

## Actualización

## Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético

### *Down syndrome. First part: clinical and genetic approach*

*Dra. Patricia Kaminker\* y Dra. Romina Armando\*\**

#### INTRODUCCIÓN

En 1866, el médico inglés John Langdon Haydon Down,<sup>1</sup> al referirse a un determinado tipo de retardo mental (RM), intentó describir el aspecto común de un 10% de sus pacientes con RM.

Las hendiduras palpebrales hacia arriba y la facies aplanada lo llevaron a acuñara el término "mongolismo", por su similitud con ciertos rasgos asiáticos.

Este parecido es coincidental y el término debería abandonarse dado que niños de cualquier grupo étnico pueden presentar el síndrome de Down (SD).

En 1958, casi 100 años después de la descripción original, Jerome Lejeune,<sup>2</sup> un genetista francés, descubrió que el SD respondía a una anomalía cromosómica.

El SD o trisomía del cromosoma 21 (T21) fue entonces el primer síndrome de origen cromosómico descrito y es la causa más frecuente de RM identificable de origen genético.<sup>3</sup>

A pesar de su prolongada historia, recién en la segunda mitad del siglo XX se lograron grandes avances científicos, como la identificación de las distintas variantes citogenéticas responsables del cuadro, la mayor precisión en su delineación clínica y su historia natural. Todo ello ha brindado un marco más apropiado para la atención médica de estos individuos y la asesoría a sus familiares.

La calidad y esperanza de vida han mejorado radicalmente en las dos últimas décadas. Se alcanza un mejor estado de salud, mayor grado de autonomía personal e integración en la comunidad.

Los avances en genética molecular brindan cotidianamente nuevas herramientas para afrontar uno de los mayores desafíos pendientes, que es la comprensión de la fisiopatogenia de los diferentes aspectos del síndrome, cuyo objeto es desarrollar

estrategias terapéuticas más eficaces.<sup>4</sup>

Dado el grado de complejidad, su abordaje clínico es necesariamente multidisciplinario; pero es el médico pediatra el que con más frecuencia recibe al paciente (y su familia), dentro del sistema de atención primaria de salud, y el que debe ejercer un rol protagónico coordinador e integrador del seguimiento, como médico de cabecera del niño y su familia.

El propósito del presente artículo es brindar herramientas para la práctica pediátrica cotidiana que faciliten de forma actualizada el abordaje clínico de los diferentes aspectos que caracterizan al SD.

#### INCIDENCIA

El SD ocurre con una frecuencia de alrededor de 1 en 700 recién nacidos vivos (RNV) y 1 en 150 concepciones, con una estimada relación varón/mujer al nacimiento de 1,5.<sup>5-7</sup>

Al igual que otras anomalías cromosómicas, las concepciones con T21 son altamente inviables y alrededor del 80% abortan espontáneamente.<sup>8</sup>

De acuerdo con los datos del *National Down Syndrome Cytogenetic Register* (1989-1996) entre las 12 semanas de gesta y el término se estima una pérdida espontánea de alrededor del 43% de estos embarazos. El 12% son mortinatos o fallecen durante el período neonatal.<sup>5,9</sup>

Si bien está claramente establecida la relación entre la ocurrencia de SD con la edad materna, el 80% de los casos nacen de madres menores de 35 años, ya que el grueso de los nacimientos se producen a edades maternas más tempranas.<sup>10</sup> (*Figura 1*).

A semejanza de lo que ocurre con las anomalías cromosómicas en general, el nacimiento de un niño con SD es un hecho esporádico dentro de una familia, ya que

\* Sección de Genética del Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde".

\*\*Becaria del Servicio de Genética del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:  
Dra. Patricia Kaminker  
patriciakaminker@  
fibertel.com.ar

Recibido: 28-1-08  
Aceptado: 25-2-08

sólo una minoría de los casos es de origen familiar.

El riesgo de ocurrencia de acuerdo a la edad materna es entre los 15 y los 24 años: 1/1.300, entre los 25 y los 29 años: 1/1.100, a los 35 años 1/350, a los 40 años: 1/100 y a los 45 años: 1/25.

Actualmente, la frecuencia de las anomalías cromosómicas en los RNV está cambiando; entre otras razones, por el impacto de las técnicas de detección prenatal y la estructura de la edad materna en diferentes poblaciones.<sup>5</sup>

### CITOGÉNÉTICA

Cada célula contiene en su núcleo 46 cromosomas (con excepción de las gametas que contienen 23 cromosomas cada una) organizados en 23 pares de cromosomas homólogos: 22 pares de autosomas (morfológicamente idénticos en el varón y la mujer) y un par sexual: XX para el sexo femenino y XY para el masculino.

Los cromosomas (Cr) presentan una constricción denominada centrómero, que divide al Cr en los denominados brazo corto (p) y brazo largo (q).

De acuerdo a la posición del centrómero se describen 3 tipos de cromosomas: metacéntricos (centrómero central) por ejemplo: Cr 1; submetacéntricos (centrómero levemente desplazado del centro) por ejemplo: Cr 4; y acrocéntricos (centrómero terminal) por ejemplo: Cr 21. (Figura 2).

Los cromosomas acrocéntricos presentan en vez de brazos cortos unos apéndices denominados "satélites", que poseen múltiples copias repetitivas de genes que codifican para el ARN ribosomal.

El cariotipo que se efectúa a través de las técnicas citogenéticas, ordena convencionalmente a los cromosomas de acuerdo a su tamaño y morfología, en 7 grupos diferentes de la A a la G.

Los cromosomas pertenecientes a cada grupo son: A= 1-3; B= 4-5; C= 6-12 + X; D= 13-15; E= 16-18; F= 19-20; G= 21-22 + Y.

Por nomenclatura, el cariotipo femenino normal se define como: 46, XX [20] y el masculino: 46, XY [20]; donde 46 es el número total de cromosomas y XX o XY la fórmula sexual. Lo que se observa entre corchetes es el número de metafases estudiadas por el citogenetista. En general se analizan entre 15 y 20 células en metafase.

