

PERSPECTIVA HISTÓRICA

A lo largo de la historia y de la evolución biológica se han producido muchas *mutaciones de los genes* y *cambios cromosómicos*. Por ello, muchas de las enfermedades genéticas y alteraciones cromosómicas que ahora conocemos, incluyendo el **síndrome de Down**, ocurrieron probablemente en siglos y milenios anteriores.

La constatación antropológica más antigua que se conoce del síndrome de Down tiene su origen, probablemente, en la excavación de un **cráneo sajón**, que se remonta al siglo **VII** que muestra alteraciones de su estructura que suelen aparecer en niños con síndrome de Down.

Algunos creen que en el pasado existieron representaciones pictóricas y esculturales de esta afección.

- **Andrea Mantenga**, pintor del siglo **XV**, pintó varios cuadros de la Virgen con el Niño en brazos, representó al Niño con rasgos que sugieren el síndrome en el cuadro "*La Virgen y el Niño*".



- En un *retablo* de **Aquisgrán**, Alemania, alrededor de **1505**, aparece una representación de una persona con los rasgos característicos de este síndrome.
- También se encontró que en el cuadro "*La Adoración de los Pastores*", pintado por el artista flamenco **Jacob Jordanes** en **1618**, se representa a un niño con síndrome de Down; pero la inspección crítica de esta pintura no permite definir el diagnóstico.
- Un cuadro de **Sir Joshua Reynolds**, pintado en **1773** y titulado "*Lady Cockburn y sus hijos*", muestra a un niño con ciertos rasgos faciales que se asemejan a los que generalmente se observan en el síndrome de Down. No obstante, dado que este niño se convirtió más tarde en Sir George Cockburn, almirante de la Flota Inglesa, es muy improbable que este niño presentara síndrome de Down.



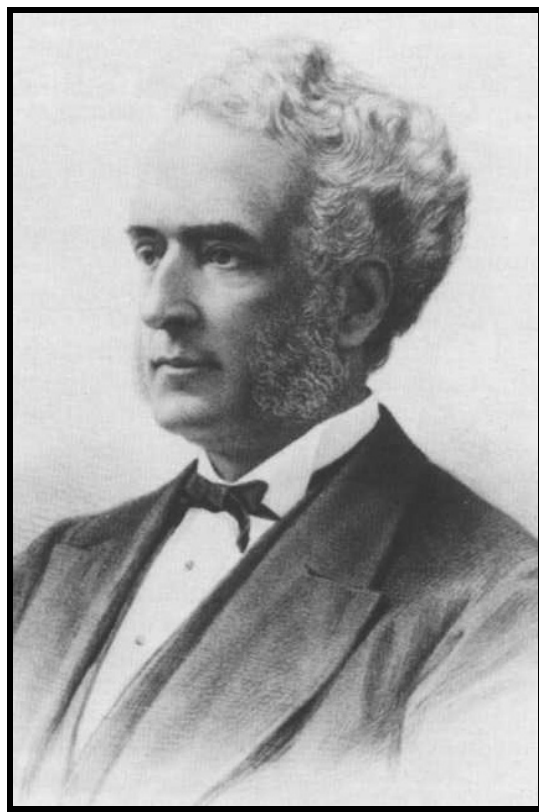
A pesar de las conjeturas históricas, antes del siglo **XIX** no se publicaron **informes** bien documentados sobre personas con síndrome de Down:

- Fue **Juan Esquirol** en **1838** el primero que proporcionó la descripción probable de un niño con síndrome de Down.
- En **1846**, **Eduardo Seguin** describió a un paciente con rasgos que sugerían el síndrome.
- En **1866** **Duncan** observó a una muchacha “con una pequeña cabeza redonda, ojos hinchados, con una gran lengua y que pronunciaba sólo unas pocas palabras”.
- Aquel mismo año, **Dr. John Langdon Down** (1828-1896), un médico inglés describió por primera vez los rasgos del síndrome en un artículo publicado en el London Hospital Reports. Down indicó “el pelo no es negro como el de los mongoles verdaderos, sino de un color oscuro, lacio y escaso. El rostro es aplastado y ancho. Los ojos son oblicuos y la nariz, pequeña. Estos niños tienen un poderoso don de imitación”.

A **Down** hay que atribuirle el mérito de describir algunos de los rasgos clásicos de esta entidad, y, por tanto, de distinguir a estos niños de otros que también presentan retraso mental. La gran contribución de Down consistió en el reconocimiento de las características físicas y su descripción de este estado como una entidad independiente y precisa.

Al igual que muchos otros científicos contemporáneos de la mitad del siglo XIX, Down se vio influido, sin duda, por el libro de Darwin, “El Origen de las Especies”. De acuerdo con la teoría de la evolución de Darwin, Down creyó que la entidad que hoy llamamos síndrome de Down era un retroceso hacia un tipo racial primitivo. Al reconocer un cierto aspecto oriental en los niños afectados, Down también acuñó el término “*mongolismo*” y, de forma poco apropiada, bautizó esa situación con el nombre de “*idiocia mongólica*”.

Down no comprendía la causa de la afección que describió. Su propuesta de que el síndrome de Down era una reversión a un nivel étnico mongólico primitivo pronto fue denegada por su hijo, **Reginal**, también médico.



John Langdon Down

A partir de **1866** no se publicaron más informes sobre el síndrome de Down durante una década.

