

11201 I

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO 31

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DOWN. ESTUDIO POST-MORTEM DE 17 CASOS.

Se a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM para que se difunda en formato electrónico a través de su página web.

Lo que se agradece muy atentamente.
Dra. Lorena Méndez Leyva

[Handwritten signature]
Dra. Lorena Méndez Leyva

**TESIS PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ANATOMOPATÓLOGO
PRESENTA**

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO **DRA. LORENA MÉNDEZ LEYVA**
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

FALLA [illegible]

2003



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.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION

PROYECTO:

**ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO ASOCIADAS AL
SINDROME DE DOWN. ESTUDIO POST-MORTEM DE 17 CASOS.**

RESPONSABLE DEL PROYECTO

DRA. Lorena Méndez Leyva MEDICO EX -RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD
DE ANATOMIA PATOLOGICA.

PARTICIPANTES DEL PROYECTO

DR. Marco Antonio Durán Padilla MEDICO ESPECIALISTA DE LA UNIDAD DE
PATOLOGIA POSTMORTEM DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO
INVESTIGADOR ASOCIADO.

DR. Avissai Alcántara Vázquez JEFE DEL SERVICIO DE
ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO

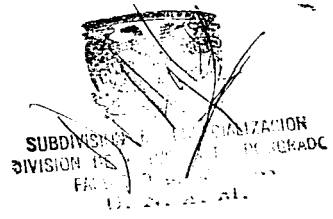
APROBACION DEL SERVICIO

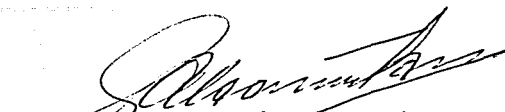
JEFE DE SERVICIO

[Handwritten signature of Dr. Avissai Alcántara Vázquez]
Dr. Avissai Alcántara Vázquez


TUTOR DE TESIS

[Handwritten signature of Dr. Marco Antonio Durán Padilla]
Dr. Marco Antonio Durán Padilla.





DR: AYSSAI ALCÁNTARA VÁZQUEZ
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica.
del Hospital General de México.



DR: MARCO ANTONIO DURÁN PADILLA
ASESOR DE TESIS
Médico Especialista de la Unidad de Patología Postmortem
del Hospital General de México.

V
FALLA DE ORIGEN

CONTENIDO

I Introducción.

II Objetivos.

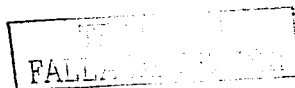
III Material y métodos.

IV Resultados.

V Comentarios.

VI Conclusiones.

VII Referencias



INTRODUCCION.-

Desde su descripción original en 1886 por John Langdon Down, el síndrome de Down que lleva su nombre ha sido tema de una intensa investigación.(1).

El síndrome de Down aparece aproximadamente en 1 de cada 600 recién nacidos vivos; se considera que la incidencia oscila entre menos de un caso por cada 40 madres de 44 años de edad o más (1).

CITOGENETICA.-

Trisomía 21 regular.- Todas las células tienen un cromosoma 21 libre adicional, es decir, el cariotipo puede expresarse como 47,XX (o XY), + 21. Aproximadamente 95% de todos los recién nacidos vivos afectados de este síndrome presentan este cariotipo, se origina como consecuencia de una no disyunción y con mayor frecuencia es dependiente de la edad materna, aunque todavía no se han aclarado las razones a esta dependencia de la edad, y si está relacionada con aspectos de la meiosis femenina o con un retraso en la fertilización del óvulo. También se ha sugerido que la edad del padre puede estar implicada en la etiología de esta cromosopatía (1,2).

TRANSLOCACION- Casi el 4% de todos los casos es debido a la



translocación, y con mayor frecuencia son del tipo robertsoniano o de fusión céntrica y siempre afectan al cromosoma 21, con mayor frecuencia emparejado con el cromosoma 14. El cariotipo de un individuo afectado de tal translocación se expresa como 46,XX (o XY),-14,+t (14 q 21 q), es decir, un cromosoma 14 ha sido reemplazado por el cromosoma de translocación formado por la fusión de un cromosoma 21 con un cromosoma 14 de forma que el individuo porta un brazo largo adicional del cromosoma 21. También es frecuentemente involucrado el cromosoma 22, siendo el cariotipo 46, XX (o XY) ,-22, t (21q22q). Las translocaciones que afectan al cromosoma 13, o al cromosoma 15, y al cromosoma 21 son muy raras, aunque se han comunicado algunos casos.(1). Más del 50% de las translocaciones 14:21 y del 90% 21:21 ocurren de novo con ambos padres que tienen cariotipos normales. Los casos restantes con translocaciones 14:21 o 21:21 tienen un pariente con la misma translocación en una forma balanceada que puede encontrarse en miembros diversos de esas familias. El riesgo del síndrome al hijo de una translocación 14:21 en una madre es de 11% y 24% en el padre. En casos muy raros de translocación 21q:21q el riesgo es del 100%. El riesgo de recurrencia varía de acuerdo al tipo de translocación, en translocaciones entre el cromosoma 21 y otros cromosomas acrocéntricos el riesgo es del 16% si la madre es la portadora y del 5% si el padre es el portador. Aunque la fertilidad es rara en



hombres con síndrome de Down el embarazo es posible en una mujer con síndrome de Down y hay un 50% de riesgo de que el infante tenga síndrome de Down.(2).

Los individuos portadores son fenotípicamente por completo normales, y solamente pueden aparecer anomalías cuando la meiosis de un portador va seguida de la fertilización. La fertilización puede producir cigotos que pueden ser efectivamente: a) monosómicos, b) trisómicos, c) cariotipo normal, o d) pueden ser portadores equilibrados como los padres. (1).