Los cromosomas se visualizan durante el ciclo de división celular y los que se analizan en el cariotipo corresponden, en general, a cromosomas metafásicos, cuyo ADN llega a condensarse, aproximadamente, 10.000 veces.

El material más frecuentemente utilizado para efectuar el cariotipo es el sanguíneo, aunque ocasionalmente puede provenir de otros tejidos. Existen diferentes técnicas de tinción de los cromosomas para su identificación y evaluación. Una de las más utilizadas es la denominada bandeado "G", que tiñe cada cromosoma con un patrón de bandas específico. Este patrón de bandas permite otorgar una numeración a las diferentes regiones de los brazos cromosómicos.

Actualmente, a las técnicas citogenéticas convencionales se han sumado las que se combinan con técnicas moleculares, de forma tal que los cromosomas enteros o regiones cromosómicas, aun muy pequeñas, pueden identificarse específicamente por hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH, por su sigla en inglés).

Las anomalías cromosómicas presentan en conjunto una incidencia de aproximadamente 1/150 RNV y se clasifican en *numéricas* y *estructurales* y estas últimas, a su vez, en *balanceadas* o *desbalanceadas*.<sup>3,11</sup>

FIGURA 1. Riesgo para síndrome de Down (%)

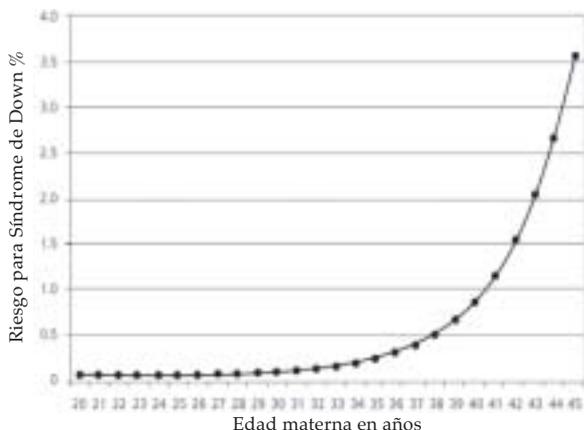
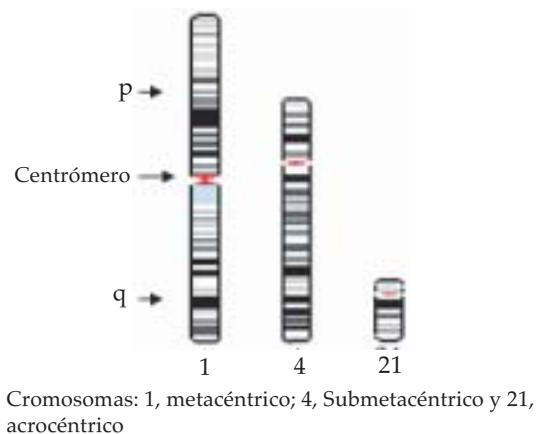


FIGURA 2. Tipo de cromosoma según la ubicación del centrómero



Entre las anomalías numéricas, las más frecuentes son las *aneuploidías*, donde sobra o falta un cromosoma completo (trisomías: 47 cromosomas; monosomías: 45 cromosomas) y son siempre desbalanceadas.

Las anomalías estructurales pueden ser balanceadas: no sobra ni falta material cromosómico, pero se encuentra ordenado en forma diferente.

Las anomalías estructurales desbalanceadas ocurren por ganancia o pérdida de material cromosómico (como en las deleciones donde hay ruptura y pérdida de un fragmento).

En general las alteraciones estructurales balanceadas no presentan anomalías fenotípicas, como por ejemplo en las translocaciones recíprocas balanceadas, donde hay intercambio de fragmentos entre cromosomas no homólogos.

Debido a que en general un cromosoma o un fragmento cromosómico suele contener múltiples genes, las alteraciones desbalanceadas frecuentemente determinan retardo mental (RM) y alteraciones morfológicas con un alto riesgo de mortalidad.

La mayoría de las concepciones con anomalías cromosómicas desbalanceadas abortan espontáneamente (más del 50% de los abortos espontáneos presentan este tipo de anomalías).<sup>3,11</sup>

Los trastornos cromosómicos más frecuentes observados en RN son las *aneuploidías* y, dentro de ellas, la más frecuente es la trisomía del cromosoma 21 (T21) cuyo fenotipo clínico es el SD.

Desde el punto de vista citogenético, el SD puede producirse por: 1) trisomía 21 libre (95%), 2) mosaicismos (2-4%), 3) traslocación robertsoniana (2-4%) y 4) otros reordenamientos estructurales (<1%).

### 1. Trisomía 21 libre

Esta constitución se observa en el 95% de los SD. Existen tres copias libres del cromosoma 21, en vez de las dos normales y su ocurrencia está en función de la edad materna. (*Figura 3*).

El pediatra observará en estos casos un cariotipo informado como 47, XY +21 si es varón o 47, XX + 21 si es mujer (puede figurar entre corchetes la cantidad de metafases analizadas).

En alrededor del 95% de los casos, a través de estudios del ADN, se ha determinado que el cromosoma 21 extra es de origen materno por no disyunción (separación) cromosómica durante la meiosis materna (75% durante el primer ciclo de la meiosis o meiosis I).<sup>3,12</sup>

De esta forma, el óvulo contendría dos copias del cromosoma 21 (en vez de lo normal que sería una copia única). La tercera copia es aportada por el espermatozoide.

Esta anomalía ocurre con más frecuencia en las edades maternas avanzadas (35 años o más).

La causa cierta de este fenómeno aún se ignora y existen diferentes teorías al respecto. Una de las más aceptadas refiere que la no disyunción estaría relacionada con un menor intercambio de cromátides (o recombinación) durante la meiosis.<sup>13</sup>

Este hecho se observa con mayor frecuencia a medida que avanza la edad de la madre.

