21.- TABLA DE MEDIDAS ANTROPOMETRICAS (cm)

DESCRIPCION	PACIENTE
TALLA	
P.C	
P.T	
P.A	
S.I	
PIE	
PESO	

P.C= perímetro cefálico  
P.T= perímetro torácico  
P.A= perímetro abdominal  
S.I= segmento inferior

- 22.- CRANEO PEQUEÑO     /
- 23.- TORAX ACORTADO     /
- 24.- ABDOMEN ALARGADO     /
- 25.- EXTREMIDADES INFERIORES ACORTADAS     /
- 26.- DIAGNOSTICO CLINICO     /
- 27.- Dx. CITOGENETICO     /

OBSERVACIONES

---

---

---

---

---

NOTA: En las observaciones anotar si presenta  
alguna anormalidad adicional visible.

**TECNICA PARA CARIOTIPO EN LINFOCITOS DE SANGRE PERIFERICA**  
( Modificada de Moorhead y Cols. 1960 )

**Fundamento.**

Permite precisar rápidamente las anomalías de número, mosaicos cromosómicos y variantes cromosómicas, a través de la obtención de metafases por aplicación de un inhibidor de la formación del huso mitótico.

**Material.**

Campana de flujo laminar  
Mechero Bunsen  
Jeringa desechable estéril  
Torundas y ligadura  
Pipetas Pasteur y graduadas de 5 y 10 ml  
Matraz Erlenmeyer de 25 ml o frasco de vidrio  
Tapón para matraz o frasco  
Tubos cónicos de vidrio de 15 ml  
Estufa  
Centrifuga  
Vortex ( agitador mecánico )  
Porta y cubre objetos  
Microscópio óptico

**Reactivos.**

Medio de cultivo Mac Coy  
Suero fetal de ternera  
Fitohemaglutinina  
Colchicina  
Antibiótico: penicilina/estreptomicina  
Solución hipotónica de KCl 0.75 M  
Fijador Carnoy ( metanol-ac. acético 3:1 )  
Heparina  
Alcohol  
Colorante Giemsa  
Buffer fosfatos pH=6.8



### PROCEDIMIENTO PARA LA SIEMBRA

- Extraer al paciente de 2 a 3 ml de sangre periférica con una jeringa heparinizada.
- Colocar en el matraz o frasco lo siguiente:
  - 4.5 ml de medio Mac Coy
  - 0.5 ml de suero fetal
  - 0.1 ml de fitohemaglutinina
  - 1.0 ml de sangre completa
  - 0.01ml de antibiótico
- Agitar vigorosamente e incubar a 37°C por 48 horas.

### COSECHA

- Agregar al matraz 0.1 a 0.2 ml de colchicina
- Incubar durante 15 min. a 37°C
- Agitar y pasar a tubos de ensaye cónicos
- Centrifugar 10 min. a 1200 r.p.m.
- Separar sobrenadante
- Agregar 5 ml de solución de KCl.
- Incubar a 37°C por 30 min.
- Centrifugar 10 min. a 1200 r.p.m. y eliminar sobrenadante
- Agregar solución fijadora poco a poco agitando en el vortex hasta 5 ml.
- Centrifugar 10 min. a 1200 r.p.m , desechar sobrenadante, repetir desde donde se pone la solución fijadora de 3 a 5 veces más hasta obtener un botón blanco y un sobrenadante transparente.
- En la última vez quitar el sobrenadante dejando 1 ml para resuspender el botón.
- Hacer las laminillas utilizando portaobjetos colocados en alcohol frío y completamente secos.
- La muestra tomada en la pipeta Pasteur se deja caer desde unos 30 cm de altura aproximadamente. Secarlas al aire y se tifican por 7 min. en una solución de 47.5 ml de Buffer fosfatos y 2.5 ml de colorante Giemsa.
- Lavar en agua corriente, dejar secar y observar al microscópio.

**TECNICA DE BANDAS GTG**  
**Modificada de Seabright (1971)**

**Fundamento**

Tinción diferencial de cromosomas e identificación de pares homólogos.

**Material**

5 vasos de Koplín  
1 vaso de precipitado de 250 ml  
tubos de ensayo chicos  
microscópio óptico

**Reactivos**

Tripsina  
Buffer fosfatos pH. 6.8  
EDTA  
Colorante Giemsa

**PROCEDIMIENTO**

- Pesar 0.300g de tripsina y disolver en 100 ml de buffer fosfatos pH. 6.8, guardar alicuotas de 2.5 ml en los tubos de ensayo, mantenerlos en congelación.