MOSAICISMO- Entre los casos de síndrome de Down, se estima que de un 2.5% a 4% presentan más de una línea celular; más frecuentemente, una de ellas, tendrá un cariotipo normal, mientras que la otra mostrará una trisomía 21, aunque se registren otras combinaciones. La expresión fenotípica de tales cariotipos en mosaico es tan variable como los mismos cariotipos, oscilando entre individuos aparentemente normales y los que presentan un síndrome de Down típico. Se han descubierto mosaicismos paternos insospechados cuando padres fenotípicamente normales han tenido un hijo afectado del síndrome. La línea celular trisómica puede estar presente con una incidencia tan baja como del 2 a 3% de los linfocitos paternos. La investigación de un mosaicismo paterno mínimo está justificada en el análisis citogenético de todos los padres, especialmente los jóvenes de recién nacidos con síndrome de Down.(1).



CARACTERISTICAS CLINICOPATOLOGICAS

La manifestación clínica más consistente es el retardo mental con un índice de coeficiente intelectual del 35-55%. Las anomalías más comunes en orden descendente de frecuencia son: defectos cardiacos 50%, obstrucción duodenal, pie equinovaro, cataratas, ano imperforado, labio o paladar hendido, megacolon congénito, meningomielocele, hipertensión pulmonar, esclerosis vascular pulmonar, periarteritis nodosa, corpúsculos de Hassal calcificados, anomalías renales. Los tumores malignos que tienen una gran frecuencia en el síndrome de Down son: Leucemia aguda linfoblástica, leucemia aguda mielocítica, leucemia megacarioblástica, retinoblastoma, tumores testiculares y cerebrales. (1,2,3). El peso del cerebro es menor del normal, hay retraso en la maduración, las circunvoluciones son pequeñas, planas, mielinización retardada, los polos frontales y temporales están comprimidos. El giro del polo frontal está aplanado; cerebro braquicefálico con opérculo abierto y la hipoplasia del giro temporal superior son característicos, además hipoplasia del cuerpo caloso, hipoplasia cerebral, medular y de los hemisferios cerebelosos, el cerebelo presenta tubérculo flocular que se observa a las cinco semanas de gestación. Los cambios de la médula espinal son agrandamiento del conducto central con proliferación irregular ependimaria, hipoplasia de



materia gris, falta de separación de las columnas de Clarke. Hay inestabilidad de la unión atlanto-occipital o atlanto-axial y puede complicarse con la muerte súbita. La arquitectura de la corteza del cerebro y cerebelo es irregular alternando con zonas de neuronas densas y escasas.(2,3,4,5,9). Son características clínicas de síndrome de Down en el recién nacido: cara plana (maxilar hipoplásico), fisuras palpebrales oblicuas, abundante piel en la nuca, hiperextensibilidad de las articulaciones, hipotonía muscular, ausencia del reflejo de Moro, displasia pélvica, displasia de las orejas, displasia de la falange media del quinto dedo, pliegue palmar simple, lengua fisurada, iris con manchas de Brushfield, cuello corto. (1,2,3,4,5,8,9,).

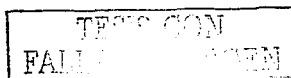
Anormalidades sistémicas: (1,2,4,5,6,7,8,9).

Anormalidades generales del crecimiento y desarrollo.

- Retardo en el crecimiento intrauterino.
- Disminución de los reflejos de succión y deglución.
- Retardo mental.

Dermatoglifos.

- Incremento en el número de las curvas cubitales.
- Curva en el tercer interdígito distal.
- Curvas radiales en los cuarto y quinto dedos.



- Pliegue palmar transverso.
- Un solo pliegue en el quinto dedo.
- Triradio axial distal.
- Plantas de los pies:
 - Arco tibial o pequeñas asas distales en la zona del dedo gordo del pie.
 - Curva distal en el cuarto interdígito.

Defectos cardiacos.

- Defectos en los cojinetes endocárdicos.
- Tetralogía de Fallot.
- Defectos en el tabique ventricular.
- Doble orificio de salida del ventrículo derecho.
- Hipertensión pulmonar.
- Esclerosis vascular pulmonar.

Hepáticos.

- Hígado grande.
- Esteatosis de moderada a grave.

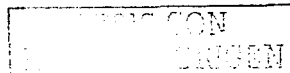


Gastrointestinal.

- Atresia esofágica 1%.
- Atresia duodenal 30%.
- Páncreas anular.
- Agangliosis intestinal congénita (enfermedad de Hirschsprung) 2%.
- Malformaciones anorectales 2%.
- Díástasis rectal.
- Hernia umbilical.

Renales.

- Constricción en la unión uretero-pélvica.
- Hidronefrosis.
- Malformación quística focal.
- Túbulos colectores.
- Glomérulos inmaduros.
- Displasia renal.
- Restos nefrogénicos.
- Riñones pequeños.
- Hemangiomas renales.

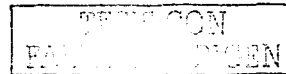


Endócrinos.

- Hipotiroidismo.
- Pubertad precoz.
- Diabetes mellitus.
- Hipertiroidismo.
- Hipogonadismo.
- Pene y testículos pequeños.
- Criptorquidia.
- Macrogonosomía precoz.
- Hiperplasia adrenal.
- Testis: fibrosis intersticial, hipoplasia de túbulos seminíferos.
- Ovarios pequeños.
- Hipoplasia con persistencia del cuerpo lúteo atrésico.
- Desarrollo deficiente del vello axilar, púbico y mamario.

Sistema inmune.

- Inmunodeficiencia de células T.
- Timo usualmente pequeño.
- Corpúsculos de Hassall grandes.
- Calcificación y cambios quísticos.



- Bazo:disminución linfocítica.
- Ganglios linfáticos:depleción de las zonas T dependientes.
- Antigenemia de la hepatitis B de superficie.

Hematológicos.

- Policitemia.
- Leucemia 1%.
 - Mieloblástica aguda congénita.
 - Linfoblástica aguda.
 - Megacariocítica aguda.
- Desórdenes mieloproliferativos (transitoriamente temprano en la infancia).

Sistema nervioso central.

Cerebral.

- Peso usualmente menor de lo normal.
- Maduración retardada.
- Circunvoluciones pequeñas.
- Mielinización retardada.
- Circunvoluciones cerebrales planas.
- Compresión de los polos frontal y temporal.