Mediante estudios del ADN ha podido establecerse que, en sólo alrededor del 5% de los casos, el cromosoma 21 extra es de origen paterno.<sup>14,15</sup>

**Línea celular pura:** cuando la T21 se observa en todas las células del individuo.

**Mosaicismos:** es la presencia de 2 o más líneas celulares con diferente constitución cromosómica en un mismo individuo.

En alrededor del 2-4% de los casos clínicamente detectados como SD, se observan dos líneas celulares: una normal y otra con T21 libre. Los mosaicismos no son privativos de la T21: pueden ocurrir con cualquiera de los diferentes tipos de anomalías cromosómicas.<sup>3,11</sup>

El cariotipo por mosaicismo de T21 se informa como 47, XY +21 / 46, XX (cariotipo femenino) o 47, XY +21 / 46, XY (cariotipo masculino).

Se ha establecido que los mosaicismos de T21 pueden originarse de dos formas:

1. Meióticos: la concepción fue trisómica, pero durante los ciclos de división celular posteriores se origina una línea celular que pierde la copia extra del cromosoma 21.

Se estima que la mayoría de los casos de SD en mosaico responden a este origen, que estaría vinculado con la edad materna.

2. Mitóticos: aquí la concepción es cromosómicamente normal, pero en algún momento de las sucesivas divisiones celulares ocurre la no disyunción, durante la mitosis, y se origina la línea trisómica.<sup>3,11</sup>

El fenotipo que presentan los mosaicismos de T21 puede ser muy variable; depende del porcentaje y distribución tisular de las células trisómicas.

Se asume que, en los casos de mosaicismo, puede haber un espectro fenotípico continuo que abarca desde la persona con rasgos normales (en estos casos puede detectarse por el antecedente de tener más de un hijo afectado por T21 o durante un estudio cromosómico efectuado por otros motivos) hasta aquellos que presentan la expresión casi completa del síndrome.

Cuando se sospecha un mosaicismo deben analizarse no menos de 30 células.

En los casos donde el fenotipo es prácticamente normal, el porcentaje de células trisómicas oscila en general en alrededor del 3-6%.<sup>16,17</sup>

Alrededor del 3% de las mujeres con un niño con T21 presentan T21 en mosaico.<sup>16,17</sup>

Los niños con rasgos fenotípicos de SD en los cuales se detecta T21 en mosaico pueden presentar el síndrome en forma más atenuada. Los casos de mosaicismo de T21 pueden presentar un CI de 10-20 puntos por encima del observado en los casos de T21 en línea celular pura.<sup>18</sup>

Cuando los signos fenotípicos son sugestivos de SD y el cariotipo resulta normal debe ampliarse el estudio para analizar la mayor cantidad de células posibles, lo cual disminuye la posibilidad de no detectar un mosaicismo de T21.

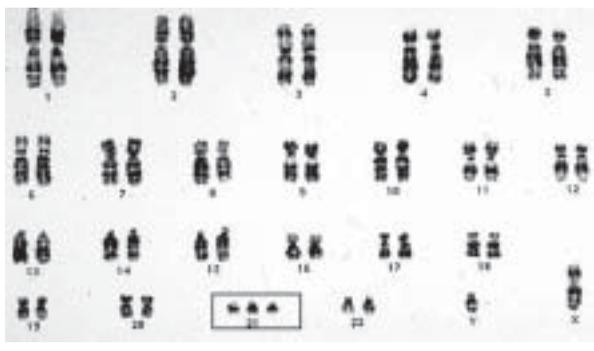
Los estudios por técnicas de FISH específicos para cromosoma 21 son de gran utilidad para investigar un posible mosaicismo, ya que permiten analizar gran cantidad de células en interfase, es decir, sin que se encuentren en división.<sup>19</sup>

## 2. Translocación robertsoniana (Trb)

Se denomina translocación robertsoniana a la fusión de dos cromosomas acrocéntricos por su centrómero, con pérdida del material satélite de sus brazos cortos (esta pérdida no implica repercusiones clínicas ya que los brazos cortos están compuestos por ADN redundante). Se forma así un cromosoma compuesto por los brazos largos de los cromosomas fusionados.

En estos casos, una copia del cromosoma 21 está adosada a un cromosoma del grupo D (13-14-15) o bien a uno del grupo G (21-22).

FIGURA 3. Cariotipo con bandedo "G" con T21 libre: 47, XY + 21. Pueden observarse los diferentes grupos cromosómicos. El cromosoma 21 es de tipo acrocéntrico y pertenece al grupo G



Este tipo de alteración estructural se observa en alrededor del 2-4% de los casos de SD y la más frecuente es la Trb (14; 21). 3,11 (Figuras 4 y 5).

No se ha encontrado vinculación entre estas anomalías y la edad materna.<sup>3</sup>

Las translocaciones pueden ser de origen familiar (alguno de los padres la porta en forma balanceada) en alrededor del 50% de los casos, o de "novo", es decir no heredadas. En este último caso, los cariotipos parentales son normales.

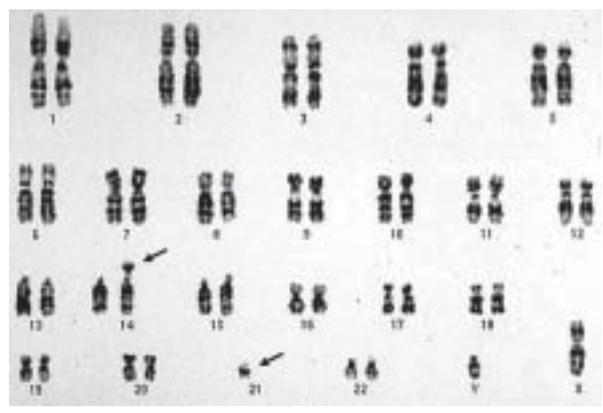
La translocación 21 con un cromosoma del grupo D responde a un origen familiar en el 45% de los casos, mientras que la que involucra al grupo G se observa en el 4%.<sup>3</sup>

Cuando se menciona a una Trb de tipo familiar, significa que uno de los progenitores presenta una de las dos copias del cromosoma 21 adosado por su centrómero a otro cromosoma de los grupos mencionados.