- En **1876** **Frasier** y **Mitchell** describieron a enfermos con esta entidad, llamándoles “*idiotas de Kalmuck*”. A Frasier y Mitchell hay que agradecerles el primer informe científico sobre el síndrome de Down, aportado en una reunión mantenida en Edimburgo en 1875 cuando Mitchell presentó observaciones sobre 62 personas que tenían síndrome de Down.
- En **1877** **William Ireland** incluyó en su libro “*Idiocy and Imbecility*”, a los enfermos con síndrome de Down como un tipo especial.
- **Shuttleworth** declaró en **1886** que estos niños estaban “sin acabar” y que “su aspecto peculiar era, en realidad, el de una fase de la vida fetal”.

Al final del siglo **XIX** los científicos observaron también una frecuencia mayor de cardiopatías congénitas en personas con síndrome de Down.

- En **1896** **Smith** describió la mano de una persona con síndrome de Down e hizo notar la curvatura del meñique.
- En **1959**, noventa y tres años después de la descripción original de Down, **Léjeune** y sus colegas en París demostraron que el síndrome de Down estaba asociado

con la presencia de un cromosoma extra. La sospecha de que el síndrome de Down tuviera su origen en un trastorno de los cromosomas se tuvo desde muy pronto, pero no se disponía de las técnicas adecuadas para su identificación.

Desde entonces el número de investigaciones ha aumentado extraordinariamente, abarcando desde la histología del cerebro hasta la biología molecular, la descripción de los genes alterados en el cromosoma 21, las características cognitivas de los sujetos, las expectativas de vida y las posibilidades de integración social. Han surgido numerosas asociaciones de padres y se ha producido un cambio en la aceptación de la sociedad ante las personas con síndrome de Down.

DEFINICIÓN DE SÍNDROME

Por encima de sus características individuales, todos los niños y adultos con síndrome de Down tienen rasgos que comparten con los demás que tienen el síndrome. Estas características comunes son lo que distingue al síndrome.

Un **síndrome** es una afección caracterizada por un grupo de rasgos que se dan en conjunto. Si una persona tiene un número de rasgos asociados con un síndrome particular se dice que tiene ese síndrome. Un síndrome congénito, como el síndrome de Down, es aquel que está presente en el momento del nacimiento. Se debe a un desarrollo anormal en el feto.

Hay muchos miles de síndromes congénitos diferentes. Por lo general se denominan según el nombre de la primera persona que los describe. En el caso del síndrome de Down, el Dr. J.L. Down.

A pesar de esto hay que tener en cuenta que **hay más diferencias que similitudes** entre distintos niños con síndrome de Down. Esto no es sólo es verdad por lo que se requiere al aspecto físico, sino también al temperamento y a toda una gama de capacidades. Los niños con síndrome de Down pueden ser fáciles de llevar o muy tozudos. Puede que a algunos les guste la música mientras que a otros no les interese en absoluto. Algunos son enérgicos, otros menos activos. Todos tienen cierto grado de discapacidad intelectual, pero puede tratarse de una discapacidad leve en algunos y más marcada en otros. Los niños y adultos con síndrome de Down varían enormemente en cuanto a aspecto, temperamento y capacidad. Cada uno de ellos es un individuo peculiar.

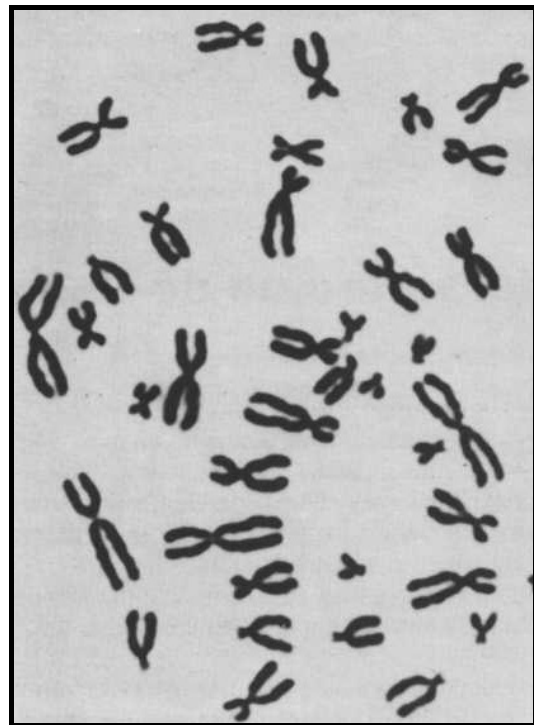
EL ERROR CROMOSÓMICO EN EL SÍNDROME DE DOWN

Los **cromosomas** son estructuras que se encuentran en el interior de la célula y tienen como función precisamente dirigir la vida celular.

Todas las células del organismo humano constan de 46 cromosomas, distribuidos en 23 pares, de los cuales 22 corresponden a los **autosomas** y uno a los **cromosomas sexuales**.

La fórmula cromosómica normal para las hembras es 44/XX y para los varones 44/XY.