- Giros: polos frontales aplanados.
- Cerebro hipoplásico braquicefálico.
- Hipoplasia del giro temporal superior.
- Opérculo abierto.
- Cuerpo calloso corto.
- Hipoplasia cerebral y medular.
- Hipoplasia de los hemisferios cerebelosos.
- Flóculo tuberoso.

Médula espinal.

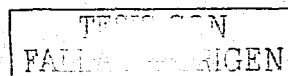
- Agrandamiento del canal central.
- Proliferaciones ependimarias irregulares.
- Hipoplasia de la materia gris.
- Falta de separación de las columnas de Clarke.
- Inestabilidad Atlanto-occipital.
- Insuficiencia neuronal.
- Cambios Alzheimer.
- -Placas seniles.
- - Marañas neurofibrilares.
- Flóculo tuberoso.



Diagnóstico diferencial.-

- En la mayor parte de los casos puede establecerse un diagnóstico firme de síndrome de Down, basándose solamente en los estigmas físicos y confirmado por el análisis cromosómico. La diferenciación entre síndrome de Down y cretinismo rara vez es difícil, no apareciendo por lo general los signos de este último hasta varias semanas después del nacimiento. La cabeza es de tamaño y forma normal en el cretinismo y los aspectos faciales difieren de los de los niños afectados de trisomía 21. La hernia umbilical está a menudo presente en los casos de cretinismo, siendo las concentraciones séricas de tiroxina T4 o de yodo ligado a las proteínas bajas, y la TSH elevada, el cariotipo es normal (1).

Pronóstico.



Con las mejores técnicas para el control de la infección, sobreviven más pacientes afectados de síndrome de Down durante periodos más largos, actualmente más de la mitad sobreviven hasta la edad adulta (1,2).

- Consejo genético.

Siempre es deseable practicar estudios cromosómicos en ambos padres de un niño con síndrome de Down, y es una razón primordial descartar el mosaicismo paterno. Si se detecta una translocación en el recién nacido, el análisis cromosómico de los padres es obligatorio (1,2,3,4,5,7).

Si está involucrada una translocación $t(14q21q)$ o $t(21q22q)$ en la etiología del síndrome, son aconsejables los estudios familiares para discernir si el reajuste representa o no una mutación espontánea en uno de los progenitores o una translocación hereditaria. En las familias afectadas, el riesgo de tener un hijo afectado se ha demostrado mucho menor si el progenitor portador es el padre en lugar de la madre, fenómeno posiblemente relacionado con algún tipo de selección de gameto o cigoto. Las translocaciones de novo productoras de síndrome de Down probablemente comportan un riesgo mínimo de recidiva. Cuando se trata de una trisomía 21 regular, existe un ligero incremento sobre el riesgo normal (1,2,7)..

TESIS CON
EXAMEN DE ORIGEN

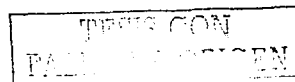
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y HEPÁTICAS DEL SÍNDROME DE DOWN

La frecuencia de enfermedad celiaca en síndrome de Down es de 1-4% que es considerablemente más alto que en la población general 1:2000 nacidos vivos. Se hizo un estudio de 115 niños con síndrome de Down y solamente 34 se les hizo biopsia intestinal y en 8 niños (7%) se encontró enfermedad celiaca (atrofia vellosa), estos niños tuvieron la edad de 6.8+- 2.2 años, siendo la frecuencia más alta en las mujeres que en los hombres 2:6, se llevó a cabo determinación de anticuerpos antiendomiso, antigliadina, antireticulina, lactulosa y manitol que resultaron anormales en niños con mucosa intestinal normal que en la población general; la razón de este fenómeno no está clara pero se cree que está asociado a defectos inmunológicos. El anticuerpo antigliadina es un exámen que determina la mejoría de la mucosa intestinal y es mucho más usado que el exámen de anticuerpo antiendomiso, el cual puede persistir durante un periodo largo durante la dieta libre de gluten. Los síntomas se presentaron en cinco niños que tuvieron atrofia vellosa: constipación, diarrea crónica, malestar abdominal, lasitud, anemia, distensión abdominal y retraso en el crecimiento. La identificación y tratamiento de la enfermedad celiaca no solo previene de una transformación maligna sino que se tiene una alta calidad de vida (10).

TRUJILLO CON
ORIGEN

Un estudio de 65 pacientes con este síndrome, de los cuales 54 se determinó anticuerpos antigliadina, 22 pacientes (42% 11 niñas y 11 niños), se encontró niveles de anticuerpos antigliadina Ig A por abajo del límite normal (25 AU). Se determinó anticuerpos antiendomiso en 18 pacientes con anticuerpos antigliadina Ig A, tres tuvieron además atrofia vellosa y cuatro fueron negativos, diez con mucosa intestinal normal fueron negativos, paciente negativo para anticuerpos antiendomiso no se le hizo biopsia. Con niveles altos de anticuerpos antigliadina Ig A no excluye la posibilidad de una biopsia intestinal normal (11).

Un estudio de enfermedad celiaca al azar en 70 individuos con síndrome de Down, se determinó en todos anticuerpos antigliadina Ig A se encontró positividad en 9 (13%) y 2 fueron positivos para anticuerpos antiendomiso y 3 mostrarán en la biopsia yeyunal mucosa plana y se diagnosticó como enfermedad celiaca. Se consideró que la asociación entre síndrome de Down y enfermedad celiaca no es fortuito, y se sugiere que la determinación de marcadores serológicos con anticuerpos antigliadina Ig A y anticuerpos antiendomiso podría ser parte de una imposición sanitaria en pacientes con síndrome de Down (12). De 57 pacientes con este síndrome a 10 se les tomó biopsia yeyunal reportándose atrofia subtotal en cuatro, atrofia total en tre y tres sin alteraciones. Seis pacientes (10.5%) mostrarán positividad para Ig A ,



29.8% (17 pacientes) para Ig G , y 10.5% para Ig A e Ig G. El índice de sensibilidad para Ig A es del 83.3% con una especificidad de 50%, para Ig G el índice de sensibilidad es del 85.7% y de especificidad del 0% (13,14).