Como se trata de un reordenamiento balanceado, pues no falta ni sobra material cromosómico (la pérdida de los brazos cortos por la fusión de centrómeros no implica un desbalance), esta persona es fenotípicamente normal y se denomina "portador sano", pero posee un riesgo elevado para su descendencia con respecto a un individuo sin translocación, ya que puede generar gametas desbalanceadas. (Ver 2ª parte, Riesgo de Recurrencia).

En el caso de SD por Trb, el fenotipo del afectado será indistinguible clínicamente de aquellos que presentan

FIGURA 4. Este cariotipo podría corresponder al portador sano, progenitor de un niño con SD por translocación robertsoniana balanceada (14; 21). Observar en la flecha superior un Cr.21 fusionado con un Cr.14. Cariotipo 45, XY, t (14,21) balanceado (portador sano) ya que presenta sólo dos copias del Cr. 21. El número cromosómico es de 45 porque, por convención, los cromosomas translocados se cuentan como uno solo



T21 libre, pero en su cariotipo se observará una de las tres copias del cromosoma 21 unida a otro del grupo D o G. (Figura 5).

Frente a un niño con SD no puede establecerse el mecanismo por el cual se produjo la trisomía 21. Se impone la realización del cariotipo del afectado para el asesoramiento familiar ya que este estudio confirma la presunción del diagnóstico y define el riesgo de recurrencia familiar según el mecanismo por el cual se produjo la trisomía.

A tales fines, si se detecta una anomalía cromosómica estructural, es fundamental solicitar los cariotipos parentales.

### 3. Alteraciones estructurales diferentes de Trb

En muy raros casos, una copia extra del cromosoma 21 o parte de él puede encontrarse como parte de reordenamientos cromosómicos diversos.

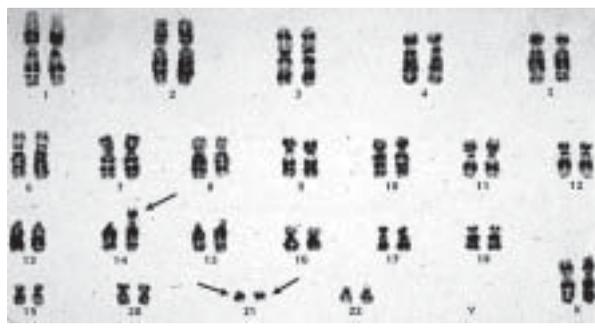
Los casos que presentan por triplicado solo una parte del cromosoma 21 han sido material de intensos estudios, con el objeto de identificar si existe una región particular del cromosoma que se pueda vincular al fenotipo SD. (Ver 2ª parte, *Correlación genotipo-fenotipo*).

En los casos muy infrecuentes donde el fenotipo del SD no ofrece demasiadas dudas, el cariotipo es aparentemente normal y no se ha detectado un mosaicismo de T21, deben efectuarse estudios más profundos con técnicas de FISH, específicas para cromosoma 21, a los fines de descartar microordenamientos estructurales indetectables por las técnicas del cariotipo convencional.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La expresividad de los rasgos propios del síndrome es sumamente amplia y difiere de un sujeto a otro por la interacción compleja entre factores genéticos intrínsecos y medioambientales.<sup>20</sup>

FIGURA 5. T21 por translocación. Cariotipo 46, XX, t(14;21): desbalanceado. Observar las tres flechas, una de las cuales señala un Cr. 21 extra fusionado por el centrómero a un Cr. 14



Un ejemplo sería la variabilidad del coeficiente intelectual (CI), que depende no sólo de la presencia de la T21, sino también del CI de los padres, su escolaridad, tipo de crianza (hogar / institucionalización).

Generalmente, el SD se sospecha al nacimiento o en el período neonatal. Los neonatólogos, pediatras, obstetras y enfermeras deben conocer los rasgos físicos característicos de esta entidad, para notificar a los padres tan pronto sea posible, sin demorar el diagnóstico en espera del resultado del estudio cromosómico.<sup>21</sup> (Ver 2ª parte, *Función del pediatra*).

Hall<sup>21</sup> describió 10 signos comunes en el recién nacido con SD: cara chata (90%), reflejo de Moro débil (85%), hipotonía, hiperlaxitud articular, excesiva piel en la nuca y hendiduras palpebrales hacia arriba (80%), displasia de cadera (70%), orejas pequeñas con hélices plegados y clinodactilia del quinto dedo (60%) y pliegue palmar único (45%).

Al menos 4 de las características citadas existen en todos los neonatos con síndrome de Down, mientras que 6 o más están presentes en un 89%.

En la Tabla 1 se presentan los rasgos fenotípicos más frecuentes.<sup>22</sup>

## Crecimiento

El desarrollo físico es más lento que el de los grupos poblacionales equiparables por edad y sexo de niños no afectados por el SD. Es por ello que las medidas antropométricas deben ser referidas a estándares específicos para niños con SD. El promedio de estatura es 2-3 centímetros menor y el

FIGURA 6. Fenotipo clínico. Niño con SD de un mes de vida



peso 400 gramos menor que el de los niños normales.<sup>23</sup> Aproximadamente, la estatura final oscila en 151 cm para los hombres y 141 cm para las mujeres.<sup>20</sup>

Recientemente, en Internet han aparecido tablas actualizadas de crecimiento que pueden ser consultadas en: <http://www.growthcharts.com/charts/DS/charts.htm>

Además, las tablas para seguimiento se encuentran en las Guías para la evaluación del crecimiento publicadas por el Comité Nacional de Crecimiento y Desarrollo de la Sociedad Argentina de Pediatría: [http://www.sap.org.ar/index.php?option=com\\_content&task=view&id=372&Itemid=494](http://www.sap.org.ar/index.php?option=com_content&task=view&id=372&Itemid=494)