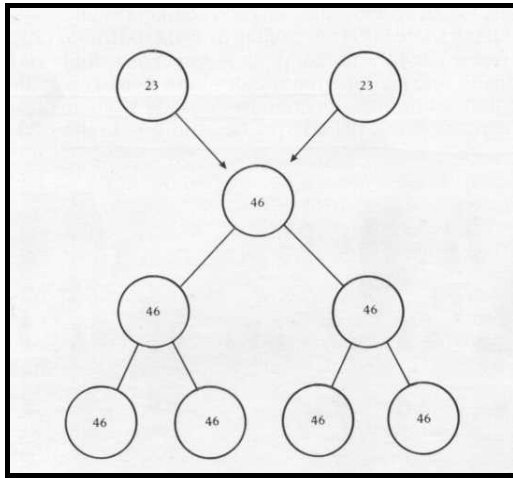
La mitad de los cromosomas de cada individuo proviene del padre y la otra mitad de la madre. Las células embrionarias (espermatozoides y óvulos) sólo tienen la mitad del número de cromosomas que se encuentran en las demás células del cuerpo. De aquí que existan 23 cromosomas en el óvulo y en los espermatozoides. En circunstancias normales, cuando el espermatozoide y el óvulo se unen en el momento de la fecundación, habrá un total de 46 cromosomas en la primera célula, 23 procedentes del padre y 23 procedentes de la madre. De su repetida división surgirán todas las demás células del organismo, cada una de las cuales tendrá a su vez 46 cromosomas.



cromosomas humanos

El proceso de crecimiento normal consiste en la *división celular*, por la cual cada célula se reproduce a sí misma. Este proceso recibe el nombre de **mitosis**. A este nivel pueden aparecer problemas que tienen como resultado el **mosaicismo**, son relativamente raros. Con diferencia, la norma más común del síndrome de

Down es la trisomía 21, resultado de un error genético que tiene lugar muy pronto en el proceso reproductor.



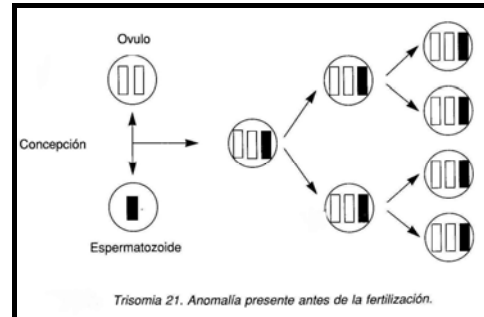
46 cromosomas en cada célula

La formación de las células sexuales, óvulos y espermatozoides, no sigue el modelo de duplicación de la mitosis. El óvulo y el espermatozoide se denominan *gametos*, y cada uno de ellos contiene 23 cromosomas.

La división de las células germinales de la madre y del padre, para formar óvulos y espermatozoides que tengan sólo un miembro de cada par recibe el nombre de **meiosis**, y es un proceso complejo. Cuando el óvulo y el espermatozoide se juntan, se combinan para formar la nueva célula con 46 cromosomas, que se reproducirá hasta formar el niño. Durante este proceso meiótico es cuando ocurren la mayoría de los problemas que dan lugar al síndrome de Down.

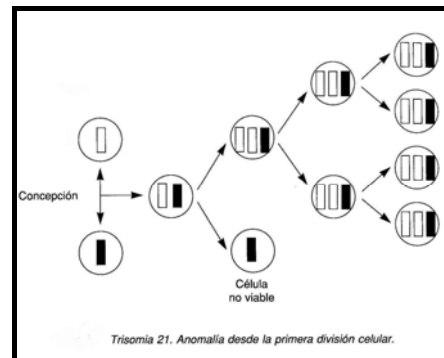
Si una célula embrionaria, óvulo o espermatozoide, tiene un **cromosoma adicional** (24 cromosomas) y la otra célula embrionaria tiene 23 cromosomas, esto originará en el momento de la concepción una nueva célula de **47 cromosomas**. Y si el cromosoma extra es un cromosoma **número 21** el individuo nacerá con el **síndrome de Down**. La célula original que tiene 47 cromosomas

comienza a dividirse hasta convertirse en dos copias exactas de sí misma, de forma que cada célula hija tiene un juego idéntico de 47 cromosomas. El proceso de división continúa de esta forma.



antes de la fertilización

La *división defectuosa* de las células puede ocurrir en uno de estos tres lugares: en el espermatozoide, en el óvulo o durante la **primera división celular** después de la fertilización, siendo esta última posibilidad la menos corriente.

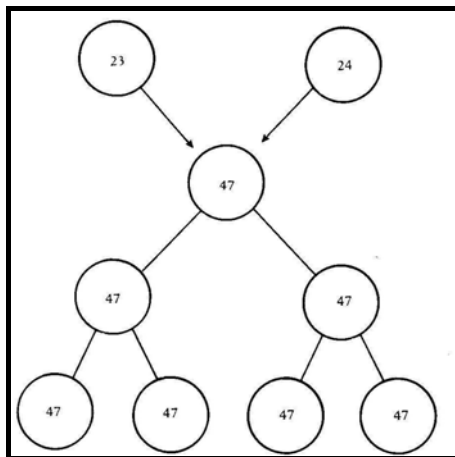


después de la fertilización

Este cromosoma adicional, debido a los genes que contiene, hace que se forme en la célula una cantidad excesiva de ciertas proteínas. Esto perturba el crecimiento normal en el cuerpo del feto. En la actualidad no se sabe cuáles son las proteínas particulares implicadas en este proceso y cómo actúan.

A medida que el feto se desarrolla, las células del cuerpo no se dividen tan rápidamente como lo hacen en condiciones normales, y esto da como resultado un número más reducido de

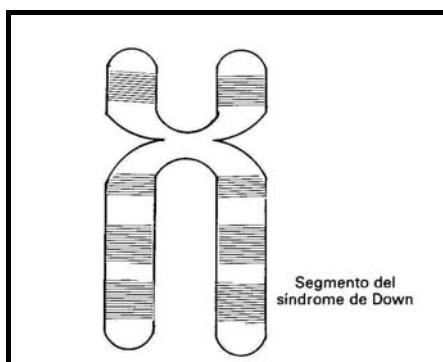
células corporales, y, por lo tanto, un bebé más pequeño.