Hay antígeno HLA-DR y DQ tanto en pacientes con este síndrome y enfermedad celiaca como en pacientes con enfermedad celiaca sin este síndrome. Estos pacientes con enfermedad celiaca pueden desarrollar linfomas y carcinomas en el tracto gastrointestinal (15). Se hizo un estudio de 155 niños con este síndrome, en el 26% se encontró positividad para anticuerpos antigliadina Ig A de estos el 33.33% (7 casos) tuvieron atrofia vellosa. Los antígenos HLA-DR y DQ fueron determinados en 20 pacientes con niveles elevados de anticuerpos antigliadina Ig A y 55 con niveles de anticuerpos antigliadina Ig A normales. Los alelos DR-3 ,DR-7 y DQ2 fueron presentes en pacientes con síndrome de Down y con atrofia yeyunal (16). Se hizo un estudio de una niña de 10 años de edad hija de madre de 37 años, el síndrome de Down fue confirmado en el periodo neonatal a la edad de 4 años, tuvo episodios frecuentes de diarrea, las cuales fueron malolientes, presentó abdomen protuberante sin visceromegalias.

En la biopsia yeyunal mostró atrofia vellosa subtotal e infiltrado inflamatorio por células plasmáticas y linfocitos en la lámina propia. La dieta libre en gluten hizo ceder la diarrea y a los tres meses el paciente ganó 2.5 Kg de

FALLA

peso y 7 cms de talla y a los 12 meses 4 Kg de peso y 7 cms de estatura y la biopsia intestinal sin alteraciones; Se estudió otro paciente de 18 años con este síndrome por tener diarrea de 10 años de duración la cual ocurrió a los 2 meses y 3 años. A los 16 años presentó tanto en peso como en estatura niveles bajos del tercer percentil y tuvo anemia por deficiencia de hierro. En exámen radiográfico presentó reflujo gastroesofágico espontáneo, dilatación yeyunal, floculación del bario, se administró hierro oral y a los tres meses ganó peso. En la biopsia mostró atrofia parcial vellosa. El paciente fue tratado con dieta libre en gluten, su peso fue de 48 a 55.3 Kg. La enfermedad celiaca tiene una incidencia en Estados Unidos de 1.6 en 1000 nacidos vivos (17). Un paciente de 21 años hombre con síndrome de Down tuvo una historia de alopecia areata recurrente, trombocitopenia con elevación de las transaminasas séricas de 3 años de duración. Cinco meses antes se diagnóstico enfermedad de Graves , cursó con pancitopenia. El ultrasonido abdominal se encontró várices esplénicas, esplenomegalia y en la colangiopancreatografía retrógrada reveló múltiples estructuras intra y extrahepáticas "en cuenta de rosario", se tomó biopsia con aguja de hígado que reveló fibrosis obliterativa de los conductos biliares del tipo "fibrosis en piel de cebolla", atrofia degenerativa de leve a moderada de los conductos. Los tractos portales mostrarón áreas focales de infiltrado inflamatorio por linfocitos, células plasmáticas,

TESIS CON
FALLA

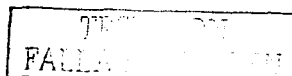
ocasionalmente neutrófilos con predilección en las áreas periductales. En la microscopía se encontró incremento de los histiocitos a nivel de los sinusoides. En el aspirado de médula ósea se mostró hipocelular con maduración de las tres líneas con hiperplasia moderada de la serie eritroide, histiocitos grandes prominentes, megacariocitos con incremento de la lobulación del núcleo. La colangitis esclerosante primaria se caracterizó por ictericia intermitente, dolor en el cuadrante superior derecho, prúrigo, pérdida de peso. La etiología es incierta pero se sugiere que es producida por mecanismos autoinmune; estos incluyen su alta frecuencia de HLA haplotipo B89 y DR310 que demuestran inmunidad alterada como elevación de Ig M , los defectos de células T que son complejos circulantes inmunes y estan fuertemente asociados a colitis ulcerativa (menos del 70%). Otras enfermedades asociadas con colangitis esclerosante primaria incluyen la enfermedad celiaca, histiocitosis X y sarcoidosis. Otras causas de colangitis esclerosante primaria son las infecciones virales de los conductos biliares, factores genéticos con enfermedad inflamatoria intestinal. Se repitió la biopsia hepática 6 meses después de la terapia inmunosupresora (prednisona, ácido ursodeoxicólico) que confirmó fibrosis biliar sin evidencia de inflamación activa o enfermedad progresiva. La colonoscopia no reveló colitis ulcerativa (18). Se describe el caso de asociación de síndrome de Down y colangitis

FALL

esclerosante primaria además de colitis ulcerativa (enfermedad de Crohn) que antecede a la colangitis esclerosante primaria es una condición asociada con enfermedad hepato biliar y tiene un porcentaje alto de enfermedad asociada autoinmune y también los factores genéticos juegan un papel en la patogénesis de esta enfermedad; se obtuvieron haplotipos HLA B8 y

DR3 (19). Pacientes con este síndrome afectados por hepatitis crónica colestásica de origen desconocido son candidatos a estudios colangiográficos.

La estenosis duodenal asociada a este síndrome puede causar obstrucción con retención de objetos extraños. Estos pacientes tienen un incremento en la incidencia de anomalías duodenales como la atresia, estenosis y páncreas anular son mucho más comunes que en los niños normales. La mayoría de los pacientes con esas anomalías tienen obstrucción duodenal durante el periodo neonatal. Los pacientes con este síndrome y estenosis duodenal sola o estenosis duodenal con páncreas anular pueden presentar material extraño retenido en el estómago o en el duodeno proximal. Se han descubierto en la operación nueces, vegetales, frutas, monedas, son necesarios los estudios de bario del tracto gastrointestinal superior que confirma las anomalías duodenales. La duodenoduodenostomía o duodenoyeyunostomía se puede realizar después de la remoción de los objetos extraños (20). Se hizo el estudio de 17 pacientes (13%) de 135 pacientes con enfermedad de Hirschsprung



estaban asociados con trisomía 21 de los cuales cinco cursaron con obstrucción intestinal, dos con enterocolitis, dos con perforación del colon, ocho pacientes presentaron constipación después del periodo neonatal. La aganglionosis involucró al rectosigmoides en 12 pacientes, en el segmento largo en 4 pacientes y en el colon total en un paciente.