TABLA 1. Rasgos genotípicos más frecuentes del síndrome de Down

Rasgos fenotípicos	Descripción	(%)
Craneofaciales	Puente nasal chato	61
	Braquicefalia	76
Oculares	Hendiduras palpebrales hacia arriba	79
	Epicanto	48
	Manchas de Brushfield	53
	Estrabismo	22
	Nistagmo	11
Auriculares	Orejas displásicas	53
	Ausencia de lóbulo	70
Orales	Boca abierta	61
	Fisura labial	56
	Protrusión lingual	42
	Macroglosia	43
	Surcos linguales	61
	Paladar estrecho	67
Cuello	Ancho y corto	53
Tórax	Pectus excavatum	10
	Pectus carinatum	8
	Xifosis	11
Abdomen	Diastasis de rectos	82
	Hernia umbilical	5
Genitales	Criptorquidia	21
	Escroto pequeño	37
	Pene pequeño	70
Manos	Anchas y cortas	70
	Braquidactilia	67
	Pliegue transverso	52
	Clinodactilia	59
	Pliegue único 5° dedo	20
Pies	Separación entre 1° y 2° dedo	50
	Pliegues plantares	31
Articulaciones	Hiperlaxitud	62

El crecimiento más lento no es atribuible de forma generalizada a déficit de la hormona de crecimiento (GH). No existe evidencia científica en la actualidad para recomendar la administración sistemática continuada de GH. Tampoco se ha comprobado que el tratamiento con GH mejore el perímetro cefálico y el desarrollo psicomotor.<sup>24</sup>

En caso de hallarse una disminución del crecimiento en referencia a las tablas estándares del SD, habrá que investigar causas como cardiopatía congénita, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, déficit de hormona del crecimiento o ausencia de soporte nutricional, entre otras.

En este grupo, la obesidad tiene una prevalencia mayor que en la población general. Se sugiere combinar una dieta equilibrada sin restricción energética con un aumento de la actividad física.

### Neurodesarrollo y aspectos cognitivos

El retardo mental existe en todos los niños con síndrome de Down, pero la variabilidad en el coeficiente intelectual dependerá, entre otras cosas, del rango de CI de ambos padres, como así también de su escolaridad.

Los niños afectados en general muestran un rango de CI de 25-75. El promedio de los jóvenes adultos con SD es de alrededor de 40-45.

El rango de CI de los pacientes criados en sus casas oscila en 27,4-62, pero en el grupo de pacientes institucionalizados dicho rango varía entre 17,4-37,7.<sup>25,26</sup>

Los programas de intervención temprana mejoran el desarrollo global, los trastornos del comportamiento alimentario, el lenguaje y la integración social y la adaptación entre padres e hijos. La aplicación de estos programas requiere la intervención de un equipo multidisciplinario idóneo.<sup>25,26</sup>

El patrón del desarrollo mental generalmente demuestra un temprano ascenso del coeficiente intelectual, con un *plateau* desde los 2 a los 5 años, seguido de una declinación gradual.

El grado de hipotonía, de origen central, es también importante pues afecta no solamente lo motor sino también el área del lenguaje.

Los hitos iniciales del desarrollo psicomotor siguen una secuencia sólo apenas más tardía que la de la población en general (Tabla 2) dada por la hipotonía. La excepción en la adquisición de los hitos se observa en el área del lenguaje, que es la más afectada.<sup>22-27</sup>

### Alteraciones estructurales del SNC

Estudios neuropatológicos evidenciaron una disminución del peso global del cerebro, del cere-

belo y de núcleos basales. Se describen deficiencias en áreas específicas como: vía auditiva, aspectos vasomotores, habilidad para diferenciar entre símbolos y del lenguaje.

Observaciones histopatológicas en pacientes mayores demostraron cambios atróficos característicos de la enfermedad de Alzheimer.<sup>23</sup>

### Convulsiones

La frecuencia de epilepsia no supera el 1-10%. Puede tratarse de una variedad de *grand mal* u otros tipos, como convulsiones mioclónicas de *petit mal*.

El 21% de los niños con SD presentaban anomalías en el EEG, incluyendo asimetría y/o asincronía, actividad difusa lenta y actividad difusa local.<sup>23</sup>

El tratamiento de los distintos tipos de convulsiones en el SD debe seguir los mismos lineamientos generales que se aplican en los individuos normales.<sup>11</sup>

### Alteraciones de conducta y trastornos psiquiátricos

Los problemas de conducta son: déficit de atención, hiperactividad, autismo, depresión, demencia, manía de comienzo tardío y enfermedad de Alzheimer.<sup>28</sup>

### Cardiovascular

El 40-60% de los bebés con SD presenta una cardiopatía congénita; de ellas, alrededor del 50% representan defectos del tabique auriculoventricular.<sup>29</sup>

Un examen clínico normal no excluye la presencia de cardiopatía. Se ha demostrado que la sensibilidad del examen físico para la detección de anomalías cardíacas es del 80%.

En la etapa neonatal, la mitad de los niños con cardiopatía no presenta síntomas y quedan sin diagnosticar. A las 6 semanas de vida, en un tercio de los casos no se ha establecido el diagnóstico. Se debe realizar un ecocardiograma en la etapa neonatal a todo niño con SD.<sup>30-32</sup>

Con un correcto diagnóstico y seguimiento posterior se puede programar la cirugía electiva, para prevenir las consecuencias de la hipertensión pulmonar.

La supervivencia para cada tipo de malformación cardíaca es similar a la de niños sin SD, excepto en presencia de defecto auriculoventricular completo, asociado a hipertensión pulmonar.<sup>33</sup>

En niños mayores en los que nunca se haya realizado una exploración y no muestren signos de cardiopatía, además del examen clínico es también recomendable realizar un ecocardiograma, pues son frecuentes las enfermedades cardíacas no congénitas, como prolapso de válvula mitral (46%), en menor proporción prolapso de la válvula tricúspide, regurgitación aórtica, disfunción valvular y aumento del septo membranoso.

Los padres o cuidadores del niño con cardiopatías deben tener información verbal y escrita sobre la prevención de la endocarditis. Si en situaciones de riesgo potencial se desconoce la situación cardiológica del niño, se debe comenzar con profilaxis.