47 cromosomas en cada célula

Además, la migración de células que se produce en la formación de las diferentes partes del cuerpo se ve perturbada, especialmente en el cerebro. Cuando nace el individuo con síndrome de Down, todas estas diferencias ya están presentes, el bebé, con una dotación menor de células cerebrales y una formación cerebral diferente aprenderá con mayor lentitud.

Se sabe ahora que no es necesario que esté presente un **cromosoma 21** adicional para causar el síndrome de Down. Todo lo que se necesita es la presencia de *una cantidad extra* de una pequeña porción crítica del cromosoma. El resto del cromosoma 21, aunque por lo general también está presente en exceso, no parece desempeñar papel alguno en la producción del síndrome.



La **presencia de tres cromosomas en el par 21**, y por tanto el exceso de material genético va a tener *dos consecuencias* fundamentales:

- ❖ Se rompe esa armonía y equilibrio necesarios para la correcta construcción del organismo.
- ❖ Existe la posibilidad de que se formen sustancias en exceso que a larga pueden ser perjudiciales para el normal funcionamiento del organismo.

La intensidad de las alteraciones resultantes (desde la afectación del cerebro hasta la afectación cardíaca) va a depender de las interrelaciones que se establecen entre los genes del cromosoma 21 y el resto de los genes del organismo, pues una de las funciones básicas de los genes es regular el funcionamiento de otros genes. Es también importante señalar que el grado de afectación en el desarrollo de un órgano concreto no guarda relación con la afectación de otro órgano distinto, así un niño puede tener afectado el cerebro y el corazón por su parte estar perfectamente sano.

Actualmente se sabe que el **cromosoma 21** representa el 1,5 por 100 del genoma humano y codifica 1.500 genes de los 100.000 calculados para todo el genoma.

Los **genes** de los cromosomas cumplen dos funciones muy importantes: dirigir la producción de proteínas y regular la actividad de otros genes. Asimismo las proteínas tienen funciones esenciales que se pueden resumir en cuatro: estructurales, reguladoras, receptoras y enzimáticas.

◇ TRISOMÍA 21**FRECUENCIA**

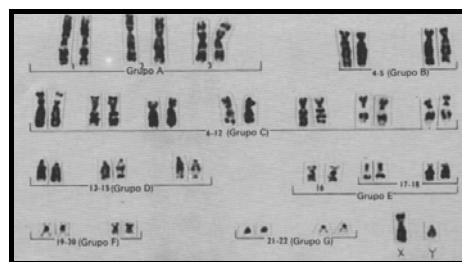
El síndrome de Down es uno de los síndromes congénitos *más frecuentes*.

Es el trastorno cromosómico de mayor preponderancia, constituye la primera causa de discapacidad intelectual.

Se produce aproximadamente en **1 de cada 700** nacimientos y en todos los grupos étnicos.

Calculándose que nacen 150.000 niños al año en todo el mundo. Constituye la primera causa de discapacidad intelectual. El síndrome de Down ha sido además la primera cromosopatía descubierta, es la trisomía autónómica más frecuente y ha sido punto de partida de numerosas investigaciones citogenéticas.

Cuando se forman los *óvulos* y los *espermatozoides*, lo hacen a partir de células originarias en las que, al dividirse, sus **46 cromosomas** se separan; **23** van a una célula y sus correspondientes parejas se van a otra; por eso cada una tiene 23 cromosomas. Pero a veces ocurre que esta división y separación de las parejas de cromosomas no se realizan correctamente; es decir, una de las parejas de cromosomas (en nuestro caso la pareja 21) no se separa sino que los dos cromosomas 21 permanecen unidos y se quedan en una de las células (óvulo o espermatozoide) divididas. Ha ocurrido lo que se llama **“no-disyunción”**. Con lo cual esa célula tiene ya 24 cromosomas, dos de ellos de pareja 21; al unirse con la otra célula germinal normal que aporta 23 cromosomas, la nueva célula resultante de la fusión *en el momento de la concepción* tendrá **47 cromosomas**.



cromosoma de un hombre normal

DIFERENTES TIPOS DE SÍNDROME DE DOWN

Todos los niños con síndrome de Down tienen la *porción crítica* extra del **cromosoma 21** en sus células. Pero la cantidad en que está presente ese cromosoma 21 y la forma en que se produce el error puede adoptar una de tres formas distintas.

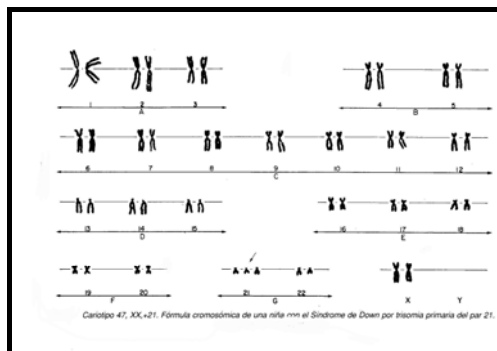
Es importante distinguir entre estas diferentes formas, ya que la oportunidad de que los padres tengan otro niño con el síndrome depende de la forma que esté presente en el niño. Las tres formas son la trisomía 21, la traslocación y el mosaiquismo.