La cirugía definitiva fue realizada en 14 pacientes. Dos murieron por complicaciones cardíacas congénitas y el otro por complicaciones de la enfermedad de Hirschsprung (enterocolitis). Casi la mitad de los pacientes tuvieron enterocolitis se cree que contribuyó la deficiencia de la función de linfocitos "T". Del 10%-15% de niños con enfermedad de Hirschsprung tienen trisomía 21. La enfermedad de Hirschsprung-trisomía 21 está asociada con una alta incidencia de enterocolitis, morbilidad postoperatoria y hospitalización prolongada. La asociación entre esta enfermedad y trisomía 21 ha sido bien descrita pero el pronóstico es mucho menos incierto. El retraso en el diagnóstico se puede deber al patrón de evacuaciones anormales así como a otras anomalías congénitas particularmente cardíacas (21).

Se estudiaron 987 pacientes con malformaciones anorectales de los cuales 20 (2%) presentaron el síndrome de Down, 19 de ellos (95%) presentaron ano imperforado sin fístula.. Las malformaciones anorectales son más frecuentes en pacientes con síndrome de Down con una incidencia de 0.36-2.7%. El ano



imperforado sin fistula ocurre en el 5% de todos los pacientes con malformaciones anorectales y en 95% de esos los pacientes tienen síndrome de Down (22).

Más del 2% de todos los niños nacidos con anomalías anorectales también tienen síndrome de Down. Esta incidencia es 15 veces más frecuente que la tasa encontrada en la población general 0.15 %. Los estudios que se han realizado no se han encontrado fistulas genitourinarias o perineales y han sido tratadas con anoplastía perineal simple en los recién nacidos. Estas anomalías resultan de la falla en el desarrollo que incluye agenesia anal sin fistula, estenosis anorectal, estenosis anal, membrana anal imperforada, estenosis de la membrana anal, aunque embriológicamente las deformidades son de origen anal, Stephens y Smith consideran que los primeros dos son intermedios y los otros son bajos siendo esta última la más frecuente (23).

En un estudio realizado por japoneses en 1992 pacientes se encontró que la deformidad más frecuente fue la fistula anocutánea, seguida por la fistula rectoureteral en hombres; y en mujeres la fistula anovestibular, la tasa de asociación del síndrome de Down con deformidades sin fistula (40.3%) fue significativamente más alto que en las deformidades con fistula (0.3%) (24).

SIN CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS.-

- 1.- Conocer la frecuencia de las enfermedades del aparatos digestivo en el Síndrome de Down.
- 2.- Estudiar las características clinicopatológicas de las enfermedades del aparato digestivo en el Síndrome de Down

MATERIAL Y METODOS.-

Se obtuvieron de los archivos de Pátología del Hospital General de México y Facultad de Medicina de la UNAM, datos clínico-patológicos de las autopsias, en un periodo comprendido de 30 años (1970-2000), en un grupo de recién nacidos hasta adultos jóvenes. Se obtuvieron los siguientes datos clínico-patológicos:

- Edad
- Sexo.
- Diagnóstico clínico.



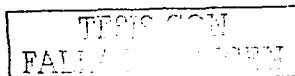
- Causa de muerte.
- Hallazgos macroscopicos y microscopicos
- Diagnósticos anatomopatologicos

RESULTADOS.

Se estudiaron 37 casos de autopsia durante 30 años, en los años comprendidos de 1970-2000, de los cuales 17 casos (45.9%) con síndrome de Down presentaron enfermedades y malformaciones del aparato digestivo, hígado, páncreas y otras enfermedades extraintestinales.

Enfermedades congénitas del aparato digestivo

El sexo masculino predominó con respecto al femenino. En el 23.5% de los casos estudiados la edad correspondió a menos de un mes que fue la edad que predominó y en el 5.8% a lactantes mayores. El 35.2% de los casos estudiados correspondió a menos de 39 SDG y un 5.8% no se reportó. Las asociaciones más frecuentes de enfermedades extraintestinales, pancreáticas y hepáticas fueron la involución, atrofia del timo y leucemia mieloide. La sepsis fue la causa más frecuente de muerte que correspondió a 17.6% de los casos estudiados. Cuatro casos fueron operados, uno de atresia anal, que vivió 17



días después, otro de colitis amibiana que murió el mismo día de post-operado, el de atresia esofágica tipo V que vivió 3 meses después y el de atresia duodenal que vivió sólo un día.

Enfermedades adquiridas del aparato digestivo.-

El sexo femenino predominó, respecto a la edad el 35.2% de los casos estudiados adultos mayores de 17 años y un 5.8% a un RN . El 35.2% no se reportó la edad gestacional y un 5.8% de los casos correspondió a 39.2 SDG. Una mujer de 45 años presentó adenocarcinoma de vesícula biliar asociada a litiasis vesicular. En relación a la causa de muerte más frecuente fué el choque hipovolémico que correspondió a un 11.7% de los casos estudiados.

TECNOLOGIA
FALLA

No.	Edad	Sexo	Edad Gestacional.	Enfermedades y malformaciones del tubo digestivo	Enfermedades y Malformaciones hepáticas y pancreáticas	Otras malformaciones o enfermedades extraintestinales, pancreáticas y hepáticas.	Causa de Muerte	Tratamiento
86-358	25 días	Femenino	29 semanas	Estenosis duodenal.			Broncoaspiración.	Fototerapia, ampicilina, gentamicina, soluciones parenterales.
89-619	1 año 8 meses		32 semanas		Esteatosis de gota gruesa	Tronco arterioso común con salida común de las arterias pulmonares. calcificaciones del tino, desnutrición acentuada. hemorragia pulmonar.	Bronconeumonía bilateral.	Dicloxacilina, cloramfenicol, soluciones parenterales.