### Ortopedia - Inestabilidad atlantoaxoidea

La hipotonía, la laxitud ligamentosa y las displasias esqueléticas pueden predisponer a otros problemas ortopédicos. Entre ellos: escoliosis, inestabilidad de la rótula, subluxación/luxación de la cadera, pie plano y metatarso varo.<sup>20</sup>

La inestabilidad atlantoaxoidea o subluxación atlantoaxoidea aparece aproximadamente en el 10-20% de los menores de 21 años con SD. La mayoría carece de síntomas, pero las formas sintomáticas pueden alcanzar el 1-2%.

TABLA 2. Desarrollo motor en niños con síndrome de Down

Pauta madurativa	Edad (media)	Edad (media)
	en meses	+2 DE en meses
Sostén cefálico	2,7	5,88
Sonrisa social	3	6
Sentarse solo	9,7	16
Angustia del 8º mes	10	18
Rodar	12,16	17
Gateo	17,7	26,76
Pararse solo	13,3	21,96
Caminar	24	33,46
Control de esfínteres diurno	36	50
Control de esfínteres anal	26	60

TABLA 3. Tipo de cardiopatía congénita en niños con SD<sup>34</sup> (modificada)

Defectos cardíacos congénitos	Frecuencia (%)
Defecto septal auriculoventricular	45
Defecto septal ventricular	35
Comunicación interauricular tipo OS	8
Ductus arterioso persistente	7
Tetralogía de Fallot	4
Otras	1

Se define como inestabilidad atlantoaxoidea al incremento de la movilidad de la articulación de la primera y segunda vértebras cervicales con la existencia de un espacio de 5 mm o más entre el atlas y la apófisis odontoides del axis. La radiografía de perfil de la columna cervical en posición de flexión, neutra y en extensión, es el estudio que permite lograr el diagnóstico entre los tres y cinco años de edad.

Los niños con espacios entre el segmento posterior del arco anterior de la vértebra C1 y el segmento anterior de la apófisis odontoides superiores a 5 mm deben ser examinados en busca de síntomas de compresión medular, mediante una resonancia magnética del área, antes de decidir la restricción de la actividad deportiva o cualquier procedimiento que precise anestesia (maniobras que requieren la hiperextensión del cuello).

La indicación de la pesquisa en fase asintomática es controvertida, pero numerosos artículos la recomiendan entre los 3 y 5 años de edad, con una radiografía de perfil cervical en posición neutra, en flexión y en extensión.

Los individuos sin pesquisa realizada necesitarán ser evaluados con anterioridad a procesos quirúrgicos o anestésicos que requieran la manipulación del cuello.

Los niños sometidos a pesquisa y negativos para la inestabilidad atlantoaxoidea deben ser controlados clínicamente para reconocer los síntomas de la compresión medular.

El seguimiento puede realizarse de nuevo a los 10 años de edad con radiología actualizada. En edades posteriores no se ha demostrado su utilidad en ausencia de signos o síntomas relacionados.<sup>35-37</sup>

### ORL-Audición

Alrededor del 50% de los niños con SD tiene pérdida de la audición de tipo conductiva, neurosensorial o mixta, con todos los grados, desde leve a grave.

La mayoría se debe a hipoacusia conductiva y sólo el 4% de los niños presenta sordera neurosensorial.

La enfermedad del oído medio es la causa más común de hipoacusia y se vincula con la alta frecuencia de infecciones respiratorias de la vía aérea superior y la mayor viscosidad del cerumen que presentan los afectados.

Los signos y síntomas de la otitis media aguda pueden ser de difícil detección en los niños con SD, debido a la estrechez del conducto auditivo externo.<sup>38,39</sup>

Estudios recientes muestran que niños de 2 meses a 3 años de edad presentan audición normal en el 34% de casos, el 28% tiene sordera unilateral y un 38% padece sordera bilateral.<sup>39</sup>

La relación entre la audición y los problemas de adquisición y elaboración del lenguaje en niños con SD indica la necesidad de afrontar este problema en forma inmediata, especialmente en lo relativo a la hipoacusia de conducción secundaria a otitis media serosa, colesteatoma, estenosis del conducto auditivo externo (CAE) o impactaciones ceruminosas en el CAE.

Los estudios que permiten el diagnóstico de la hipoacusia son los mismos que se aplican para la población infantil sin SD, comenzando en la etapa neonatal con la pesquisa universal de hipoacusia a través de las otoemisiones acústicas.

Ocasionalmente, la hipoacusia comienza en la segunda década de vida, con alteraciones de la conducta que pueden orientar en forma errónea hacia alteraciones psiquiátricas. Es fundamental la valoración auditiva de los niños con SD desde el nacimiento en adelante. (Ver 2ª parte, *Guía anticipatoria*).

### Oftalmología

Los problemas oftalmológicos incluyen: cataratas congénitas 13% y adquiridas (alrededor del 50%), estrabismo (45%), nistagmo (35%), blefaritis (30%), obstrucción del conducto nasolacrimal (20%) y otras alteraciones, como glaucoma y keratocono.

Los trastornos de refracción alcanzan un 70% y el más frecuente es la miopía.<sup>11,23</sup>

*La prevención de la ambliopía es de vital importancia y su objetivo es no sumar una limitación más en el proceso de aprendizaje.*

Se recomienda control al nacimiento y cada 6 meses durante el primer año de vida y luego seguimiento anual con el oftalmólogo pediatra.<sup>20</sup> (Ver *Guía anticipatoria*)

### Anomalías gastrointestinales - Enfermedad celíaca

Las malformaciones gastrointestinales ocurren en el 10-18% de los casos con SD.

En caso de vómitos en las primeras 24 h de vida o ausencia de deposiciones es preciso descartar malformaciones obstructivas. La atresia duodenal se presenta en el 3-5%; por otra parte, se describe que 20-30% de los niños con atresia duodenal tienen SD.