Si no se separan correctamente todos los pares cromosómicos, resultará una célula cromosómicamente anormal. Es lo que se llama **no disyunción cromosómica** en la *meiosis*, y tiene lugar con más frecuencia en las mujeres a partir de los 35 años.

Durante el proceso de la formación de un óvulo o del esperma, los dos cromosomas 21 de la célula original se colocan uno junto al otro antes de la división celular. En lugar de que cada cromosoma se mueva en una dirección opuesta para llegar a formar parte de una de las dos células nuevas, ambos se mueven juntos. Las nuevas células así

formadas constan de una célula con ambos cromosomas 21, y la otra sin ningún cromosoma 21. Esta última no puede sobrevivir y pronto se desintegra.

La gran mayoría de los niños con síndrome de Down (**95%**) tiene un cromosoma 21 extra entero en cada una de las células de su cuerpo. Esto se denomina **trisomía 21**. Consiste en la existencia de 47 cromosomas, siendo el número normal de cromosomas humanos 46.



cariotipo de una niña con SD

En la actualidad no comprendemos por qué se produce la no disyunción. Es poco probable que sea causada por un solo factor. Numerosos factores deben actuar juntos para que se produzca la no disyunción. Al parecer el factor más significativo es la edad de la madre, sin olvidar que éste es sólo uno de los muchos factores, la mayoría de los cuales no se conocen en la actualidad.

La no disyunción no siempre tiene su origen en la madre como se creyó en otra época. Aproximadamente en el 30% de los casos el cromosoma extra proviene del espermatozoide. Si bien está claro que la edad materna es un factor significativo como causante de la trisomía 21, el papel de la edad del padre está menos claro.

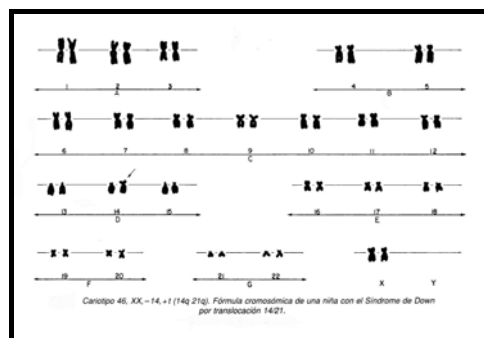
Por qué es importante la **edad de la madre** y no la del padre. Cuando nace una niña, todos los óvulos que produzcan sus ovarios a lo largo de su vida ya están presentes en una forma inmadura. Entonces permanecen en un estado de

latencia hasta el ciclo determinado en que se libere ese óvulo. Esto significa que permanecen en esa forma incompleta durante unos 20 a 40 años. No es sorprendente que se produzcan errores en un proceso que se extiende a lo largo de un período tan prolongado. Cuanto mayor sea la edad de la mujer, tanto mayor será el período de tiempo y, por tanto, la oportunidad de que se produzca este error.

En cambio, la formación del espermatozoide no comienza hasta que el hombre llega a la pubertad. El espermatozoide no permanece en una etapa durante mucho tiempo y por tanto es menos probable que se produzca este error particular que da lugar a la trisomía 21.

◇ TRASLOCACIÓN

El número total de **cromosomas** de las células asciende a **46**, en este caso, el cromosoma número **21 extra va unido** a otro cromosoma, por lo que existe de nuevo un total de tres cromosomas número 21 en cada célula. La diferencia en este caso estriba en que el tercer cromosoma número 21 no está “libre”, sino unido o translocado a otro cromosoma, generalmente un número 14, un 21 o un 22.



niña SD translocación

Estas personas, por tanto, presentan 2 cromosomas del par 21 completos más un trozo más o menos grande de un tercer cromosoma 21 que generalmente

se encuentra pegado o adherido a otro cromosoma de otro par (el 14, el 22 o algún otro).

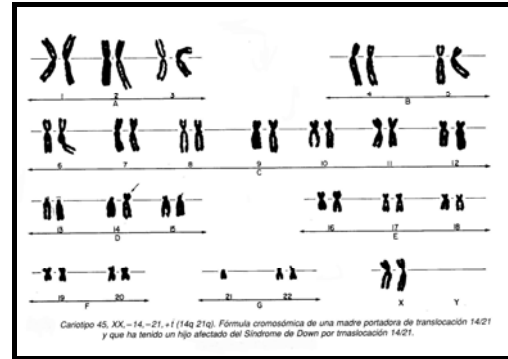
Se debe a que el padre o la madre poseen en las células de su organismo, en lugar de dos cromosomas 21 completos que es lo normal, un cromosoma 21 completo más un trozo de otro cromosoma 21 que se desprendió y se adosó a otro cromosoma (por ejemplo 14). Cuando se forman sus óvulos o sus espermatozoides, la pareja 14 se separa; el cromosoma 14 entero irá a la célula, el cromosoma “mixto” (14 + trozo 21) irá a otra, y el 21 que no tenía pareja irá a una de las dos. De este modo, a algún óvulo o espermatozoide le tocará el tener un cromosoma 14 + trozo de 21, y otro 21 completo, con lo cual ya tiene dos elementos 21.

En aproximadamente el 4% de los casos, el síndrome de Down se debe a la presencia de una parte extra más que a la totalidad del cromosoma 21. Esto ocurre cuando las pequeñas porciones de la parte superior del cromosoma 21 y otro cromosoma se separan, y las dos porciones restantes se unen entre sí por sus extremos opuestos. Este proceso en el que un cromosoma se adhiere a otro se denomina “**traslocación**”; todavía no sabemos por qué se producen las traslocaciones, pero sí sabemos que, a diferencia de lo que sucede en el caso de la no disyunción, la edad de los padres no es un factor determinante.