- Cuando se vaya a bandear tomar una o dos alicuotas de las anteriores y mezclar en 47.5 ml de buffer fosfatos en un vaso de Koplín.

- Se colocan vasos de Koplín de la siguiente manera:

1) Tripsina	50ml	10-15 seg	(agitar)
2) EDTA	50ml	10 seg	(lavar)
3) Buffer	50ml	10 seg	(lavar)
4) Buffer	50ml	10 seg	(lavar)
5) Giemsa	50ml	07 min	(teñir)

- El colorante se prepara con 47 ml de buffer más 3 ml de colorante Giemsa. El EDTA es una solución saturada en buffer fosfatos pH. 6.8

- Las laminillas se pasan por cada uno de los vasos en los tiempos indicados, después lavar en agua corriente para remover el exceso de colorante.

- Secar al aire y observar al microscópio para ver se hubo un buen patrón de bandeo, de lo contrario repetir el procedimiento variando el tiempo de exposición en tripsina.

### REFERENCIAS

- 1.- Macfarlane Burnet F., La Entereza de Vivir: Importancia de la Genética en la Vida Humana. Fondo de Cultura Económica, 1982, 277 pp.
- 2.- Valdez Gómez M<sup>a</sup> L., La Genética como Rama de las Ciencias Biológicas y los Servicios de Genética Humana en las Instituciones de salud en México., Rev. Med. IMSS. 1990; 28(5-6): 275-281.
- 3.- Guízar Vázquez J.J., Genética Clínica: Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias., Manual Moderno., 1988.
- 4.- Ordáz Jiménez M<sup>a</sup> R., Frecuencia de Malformaciones Congénitas en 2000 Recien nacidos. Estudio Familiar y Correlación Citogenética. Tesis Postgrado, 1977, pag:1-14, Hosp. Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- 5.- Carnevale A., Aportaciones de un Servicio de Genética., Medicina y Cultura, 1988; 3(5):14-15.
- 6.- Manning H.C., and Goodman O.H., Parental Origin of Chromosomes in Down's Syndrome. Hum. Genet., 1981; 59:101-103.
- 7.- Hamers A.J.H., Meyer H., Jongbloed R.J.E., Van der Hulst R.R.W., and Geraedts J.P.M., Rate of Recombination of Chromosomes 21 in Parents of Children with Down Syndrome. Clin. Genet., 1990; 37:463-469.
- 8.- Azyade H.C., García V.A., Barriga A., López S., Nájera J., Frecuencia de Malformaciones Congénitas en Recien nacidos Vivos en León, Guanajuato. Rev. Invest. Clin. Méx. 1978; 30:277-281.
- 9.- Carnevale A., Blanco B., Frías S., Castillo J., y Vázquez V., La Citogenética en Pediatría, experiencia de diez años. Rev. Invest. Clin. Méx. 1981; 33:175-181.
- 10.- Jasso L., El Niño Down. Mitos y Realidades. Manual Moderno, 1991, pag: 23-100.
- 11.- Armendares S., Algunos Aspectos Epidemiológicos del Síndrome de Down. Gac. Med. Méx. 1970; 100(4):390-412.
- 12.- Gamboa A.I., Genética Humana, 2<sup>a</sup> edición, año 2100, 1987, 276 pp.
- 13.- Harris D.J., Begleiter M.L., Chamberlain J., Haukins L., and Magenis R.H., Parental Trisomy 21 Mosaicism. Am. J. Hum. Genet. 1982; 34:125-133.