Otros hallazgos incluyen estenosis pilórica, fistula traqueoesofágica, páncreas anular, enfermedad de Hirschprung, onfalocele y ano imperforado.<sup>3,11</sup>

La constipación se observa frecuentemente en estos niños y, si bien responde a un origen complejo, la dieta y la hipotonía serían factores determinantes.<sup>22</sup>

La enfermedad celíaca se presenta en el 4-7% de las personas con SD.

Esta entidad puede manifestarse en forma silente, asintomática o atípica, y muchas veces puede pasar desapercibida. Aun en ausencia de síntomas sugestivos, se recomienda la revisión sistemática mediante la determinación de marcadores serológicos después de los tres años de edad y tomando alimentación que contenga gluten al menos durante un año. La determinación inicial será de anticuerpos antitransglutaminasa (ATGtIgA). Previo dosaje de anticuerpos, verificar que el paciente no tenga asociado un déficit de inmunoglobulina de tipo A (IgA); de ser así, se determinarán los ATGt de tipo IgG.

Un resultado inicial negativo de las pruebas serológicas de enfermedad no excluye la posibilidad de que desarrolle la enfermedad a lo largo de la vida. Se debe repetir periódicamente la determinación de ATGtIgA cada 2-3 años o cuando exista clínica compatible con enfermedad celíaca.<sup>40,41</sup>

### Aspecto endocrinológico - Tiroides

Dentro de la disfunción tiroidea, el hipotiroidismo es de alta prevalencia en el SD. La prevalencia aumenta con la edad.

*Los signos y síntomas pueden ser no tan obvios y cuando existen pueden confundirse con las características del síndrome.*

Todos los niños deben someterse a la pesquisa neonatal y luego es esencial solicitar TSH, T4 y anticuerpos antitiroideos, al menos cada 2 años.

Una TSH elevada con T4 normal y ausencia de síntomas requiere un control más estrecho pues muchos de estos niños desarrollan hipotiroidismo a posteriori.<sup>42, 43</sup>

### Aspecto hematológico

Los trastornos hematológicos congénitos son comunes en los niños con SD. En los recién nacidos es frecuente la policitemia.

En aproximadamente un 10% de los niños, generalmente neonatos, se encuentra de manera transitoria y autolimitada, trastornos graves de la hematopoyesis que simulan leucemias (reacción leucemoide) caracterizados por blastos en hígado y sangre periférica.<sup>11,24</sup>

Estas reacciones leucemoides podrían ser precursoras de las leucemias. Se estima que 30% de quienes las padecen desarrollarán leucemia dentro de los 3 años.

Es importante poder determinar estos cuadros mediante un hematocrito y recuento de glóbulos blancos para hacer el diagnóstico diferencial con los procesos malignos.

La incidencia de leucemia (tanto LLA como LMA) está incrementada en estos niños. El riesgo relativo es unas 10-20 veces más alto en relación a la población general.<sup>3,11,24</sup>

### Nutrición - Obesidad

Deberán respetar una dieta equilibrada acompañada de actividad física para evitar la tendencia al exceso de peso. Esta tendencia se observa desde edades tempranas. En Estados Unidos, un estudio demostró que a los 9 años, estos niños se encuentran por arriba del percentilo 95 de las tablas locales.<sup>11</sup>

La obesidad estaría determinada no sólo por una dieta inapropiada y una disminución en el gasto energético sino también por un metabolismo basal reducido.<sup>11</sup>

La dieta debe ser ligeramente hipocalórica, balanceada y rica en fibras.<sup>44</sup>

### Aspecto inmunológico - Vacunas

Las vacunas recomendadas son las establecidas en los calendarios de vacunaciones para la población infantil de cada comunidad.

Como los niños con SD suelen presentar cardiopatías, enfermedad respiratoria crónica y, con relativa frecuencia, déficit graves de distintas subclases de Ig G, están indicadas las vacunas de la gripe, varicela y neumocócica (tipo conjugada en menores de 5 años y forma polisacárida 23-valente en mayores de 36 meses).<sup>45</sup>

### Aspecto dermatológico

Las características de la piel incluyen: hiperqueratosis palmoplantar (40,8%), xerosis (9,8%) y dermatitis seborreica (30,9%)

También se puede encontrar cutis marmorata.<sup>24</sup>

### Aspecto odontológico

Las siguientes características son frecuentes: retardo en la erupción dentaria, tanto temporal como permanente (75% de los casos), hipodontia y anodoncia, erupción dentaria irregular, menor incidencia de caries, alta incidencia de enfermedad periodontal, atribuida a higiene deficiente y trastornos asociados, como malaoclusión y bruxismo.

Se sugiere reforzar los hábitos de higiene bucodental recomendados en cualquier niño.<sup>22,23</sup>

### Transición a la adultez

Con respecto a la expectativa de vida, en los Estados Unidos, los nacidos entre 1942 y 1952 tuvieron una supervivencia al año de vida inferior al 50% y en los nacidos de 1980 a 1996, la supervivencia al año de vida fue del 91%. La edad media de fallecimiento fue de 25 años en 1983 y de 49 años en 1997.<sup>46</sup>

En Suecia, la mortalidad en los nacidos entre 1970 y 1980 fue del 44,1% en los primeros 10 años cuando presentaban cardiopatía, frente al 4,5% si no la padecían.<sup>47</sup>

Actualmente, en ausencia de cardiopatía grave que lleva a la muerte temprana en el 15-20% de los casos, y en función de los controles médicos adecuados, el promedio de expectativa de vida es de 50-60 años.<sup>11</sup>

Los varones con SD son generalmente infértiles mientras que las mujeres presentan una fertilidad disminuida, con un riesgo de recurrencia del 50%.<sup>11, 22, 23</sup> ■