Los niños con síndrome de Down de traslocación no se diferencian de los niños con trisomía 21 en cuanto al grado de afección. El hecho de que los niños con traslocación no tengan la parte superior extra del cromosoma no significa ninguna diferencia porque ésta no es una parte genéticamente importante.

La **traslocación** trisómica puede presentarse de forma **esporádica**, es

decir, sin evidencia de la existencia de un cromosoma por translocación en los padres o hermanos o puede ser **hereditaria**, en cuyo caso uno de los progenitores es portador de la translocación.



mujer portadora

El portador sano de una translocación tiene 45 cromosomas y se considera equilibrado, ya que todo el complemento normal de cromosomas está representado. El cromosoma afecto de translocación en el portador puede haber sido heredado de un progenitor portador o ser esporádico.

La tendencia de un portador de translocación a tener hijos afectados de síndrome de Down es independiente de la edad, lo cual explica que estos casos predominen en madres jóvenes.

Se cree que la mitad de los casos de síndrome de Down por translocación son hereditarios y la otra mitad esporádicos. En los casos hereditarios la madre suele ser la portadora, mientras que el padre sólo lo es ocasionalmente. De un portador de translocación pueden nacer tres tipos de hijos:

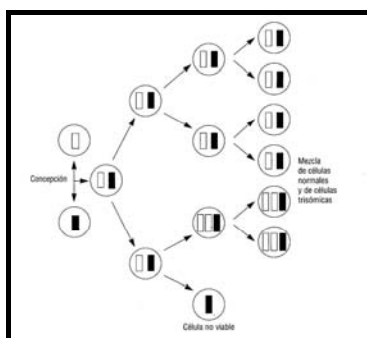
- Individuos normales tanto en sus cromosomas como en sus características morfológicas (fenotipo).
- Individuos portadores de una translocación con fenotipo normal.
- Individuos afectados de síndrome de Down por translocación.

◇ MOSAICISMO

En alrededor del **1%** de los niños con síndrome de Down hay un cromosoma 21 extra entero en sólo una proporción de sus células corporales. El resto de sus células son normales. Se dice que estos individuos presentan **mosaicismo**, porque las células de su cuerpo son como un mosaico formado por piezas diferentes, algunas normales y otras con el cromosoma extra.

En este caso tanto el óvulo como el espermatozoide constan de un número normal de cromosomas (poseen los **23 cromosomas** normales) y la primera célula que se forma de la fusión de ambos es normal y posee **46 cromosomas**. Pero a lo largo de las primeras divisiones de esa célula y de sus hijas surge en alguna de ellas el fenómeno de la no-disyunción de la pareja de cromosomas 21, de modo que una célula tendrá 47 cromosomas, tres de lo cuales serán del par 21. A partir de ahí, todos los millones de células que deriven de esa célula anómala tendrán 47 cromosomas, mientras que los demás millones de células que deriven de las células normales tendrán 46, serán también normales.

Dependiendo de cuándo haya aparecido la no-disyunción en el curso de divisiones sucesivas, así será el porcentaje final de células trisómicas y normales que el individuo posea. Cuanto mas inicialmente aparezca la anomalía, mayor será el porcentaje de trisómicas y viceversa. Si las trisómicas están en escasa proporción, la afectación patológica resultante será menos intensa.



división en mosaicismo

Cualquiera que sea el tipo, *trisomía 21*, *tranlocación* o *mosaicismo*, siempre es el **cromosoma 21** el responsable de los rasgos físicos característicos y del rendimiento intelectual limitado que se observa en la gran mayoría de niños con síndrome de Down. Sin embargo, no se sabe de qué forma los genes de este cromosoma extra alteran el desarrollo del feto hasta provocar esas características físicas y el efecto nocivo sobre la función cerebral.

Conviene realizar una **prueba cromosómica** en todos los niños con síndrome de Down para detectar a los que tienen traslocación porque, en aproximadamente una tercera parte de estos niños, se descubrirá que alguien es “*portador*” del síndrome de Down, queremos decir que aunque esa persona no tenga trazos del síndrome, tiene una posibilidad mayor que lo habitual de tener un hijo con ese síndrome. Un portador de traslocación es normal porque tiene los 23 pares habituales de cromosomas. La única diferencia es que uno de los cromosomas 21 aparece adherido a uno de los otros cromosomas. Esto no produce ningún problema personal al portador, pero cuando llega el momento de producir un óvulo o un espermatozoide, se hace más difícil tener el número de cromosomas regularmente, debido a los dos que están unidos.

CRECIMIENTO

Y

DESARROLLO

Las personas con síndrome de Down **evolucionan** y **aprenden** a lo largo de toda su vida, pero lo hacen con un ritmo más lento que los demás niños.

A menudo se suelen decir dos cosas sobre la conducta de los niños y adultos con síndrome de Down. Una es que son personas *plácidas*, fáciles de

manejar. La otra es que tienen una voluntad muy *férrea* y son difíciles de controlar. La coexistencia de puntos de vista tan conflictivos refleja la auténtica realidad sobre la conducta de las personas con síndrome de Down: presentan *grandes variaciones* de una persona a otra. Algunas son personas tranquilas, otras son muy tozudas, y el temperamento de otras muchas está comprendido en algún punto entre estos dos extremos.