TRONCO COMÚN
FALSA

89-624	18	Masculi- 34 semanas.	Atresia anal.	Involución del timo.	Sepsis neo- Colostomia, cefa- natal. losporinas. alimentación pa- renteral.
	días	no.			
89-982	28	Femeni-	Colitis amibiana.		Choque hipo- Status post-resec- volémico. Cción de colon transverso, rec- to-sigmoides y 15 cm de colon ascendente y co- lostemia. Amika- cina, metronida- zol, penicilina sódica cristali- na, ranitidina.-
(13-89-	años	no.			
11907).					

TESIS CON
FALSA COPIA

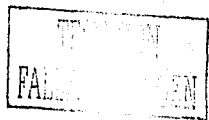
plasma, paque-

te globular.do-
pamina.

91-261	3 meses	37 semanas	Atresia esofágica tipo V, paladar hendido	CIA tipo fosa oval. CIV.cal- Cificación de los corpúsculos de Hassall del timo.	Insuficiencia respiratoria - por probable broncoaspira- ción.-	Plastia esofágica y ligadura de fistula, gastrosto- mia con toracoto- mia
92-237	23 años. No.	Masculi-	Ascariasis múltiples en yeyuno, íleon y colon.	Historia de oligofrenia, larin- gitis traumática.	Neumonía de focos múl- tiples bilate- ral.	Hidroclorisona.ra nisen, mebendazol salbutamol, ami- kacina, oxígeno y soluciones pa- renterales.

FALLA

92-363	8 días	Masculi-	36 semanas.	Colestasis hepática.	Pielonefritis aguda bilateral.	Aspiración	Fenobarbital.amp
					Hipoxia cerebral.	de	i-cilina. amikaci-
			no.			líquido am-	na. dobutamina
						niótico. neu-	aminofilina. fu-
						monía de fo-	rosemide. atro-
						cos múlti-	pina. bicarbona-
						ples. sepsis.	to.
93-69	5 días	Masculi-	36 semanas.	Atresia duodenal	Atrofia del timo, leucemia	Desequilibrio	Bicarbonato al -
					mie-	Hidroelectro-	50%. ampici-
					loide megacarioblástica M7 -	lítico.	lina. amikacina-
					de médula ósea, hígado, bazo		y soluciones --
					y páncreas.		parenterales..

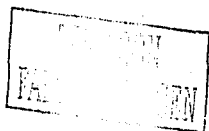


93-79	12 hrs VIU .no.	Masculi- 36 semanas.	Atresia duodenal e in- testino.y onfalocele.	CIA, displasia renal microquís- tica bilateral, bazo bilobulado leucemia congénita mieloide- probable M7. atrofia de timo.	Desequilibrio hidroelec- trolítico.-	Post-operado de onfalocele, anas- tomosis de intes- tino delgado al estómago y de colon a colon.
93-92	23 años. no.	Femeni- no.	Enfermedad de Hirsch- prung.		Descompres- ión brus- ca del con- tenido gás- trico.	Se drenó conte- nido gástrico a proximadamen- te 2000 ml.
94-322	38 años. no.	Femeni- no.	Candidiasis en esófago.	Trombosis de la vena porta. cava inferior, intestinales. - uterinas, vesicales y arterias pulmonares.	Desequilibrio Hidroelectro- lítico.	Penicilina sódica cristalina, amika- cina, ranitidina- furosemide, tren- tal y digoxina.



95-150	28	Femeni- años. no..	Esofagitis aguda proba- blemente por candida Sp, gastritis aguda ero- Siva.	Hemosiderosis hepá- tica.	Leucemia mielocítica aguda, necrosis renal tubular aguda, pancreatitis aguda y crónica, hemorragia pulmonar subpleu- ral bilateral, infarto por oclu- sión causado por candida Sp y cisticercosis subaracnoidea..	Choque sép- tico,pancito- penia severa, neumonía basal dere- cha.	Trimetropim-sul- fametoazol, cef- tazidime,gentami- cina y transfusio- nes.
--------	----	-----------------------	--	------------------------------	---	--	---

95-204	45	Femeni- años. no.	Gastritis hemorrágica aguda.	Adenocarcinoma de vesicula biliar aso- ciado a litiasis.	Leiomioma uterino. laringitis aguda hemorrágica. adrenalitis crónica focal.	Tromboem- bolia pulmo- nar.	Ampicilina, ami- kacina,bicarbona- to,adrenalina, me- tronidazol, raniti- dina, vitamina K, atropina, calcio.
--------	----	----------------------	---------------------------------	--	---	-----------------------------------	--



paquetes globula-

95-255 20 Masculi-

Mosaïcismo años. no.

romosó—

mico.

96-658 17 Femeni-

años. no.

Hemorragias extensas

en la mucosa gástrica.

Tumor germinal mixto medias-

tinal con componente de senos

endodérmicos y teratoma in—

maduro con infiltración peri—

cardíca y pulmonar. hipopla-

sia testicular bilateral, tuber—

culosis ganglionar mediasti—

nal.

Hemorragias extensas de la

vejiga urinaria.

Edema agudo

pulmonar.

Plaquetope-

nia y choque

hipovolémi-

co.

res.

Furosemide.digo-

xina, dolac, rani-

tídina.aminofili-

na. capotena.qui-

mioterapia. oxi—

genoterapia y so-

luciones paren-

terales.

Ranitidina.diclo-

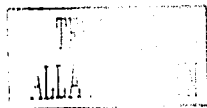
xacilina.amikaci-

na.acetaminofen.

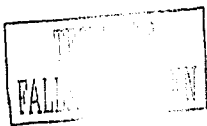
soluciones paren-

terales y hemode-

rivados.