### BIBLIOGRAFÍA

- Down JHL. Observation on an ethnic classification of idiots. *London Hosp Clin Lect Rep* 1866; 3:259.
- Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *C R Acad Sci* 1958; 248:602.
- Epstein CJ. Down syndrome (trisomy 21). En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Chills B, Kinzler KW and Vogelstein B, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 8th ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001. Págs. 1223-1256.
- George T, Capone MD. Down syndrome: advance in molecular biology and neuro-sciences. *J Dev Behav Pradiatr* 2001; 22:40-59.
- Hook EG. Epidemiology of Down syndrome. En: Pueschel SM, Rynders JE. *Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the behavioral sciences*. Cambridge: Ware Press (pub.) 1982; pág.11.
- Down syndrome prevalence at birth-United States, 1983-1990. *Teratology* 1997; 56:31-6.
- Huether CA, Martin RL, Stoppelman SM, et al. Sex ratios in fetuses and liveborn infants with autosomal aneuploidy. *Am J Med Genet* 1996; 63(3):492-500.
- Freeman S, Grantham M, Hassold T, et al. Cytogenetic and molecular studies of spontaneous human abortions. *Am J Hum Genet* 1996; 49(suppl):916A(abstr).
- Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; (2):142-5.
- Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: An update and review for the primary physician. *Clin Pediatr* 1991; 30:233.
- Tolmie JL. Down syndrome and other autosomal trisomies. En: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. *Emery and Rimoin's Principles and practice of medical genetics*. 3rd ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 1996. Págs. 925-71.
- Antonfarakis SE, Peterson MB, McInnis MG, et al. The meiotic stage of non disjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992; 5:1411-6.
- Brown AS, Feingold E, Broman KW, Sherman SL. Genome-wide variation in recombination in female meiosis: a risk factor for non-disjunction of chromosome 21. *Hum Molec Genet* 2000; 9:515-523.
- Antonarakis SE and the Down Syndrome Collaborative Group. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphism. *N Engl J Med* 1991; 324:872-6.
- Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG, et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: Determination using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992; 50:544-550.
- Uchida JA, Freeman VCP. Trisomy 21 Down syndrome. Parental mosaicism. *Hum Genet* 1985; 70:246.
- Harris DJ, Begleiter ML, Chamberlin J, et al. Parental trisomy 21 mosaicism. *Am J Hum Genet* 1982; 34:125.
- Fishler K, Koch R, Donnell GN: Comparison of mental development in individuals with mosaic with trisomy Down's syndrome. *Pediatrics* 1976; 58:744.
- Kuo W-L, Tenjiu H, Segraves R, et al. Detection of aneuploidy including chromosomes 13, 18, or 21 by fluorescence in situ hybridization (FISH) to interphase and metaphase amniocytes. *Am J Hum Genet* 1991; 49:112.
- Marder E, Dennis J. Medical management of children with Down's syndrome. *Curr Paediatr* 2001; 11:57d63.
- Hall BM. Mongolism: A clinical and cytogenetic study. *Acta Paediatr Suppl* 1964; 154:1-95.
- Källén B, Mastroiacovo P, Robert E, et al. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 65:160-166.
- Chromosomal syndromes: common and/or well-known syndromes. En: Gorlin RJ. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. Nueva York: Oxford University Press; 2001; págs.35-42.
- Annerén G, Tuvemo T, Carlsson-Skwirut C, et al. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development. Department of Genetics and Pathology, Unit of Clinical Genetics, Uppsala University Children's Hospital, Uppsala, Sweden 1999; S-751 85.
- Connolly BH, Morgan SB, Russell FF, et al. A longitudinal study of children with Down syndrome who experienced early intervention programming. *Phys Ther* 1993; 73(3):170-9.
- Hines S, Bennett F. Effectiveness of early intervention for children with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Rev* 1996; 2:96-101.
- Riquelme I, Manzanal B. Factores que influyen en el desarrollo motor de los niños con síndrome de Down. *Rev Med Inter Síndrome Down* 2006; 10(2):18-24.
- Menolascino FJ. Psychiatric aspects of mongolism. *Am J Ment Defic* 1965; 69:653-660.
- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80(3):213-7.
- American Academy of Pediatrics. Committee of genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001; 107:442-9.
- McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, et al. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 113(3):238-41.
- Wren C, Richmond S, Donaldson L. Presentation of congenital heart disease in infancy: implications for routine examination. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80(1):F49-53.
- Geggel R, O'Brien J, Feingold M. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *J Pediatr* 1993; 122:821-3.
- Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Population-based

- study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 80(3):213-7.
35. Committee on Sports Medicine and Fitness. AAP. Atlantoaxial instability in Down syndrome: Subject review (RE9528). *Pediatrics* 1995; 96 (1): 151-4.
  36. Pueschel SM. Should children with Down syndrome be screened for atlantoaxial instability? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(2):123-5.
  37. Cohen WI. Atlantoaxial instability. What's next? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(2):119-22.
  38. Hassmann E, Skotnicka B, Midro AT, Musiatowicz M. Distorsion products otoacoustic emissions in diagnosis of hearing in Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998; 45(3):199-206.
  39. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 61(3):199-205.
  40. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40(1):1-19.
  41. Vargas M, Morell J, González C, Melero J. Avances en la patogenia y en el diagnóstico inmunológico de la enfermedad celíaca. Protocolos diagnósticos en atención primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2004; 6:443-62.
  42. Stewart B. The prevalence of unrecognised thyroid dysfunction in school-age children with Down's syndrome in Oxfordshire. En: *Medical Issues in Down's syndrome*. Proceedings of a medical conference. Londres: Down's Syndrome Association; 1994. 43d50.
  43. Noble SE, Leyland K, Findlay CA, et al. School-based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch Dis Child* 2000; 82:27d31.
  44. Luke A, Sutton M, Schoeller DA, Roizen NJ. Nutrient intake and obesity in prepubescent children with Down syndrome. *J Am Diet Assoc* 1996; 96(12):1262-7.
  45. Barradas C, Charlton J, MendoCa P, et al. IgG subclasses serum concentrations in a population of children with Down syndrome: Comparative study with siblings and general population. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30(2):57-61.
  46. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002; 359(9311):1019-25.
  47. Frid C, Drott P, Lundell B, et al. Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. *J Intellect Disabil Res* 1999; 43(Pt 3):234-41.