La mayoría de los niños con síndrome de Down nace sin daños cardíacos, y serán niños activos y vigorosos que tengan *pocos problemas de salud*. La noción de que todos los niños con síndrome de Down son frágiles y pueden tener infecciones repetidas a lo largo de la vida, es totalmente falsa. Cuando enferman, por lo general sufren enfermedades normales de la infancia sin relación alguna con el síndrome.

Sin embargo, hay dolencias que son más comunes en los niños que padecen el síndrome.

El *aspecto físico* y las *funciones* de todo ser humano vienen primordialmente determinados por los **genes**. De la misma manera, las características físicas de los niños con síndrome de Down están configuradas bajo la influencia de su material genético. Dado que los hijos heredan los genes de su padre y de su madre, de alguna forma se parecerán a ellos en aspectos como la complexión corporal, el color de los ojos y el cabello. Sin embargo, a causa del material genético adicional que aporta su cromosoma 21 extra, los niños con síndrome de Down también tienen rasgos corporales que les hacen parecer distintos de sus padres, hermanos. Puesto que este cromosoma 21 extra se encuentra en las células de todo niño con síndrome de Down, influye en la conformación corporal de todos esos niños de una manera similar. De ahí que los niños con síndrome de Down tengan muchos

rasgos físicos comunes y que de alguna forma se parezcan unos a otros.

Los genes procedentes del cromosoma número **21 adicional** son los responsables de las *alteraciones del desarrollo* de algunas partes del cuerpo durante las etapas más iniciales de la vida del embrión. Sin embargo, no se sabe cómo ocurren esos cambios o de qué forma interfieren los genes del cromosoma extra sobre las secuencias normales del desarrollo. Además, no podemos explicar la razón por la que unos niños con síndrome de Down muestran ciertas características, o enfermedades, mientras que otros con el cromosoma extra no lo hacen. Por ejemplo, no sabemos por qué el 40% de los niños con el síndrome tienen anomalías cardíacas congénitas, mientras el 60% restante no las presentan. Para responder a estas preguntas queda mucho trabajo.

Los niños con síndrome de Down tienen una **talla corta**, consecutiva a la anomalía cromosómica, que está presente desde el momento del nacimiento. La talla media de estos niños recién nacidos es menor en dos a tres centímetros a la talla media normal. Esta talla corta estará presente a lo largo de la vida, aunque en mayor o menor grado dependiendo de la edad.

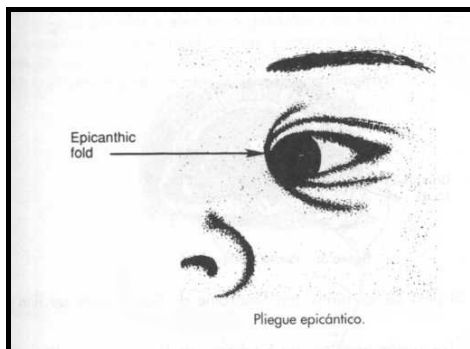
El **peso medio** de los niños recién nacidos es inferior en unos 400 gramos al peso medio normal. Está en relación con una menor velocidad de crecimiento durante el período intrauterino, que a su vez dependería del trastorno cromosómico.

La **cabeza** del niño es algo más pequeña si se la compara con la de los niños anormales. Su parte posterior está ligeramente achatada (braquicefalia) en la mayoría de ellos, lo que da a la cabeza una apariencia redonda. Las zonas blandas del cráneo (fontanelas) son

frecuentemente más amplias y tardan más en cerrarse. En la línea media, donde confluyen los huesos del cráneo (línea de sutura), hay frecuentemente una zona blanda adicional (falsa fontanela). Algunos niños presentan áreas en que falta cabello (alopecia areata) y en raras ocasiones éste está ausente por completo (alopecia totalis).

El **rostro** del bebé con síndrome de Down muestra un contorno un tanto plano, debido principalmente al menor desarrollo de los huesos faciales y a que la nariz es pequeña. Generalmente, el puente nasal está un tanto deprimido. En muchos niños los conductos nasales son estrechos.

Los **ojos** suelen tener una forma normal. Los párpados son estrechos y ligeramente rasgados. En muchos bebés puede verse un pliegue de piel (pliegue epicántico) en los ángulos interiores de los ojos. La periferia del iris presenta a menudo unas manchitas blancas (manchas de Brushfield).



Las **orejas** son a veces pequeñas y su borde superior (hélix) se encuentra con frecuencia plegado. La estructura de la oreja se encuentra algunas veces alterada. Los conductos auditivos son estrechos.

La **boca** del niño es pequeña. Algunos mantienen la boca abierta y la lengua puede sobresalir ligeramente. A medida que el niño crece, la lengua puede irse arrugando.

Durante el invierno los labios suelen agrietarse. El techo de la boca (paladar) es más estrecho que el de un niño “normal”. Por lo general suele retrasarse la aparición de los dientes del niño. A veces faltan uno o más dientes, y algunos pueden tener una forma algo distinta.

Las **mandíbulas** son pequeñas, lo que a veces hace que los dientes permanentes se superpongan. Se observa que la caída de dientes en estos niños es menos frecuente que en los niños “normales”.

El **cuello** puede parecer más ancho y fuerte. En el recién nacido se observan a menudo pliegues epiteliales blandos a ambos lados de la cara posterior del cuello, que se hacen menos prominentes o pueden desaparecer a medida que el niño crece.