98-122	3	Femeni-	39,2 semanas.	Enterocolitis necrosan-	CIA tipo ostium secundum.	Choque mix-	Intubación y pa-
	días.	no.		Tc.		to.	rámetros altos -
							de ventilador. -
							antibióticos. -
							concentrados pla-
							quetarios y vita-
							mina K.
98-194	27	Masculi-	38,1 semanas.	Paladar duro hendido.	Colestasis y esteatosis	Agenesia congénita de falanges	Neumonía
	días.	no.			macro y microvesicu-	medias de ambas manos.banda	bilateral y
					lar.	amniótica de tercio distal	sepsis.
						antebrazo izquierdo. coartación	
						productual de la aorta,hipotrofia	
						de la corteza suprarrenal bila-	
						teral , criptorquidia derecha,-	
						involución del timo, dos bazos.	
							Fototerapia, plas-
							ma. vitamina K.
							ceftriaxona. di-
							cloxacilina. anfo-
							tericina. alimen-
							tación parenteral.
							inipenem.

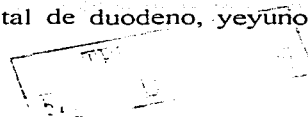


COMENTARIOS

Las malformaciones congénitas en pacientes con Síndrome de Down, que afectan el tracto digestivo, hígado y páncreas ocupan el 37% destacando en primer lugar la atresia duodenal en un 30%. Los tipos más frecuentes de malformaciones del tubo digestivo son: atresia duodenal, enfermedad de Hirschprung y malformaciones anorectales, en este estudio destacan principalmente la atresia y estenosis duodenal, estenosis esofágica, enfermedad de Hirschprung y atresia anal, como ha sido descrito en la literatura. Según Quinn y col.(21) 10-15% de los niños con enfermedad de Hirschprung tienen trisomía 21, en nuestro estudio sólo un caso presentó historia de enfermedad de Hirschprung.

Según Thomas y col (17) más del 2% de todos los niños nacidos con anomalías anorectales también tienen Síndrome de Down, esta incidencia es 15 veces más frecuente que en la población general (0.15%), encontramos un solo caso de atresia anal.

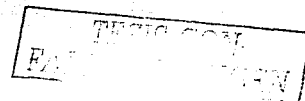
El desarrollo del intestino medio se caracteriza por alargamiento rápido de intestino y mesenterio, que forma el asa intestinal primitiva. El ápice del asa comunica ampliamente con el saco vitelino por virtud del conducto onfalomesentérico o vitelino también llamado pedículo de escaso calibre. La rama cefálica del asa se convierte en porción distal de duodeno, yeyuno y



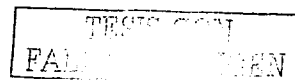
parte del ileon, ciego y apéndice, colon ascendente y dos tercios proximales del colon transversal. La atresia y estenosis pueden ocurrir en cualquier sitio del asa intestinal primitiva. En la atresia suele apreciarse un diafragma delgado que cierra la luz intestinal, se considera que el diafragma depende de vacuolización incompleta. El duodeno se destaca en particular por la presencia de estenosis. A menudo produce distensión de la porción proximal y gran estrechamiento de las asa intestinales distales a la oclusión. La porción proximal del duodeno puede ser más voluminosa que el estómago.

Las alteraciones no congénitas en pacientes con Síndrome de Down en nuestro estudio fueron, esofagitis aguda por *Cándida sp.*, colitis amibiana, ascariasis múltiple en yeyuno, ileon y colon, candidiasis en esófago, gastritis aguda y enterocolitis necrosante que constituyen un grupo heterogéneo probablemente independiente al Síndrome.

Se ha demostrado una mayor frecuencia del 1% del Síndrome de Down y neoplasias principalmente las del tejido hematopoyético donde la leucemia linfoblástica aguda es la más frecuente. Ocasionalmente se han descrito neoplasia asociada al tubo digestivo tales como: Linfomas primarios, la asociación con carcinoma de vesícula, no es común en pacientes en temprana edad, en nuestro caso la relación de litiasis y Down pudo favorecer el desarrollo de la neoplasia.



En resumen las malformaciones congénitas del aparato digestivo más comunes fueron la atresia y estenosis duodenal, atresia esofágica y atresia anal; se manifestaron con malestar abdominal y regurgitación del alimento. Las enfermedades adquiridas del aparato digestivo más comunes fueron candidiasis de esófago, gastritis aguda, colitis amibiana y la ascariasis; las cuales se manifestaron con dolor abdominal, distensión abdominal y diarrea mucosanguinolenta.