- 14.- Uchida A.I., and Freeman V.C.P., Trisomy 21 Down Syndrome, Parental Mosaicism. Hum. Genet. 1985; 70:246-248.
- 15.- Alfi O.S., Chang R., and Azen S.P., Evidence for Genetic Control of Non-disjunction in Man. Am. J. Hum. Genet. 1980; 32: 477-483.
- 16.- Devoto M., Prosperi L., Bricarelli F.D., et al., Frequency of Consanguineous Marriages among Parents and Grandparents of Down Patients. Hum. Genet. 1985; 70: 256-258.
- 17.- Hamamy H.A., Al-Hakkak Z.S., and Al-Taha S., Consanguinity and the Genetic Control of Down Syndrome. Clin. Genet. 1990; 37: 24-29.
- 18.- Christianson R., Maternal Smoking and Down Syndrome. Am. J. Hum. Genet. 1988; 43(4):545-547.
- 19.- Källén B., Maternal Use of Oral Contraceptives and Down Syndrome. Contraception, 1989; 39(5): 503-506.
- 20.- Olshan A.F., Baird P.A., and Teschke K., Paternal Occupational Exposure and Risk of Down Syndrome. Am. J. Hum. Genet. 1989; 44: 646-651.
- 21.- Francis J., and Snee M., A Case Control Study of Trisomy 21 and Maternal Pre-conceptual Radiography. Clin. Radiol. 1991; 43: 343-346.
- 22.- Sharav T., Aging Gametes in Relation to Incidence, Gender and Twinning in Down Syndrome. Am. J. Med. Genet. 1991; 39:116-118.
- 23.- ICPEMC., Is the Incidence of Down Syndrome Increasing?., Mutat. Res. 1986; 175: 263-266.
- 24.- Salamanca G.F., Armendares S.S., Experiencia de diez años en un Laboratorio de Citogenética Clínica. Simposio Syntex, 1978; Genética Humana, pag:56-69.
- 25.- Zavala C., Carga Genética y Diagnóstico Prenatal. Simposio Syntex, 1978; Genética Humana, pag:42-55.
- 26.- Mikkelsen M., The Incidence of Down's Syndrome and Progress towards its Reduction. Phil. Trans. R. Soc. Lond. 1988; B319:315-324.
- 27.- Hook E.B., Chromosome Abnormalities in Older Women by Maternal Age. Am. J. Med. Genet. 1990; 35: 184-187.

- 28.-** Källén B., and Knudsen L.B., Effect of Maternal Age Distribution and Prenatal Diagnosis on the Population Rates of Down Syndrome - A Comparative Study of Nineteen Populations. *Hereditas*, 1989; 110: 55-60.
- 29.-** Iselius L., and Lindsten J., Changes in the Incidence of Down Syndrome in Sweden During 1968-1982. *Hum. Genet.* 1986; 72: 133-139.
- 30.-** Rolv Terje Lie., Heuch I., and Irgens L.M., A Temporary Increase of Down Syndrome among Births of Young Mothers in Norway. *Genet. Epidemiol.* 1991; 8: 217-230.
- 31.-** Stene J., Stene E., Stengel-Rutkowski and Murken J.D., Paternal Age and Down's Syndrome. Data from Prenatal Diagnoses. *Hum. Genet.* 1981; 59:119-124.
- 32.-** Hook E.B., Issues in Analysis of Data on Paternal Age and 47 +21: Implications for Genetic Counseling for Down Syndrome. *Hum. Genet.* 1987; 77: 303-306.
- 33.-** Carothers A.D., Controversy Concerning Paternal Age Effect in 47 +21, Down's Syndrome. *Hum. Genet.* 1988; 78:384-385.
- 34.-** Armendares S., Buentello L., Salamanca F., Estudio Citogenético en los Progenitores de 85 casos índice con Trisomía 21 Regular. *Rev. Invest. Clín.* 1990; 42(3):180-188.
- 35.-** Papp Z., Váradi E., and Szabó Z., Grandmaternal Age at Birth of Parents of Children with Trisomy 21. *Hum. Genet.* 1977; 39: 221-224.
- 36.-** Aagesen L., Grinsted J., and Mikkelsen M., Advanced Grand maternal Age on the Mother's side- A Risk of Giving Rise to Trisomy 21. *Ann. Hum. Genet.* 1984; 48:297-301.
- 37.-** Mutchinick O., Lisker R., Babinski V., Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de las Malformaciones Congénitas Externas. *Salud Pública de México*, 1988; 30(1):88-100.
- 38.-** Roberts D.F., Roberts M.J., and Johnston A.W., Genetic Epidemiology of Down's Syndrome in Shetland. *Hum. Genet.* 1991; 87(1):57-60.
- 39.-** Alberts B., Bray D., Lewis J., et al. *Molecular Biology of the Cell.*, Garland Publishing Inc. New York, 1983; pag:769-811.

- 40.- Mújica de Hdz. A., y Jaramillo P. F., La Gametogénesis y la Fertilización en los mamíferos, en López Revilla R., et al., TEMAS SELECTOS DE BIOLOGIA CELULAR, IPN/CINVESTAV/COSNET. Pag:229-249.
- 41.- Thompson S. James and Thompson W. Margaret., Genetics in Medicine, 4ª edition, W.B. Saunders Company, 1986; pag:6-25 and 109-122.
- 42.- Márquez Monter H., Trujillo J.M., Principios de Genética Humana. Prensa Médica Mexicana, 1992, 548pp.
- 43.- Donahue P. R., Chromosomal Anomalies and the Meiotic Divisions of the Oocyte, in Thomas H. Shepard, James R. Miller, et al., Methods for Detection of Environmental Agent that Produce Congenital Defects., North-Holland/American Elsevier, 1975, pag:125-144.
- 44.- De Grouchy J., and Turleau C., Atlas de Enfermedades Cromosómicas, Ed. Marín S.A., 1978; pag:234-245.
- 45.- Therman Eeva, Human Chromosomes, Structure, Behavior, Effects., Springer-Verlag, New York, 1980; pag:11-23 and 104-111.
- 46.- Smith F. George., The Biology of Down Syndrome. ANN. N. Y. ACAD. SCI. 1985; 450:1-10.
- 47.- Korenberg R.J., Kawashima H., Pulst S. M., et al., Molecular Definition of a Region of Chromosome 21 that Causes Features of the Down Syndrome Phenotype. Am. J. Hum. Genet. 1990; 47:236-246.
- 48.- Korenberg R. J., Bradley C., and Disteché C. M., Down Syndrome: Molecular Mapping of the Congenital Heart Disease and Doudenal Stenosis. Am. J. Hum. Genet. 1992; 50:294-302.
- 49.- Epstein J. C., Korenberg R.J., Annerén G., et al., Protocols to Establish Genotype-Phenotype Correlations in Down Syndrome. Am. J. Hum. Genet. 1991; 49:207-235.
- 50.- Spinner N. B., Eunpu D. L., Schmickel R. D., et al., The Role of Cytologic NOR Variants in the Etiology of Trisomy 21. Am. J. Hum. Genet. 1989; 44:631-638.
- 51.- Patterson David., Las Causas del Síndrome de Down, Investigación y Ciencia. 1987 oct.; 133:28-35.
- 52.- Hamers A.J.H., Vaes-Peeters G.P.M., Jongbloed R.J.E., et al., On the Origin of Recurrent Trisomy 21: Determination using Chromosomal and DNA Polymorphisms. Clin.Genet. 1987; 32:409-413

- 53.- Stewart G. D., Hassold T. J., Berg A., Trisomy 21 ( Down Syndrome ): Studying Nondisjunction and Meiotic Recombination by using Cytogenetic and Molecular Polymorphisms that Span Chromosome 21. *Am. J. Hum. Genet.* 1988; 42:227-236.
- 54.- Pellisier M.C., Laffage M., Philip N., et al., Trisomy 21q22.3 and Down's Phenotype Correlation Evidenced by *in situ* hybridization. *Hum. Genet.* 1988; 80:277-281.
- 55.- Rudd N.L., Dimnik L.S., Greentre C., et al., The Use of DNA Probes to Establish Parental Origin in Down Syndrome. *Hum. Genet.* 1988; 78:175-178.
- 56.- Korenberg J. R., Kawashima H., Pulst S. M., et al., Down Syndrome: Toward a Molecular Definition of the Phenotype. *Am. J. Med. Genet.* 1990; supp.7:91-97.
- 57.- Petersen M.B., Schinzel A.A., Binkert F., et al., Use of Short Sequence Repeat DNA Polymorphisms after PCR Amplification to Defect the Parental origin of the Additional Chromosome 21 in Down Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 48:65-71.
- 58.- Schinzel A.A., Adelsberger P. A., Binkert F., et al., No Evidence for a Paternal Interchromosomal Effect from Analysis of the Origin of Nondisjunction in Down Syndrome Patients with Concomitant Familial Chromosome Rearrangements. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 50:288-293.
- 59.- Pueschel S. M., Clinical Aspects of Down Syndrome from Infancy to Adulthood. *Am. J. Med. Genet.*, 1990; supp.7:52-56.
- 60.- Uchida I.A., and Freeman V.C.P., Trisomy 21 Down Syndrome. Structural Chromosome Rearrangements in the Parents. *Hum. Genet.*, 1986; 72:118-122.
- 61.- Bricarelli F.D., Pierluigi M., Landucci M., et al., Parental Age and the Origin of Trisomy 21. A Study of 302 Families. *Hum. Genet.* 1989; 82:20-26.
- 62.- Stene E., Stene J., and Stengel-Rutkowski S., A Reanalysis of the New York States Prenatal Diagnosis Data on Down's Syndrome and Paternal Age Effects. *Hum. Genet.*, 1987; 77:299-302.
- 63.- Staples A.J., Sutherland G.R., Haan E.A., and Clisby S., Epidemiology of Down Syndrome in South Australia, 1960-89. *Am. J. Hum. Genet.* 1991; 49:1014-1024.
- 64.- Stoll C., Alembik Y., Dott B., and Roth M.P., Epidemiology of Down Syndrome in 118,265 Consecutive Births. *Am. J. Med. Genet.* 1990; supp.7:79-83.