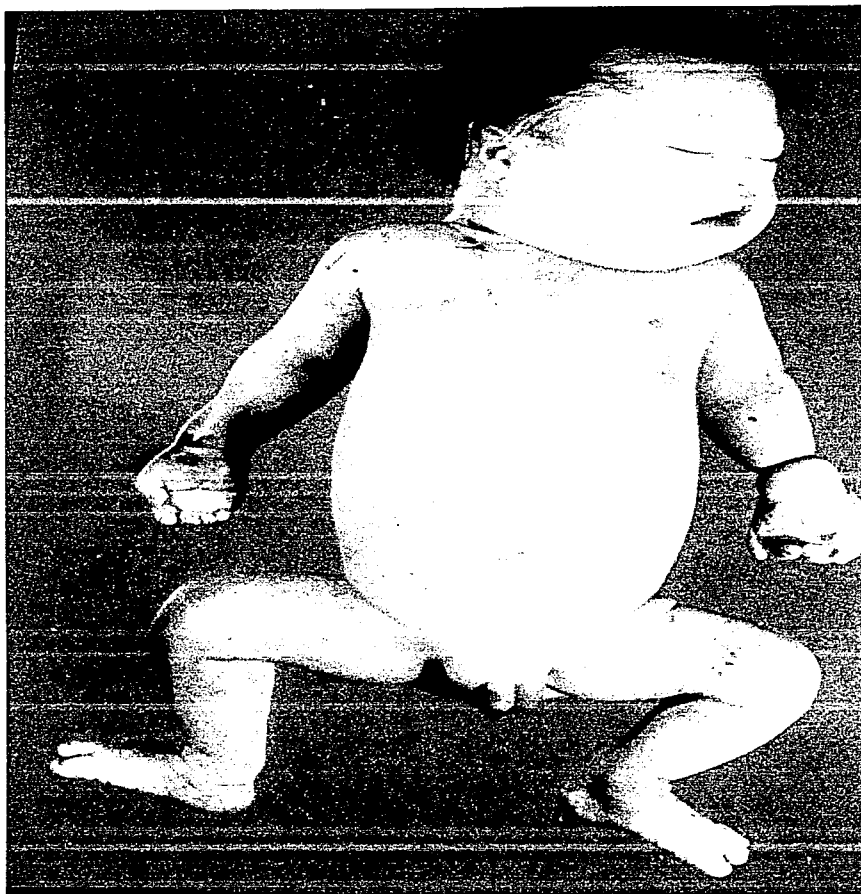


39-A



CARACTERISTICAS FENOTIPICAS DEL SINDROME DOWN

28-B



CARACTERISTICAS FENOTIPICAS DEL SINDROME DOWN

38 - C

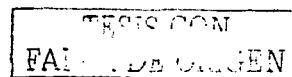


TESIS.COM
N

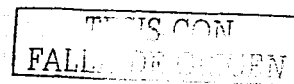
ADENOCARCINOMA DE VESICULA BILIAR

REFERENCIAS

- 1.- Forfar, J. : Tratado de Pediatría . Tomo I . Ed Salvat.1986,. 889-893.
- 2.- Potter : Pathology of the Fetus and Infant. Vol. 1. Ed: Mosby. 1997,.
392-395.
- 3.- . Berhrman,E., . Kliegman, R.. Tratado de Pediatría. Vol. II.: Ed.
Interamericana. Mc Graw- Hill .1992.341-344.
- 4.- . Oski, F. : Pediatría Principios y Práctica. Vol. II. Ed: Panamericana.
1990, 1993, 2077.
- 5.- Davis, J., Dobbing: J. Fundamentos Científicos de Pediatría:
Ed. Salvat. 1986 , 641.
- 6.- Avery M.E., Taeusch H.W.: Enfermedades del Recién Nacido . Ed.
Interamericana. 1988, 876-878..
- 7.- Gutiérrez L.J. El niño Down. Ed. Manual Moderno . 1991.265-



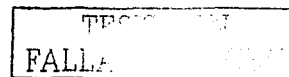
- 8.- . Fanaroff. A.A. Martin R.J. Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant. Vol. II. Ed. Mosby. 1997, 1315-1330.
- 9.- Meneghello, J. Fanta.R.E. Macaya S.: Pediatría . Vol. II. Ed. Mediaterráneo. 1985, 1222-1228,.
- 10- George E.K. Mearin, M.L. Bouquet, J. Von Blomberg, M.E. Stapel, S.O. High frequency of celiac disease in Down syndrome. J. - Pediatrics 1996,.128, 555-557.
- 11- Jansson U. Johansson: C. Down Syndrome and Celiac Disease. J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition 1995, 21: 443-445.
- 12-. Zubillaga, P. Victoria, J.C. Arrieta, A. Echaniz, P. García M. J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition 1993 16: 168 171.
- 13- Failla, P. Ruberto, C. Pagano, M.C. Lombardo, M. Bottaro. G. Perichon, B. Krishnamoorthy, R. Romano, C. Ragusa. A.Celiac Disease-



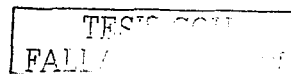
in Down's Syndrome with HLA Serological and Molecular Studies

Pediatric Gastroenterol. Nutrition, 1996, 23: 303-306.

- 14- Gale, L. Wimalaratna, H. Brotodiharjo, A. Duggan: J.M. Down's syndrome is strongly associated with coeliac disease. Gut 1997, 40: 492-496.
- 15- Carlsson, A. Axelsson, I. Borulf, S. Bredberg, A. Forslund, M. Lindberg, B. Sjoberg, K. Ivarsson, S.A. Prevalence of IgA - Antigliadin Antibodies and Ig A-Antiendomysium Antibodies Related to Celiac Disease in Children With Down Syndrome. Pediatrics 1998, 101: 272-275.
- 16-Castro, M. Crino, A. Papadatou, B. Purpura, M. Giannotti, A. Ferreti, F. Colistro, F. Mottola, L. Digilio, M.C. Lucidi, V. Borrelli: P. - Down's Syndrome and Celiac Disease: The Prevalence of High Ig A---- Antigliadin Antibodies and HLA-DR And DQ Antigens in Trisomy 21. - J. Pediatric Gastroenterol. Nutrition 1996, 16: 265-268.



- 17- Thomas V. Nowak, Ghishan, F.K. and Konrad Schulze Delrieu, Celiac Sprue Down's Syndrome : Considerations on a Pathogenetic Link. Am J. Gastroenterol. 1983. 78: 280-283,
- 18- Mehta; D.I. Hill; I.D. Singer-Granick; G. Balloch; Z. Blecker: U. Primary Sclerosing Cholangitis and Multiple Autoimmune Disorders in a Patient With Down Syndrome. Clinical Pediatrics 1995. 502-505
- 19- Vajro P. Cucchiara P. Vegnente A; Iorio R; de Silva C; Cipolletta L.- Bianco: Primary Sclerosing Cholangitis Preceding Crohn's Disease in – a Child with Down's Syndrome. Dig Dis Sci 1998 43 .166-169.
- 20- Stanley, P. Law, B. Lionel Young, L.W. Down's Syndrome, Duodenal Stenosis/ Annular Pancreas, and a Stack of Coins. Am J. Dis Child 1993. 142: 459-460.
- 21- Quinn, F.M. Surana, R. and Puri: P. The Influence of Trisomy 21 on Outcome in Children With Hirschsprung's Disease. J. Pediatric



Surg 1994. 29: 781-783.

22- Torres, R. Levitt, M.A. Tovilla, J.M. Rodriguez, G. and Peña A.

Anorectal Malformations and Down's Syndrome. J. Pediatric Surg
1988. 33: 194-197.

23- Black C.T. and Sherman J.O : The Association of Low Imperforate Anus
and Down's Syndrome. Pediatric Surg 1989. 24:92-94.

24- Endo, M. Hayashi, A.Ishiara: M.Analysis of 1992 Patients

With Anorectal Malformations Over the Past Two Decades in Japan.-
J. Pediatric Surg. 1999. 34: 435-441.