- 65.-** Mikkelsen M., Poulsen H., and Nielsen K. G., Incidence, Survival, and Mortality in Down Syndrome in Denmark. *Am. J. Med. Genet.*, 1990; *supp.*7:75-78.
- 66.-** Luthy D.A., Emanuel I., Hoehn H., et al., Prenatal Genetic Diagnosis and Elective Abortion in Women over 35: Utilization and Relative Impact on the Birth Prevalence of Down Syndrome in Washington State. *Am. J. Med. Genet.* 1980; 7:375-381.
- 67.-** Mikkelsen M., Fischer G., Hansen J., et al., The Impact of Legal Termination of Pregnancy and of Prenatal Diagnosis on the Birth Prevalence of Down Syndrome in Denmark. *Ann. Hum. Genet.* 1983; 47:123-131.
- 68.-** Wenger D., Miny P., Holzgreve W., et al., First Trimester Maternal Serum Alfa-fetoprotein Screening for Down Syndrome and other Aneuploidies. *Am. J. Med. Genet.* 1990; *supp.*7:89-90.
- 69.-** Moorhead P.S., Nowell P.C., Mellman W.J., et al., Chromosome Preparations of Leukocytes Cultured from Human Peripheral Blood. *Exp. Cell. Res.* 1960; 20:613-616.
- 70.-** Seabright M., A Rapid Banding Technique for Human Chromosomes., *The Lancet.* 1971; oct.30, pag:971-972.
- 71.-** Siegel S., *Estadística No Paramétrica.* Ed. Trillas, Méx., 1983; pag:25-52.
- 72.-** Durán D.A., Fernández M. A., García R.V., y cols., *Manual de Técnicas Estadísticas.* ENEPI. UNAM. 1984; Pag:37-40.
- 73.-** Hook E.B., Rates of Chromosome Abnormalities at Different Maternal Age., *Obstetrics and Gynecology* 1981; 58(3):282-285.
- 74.-** Hook E.B., Parental Age and Unbalanced Robertsonian Translocations associated with Down Syndrome and Patau Syndrome: Comparison with Maternal and Paternal Age Effects for 47,+21 and 47,+13., *Ann. Hum. Genet.* 1984; 48:313-325.
- 75.-** Cortés Ch.R., Marín R.R., y Aguilar N.S., *Epidemiología de las Malformaciones Congénitas Externas., Ginecología y Obstetricia de Méx.,* 1986; 54:265-268.
- 76.-** Cifuentes O.L., Nazer H.J., Catalán M.J., Parada H.L., y Ruiz B.G., *Malformaciones Congénitas: Un Modelo Predictivo Basado en Factores de Riesgo., Rev. Med. Chile.,* 1989; 117:611-617.
- 77.-** Armendares S., Buentello L., Nava S., y Salamanca F., *Experiencia de un Laboratorio Privado de Citogenética Médica., Rev. Invest. Clin. Méx.* 1982; 34:19-25.

**78.-** Al-Awadi S.A., Farag T.I., Teebi A.S., et al., Down Syndrome in Kuwait., Am. J. Med. Genet. 1990; supp.7:87-88.

**79.-** Clementi M., Calzolari E., Turolla L., et al., Neonatal Growth Patterns in a Population of Consecutively Born Down Syndrome Children., Am. J. Med. Genet. 1990; supp.7:71-74.

**80.-** Piro E., Pennino C., Cammarata M., et al., Growth Charts of Down Syndrome in Sicily : Evaluation of 382 children 0-14 years of age., Am. J. Med. Genet. 1990; supp.7:66-70.

**81.-** Cronk Ch., Crocker A.C., Pueschel S.M., et al., Growth Charts for Children with Down Syndrome : 1 month to 18 years of age. Pediatrics 1988; 81:102-110.

**82.-** Palmer Ch. G.S., Cronk Ch., Pueschel S.M., et al., Head Circumference of Children with Down Syndrome ( 0-36 months ), Am. J. Med. Genet. 1992; 42:61-67.