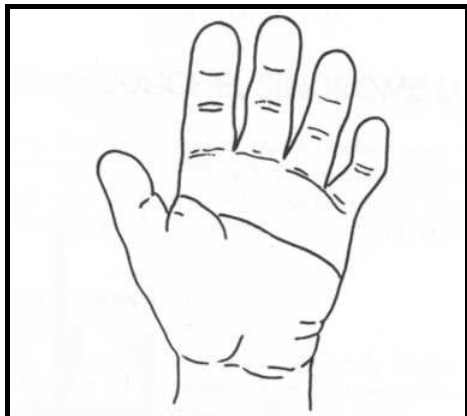
En algunas ocasiones el **pecho** tiene una forma peculiar; el niño puede presentar un esternón con depresión (pecho en embudo) o el esternón puede sobresalir (pecho en quilla). En el niño con dilatación de corazón debida a una anomalía congénita, el pecho puede aparecer más lleno en el lado del corazón.

Alrededor del **40%** de los niños con síndrome de Down presentan **anomalías en el corazón**.

Los **pulmones** no suelen ser anormales. Sólo unos pocos bebés pueden tener pulmones subdesarrollados (hipoplásicos). Algunos niños, sobre todo los que tienen una cardiopatía asociada, presentan un aumento de la presión arterial en los vasos pulmonares que, a veces, produce neumonía. Este tipo de infecciones pueden controlarse con un tratamiento médico adecuado.

Las **extremidades** tienen, por lo general, un aspecto normal. En muchos niños con síndrome de Down las manos y los pies tienden a ser pequeños y

regordetes. Los **dedos** pueden ser algo cortos y el meñique está a menudo ligeramente curvado hacia adentro. En cerca del 50% de estos niños puede observarse un solo pliegue a través de la palma de una mano o de ambas. Las huellas dactilares son también distintas de las de los demás niños y han servido, en el pasado, para identificar a niños con el síndrome de Down.



Los **dedos** de los pies suelen ser cortos. La mayoría de ellos presentan una amplia separación entre el primero y segundo dedos, con un pliegue que va entre ellos en la planta del pie. Muchos tienen *pies planos* debido a la laxitud de los tendones. En algunos casos el ortopedista puede aconsejar que el niño lleve un calzado corrector pero en otros no será necesario.

A causa de la laxitud general de los **ligamentos**, el niño tiene una gran *elasticidad*. Ordinariamente, esto no producirá problema alguno, excepto cuando una articulación se salga de su sitio (subluxación o dislocación), como a veces ocurre con la rótula o la cadera. A menudo las dislocaciones requieren corrección quirúrgica.

La **hipotonía muscular** es uno de los síntomas clínicos más significativos en el niño, y va a repercutir en el retraso en las adquisiciones motrices desde el sostén de la cabeza hasta la sedestación, bipedestación y deambulación. Este descenso del tono muscular afecta más a

las extremidades inferiores que a las superiores y mejora con la edad, especialmente a lo largo del primer año de vida. El tratamiento más eficaz es la fisioterapia y los programas de atención temprana.

La **piel** es generalmente suave y puede tener una apariencia moteada durante la infancia y la primera niñez. En invierno la piel suele secarse, y la cara y las manos se agrietan más fácilmente que las de los demás niños. En los niños mayores y en los adultos la piel puede sentirse más áspera.

Las **alteraciones oculares** son relativamente frecuentes en el síndrome de Down.

Los defectos de refracción, tanto la miopía como la hipermetropía, son frecuentes. Se calcula que la miopía afecta al 30-50 por 100 de los niños y la hipermetropía al 20 por 100. El estrabismo se da aproximadamente en el 49 por 100, el nistagmus (movimientos involuntarios del globo ocular) en el 35 por 100, y la oclusión del conducto lagrimal en el 20 por 100.

Es preciso insistir en que no todos los niños con síndrome de Down muestran todas estas características. Algunas de ellas sobresalen más que en unos niños que en otros. Aunque los niños con síndrome de Down pueden ser reconocidos a causa de su parecido físico, no todos parecen iguales.

La mayoría de estas características físicas no repercuten sobre la salud y el desarrollo del niño. Por ejemplo, la curvatura del dedo meñique no limita la función manual, ni la rasgadura de los párpados hace disminuir su visión. Sin embargo, otros defectos como la cardiopatía congénita grave o la obstrucción intestinal son serios y requieren una atención médica inmediata.

FUTUROS EMBARAZOS

Una de las preocupaciones que comparten muchos padres que han tenido un hijo con síndrome de Down es si tendrán otros niños con el síndrome. Los padres también se preguntan si sus otros hijos tendrán más posibilidades de tener a su vez un hijo con esta enfermedad.

En la actualidad, la única manera de prevenir el síndrome de Down es detectar si un embrión o feto tiene un cromosoma 21 extra y, de ser así, interrumpir el embarazo.

Las posibilidades de tener otro hijo con síndrome de Down dependerá de si el hijo tiene la trisomía común 21, una traslocación o mosaicismos.

- si tiene trisomía 21

Es innecesario que los padres hagan examinar sus cromosomas porque no pueden ser portadores de esta forma de síndrome de Down. La trisomía 21 se vuelve más frecuente a medida que la **madre** tiene más **edad**. Al calcular la oportunidad de que esto se produzca una segunda vez, lo primero que hay que examinar es la edad de la madre.

- si tiene una translocación

En el caso del niño que tenga translocación, lo primero que hay que establecer es si uno de los padres es **portador**.

Si, tal como ocurre en la mayoría de los casos, ambos padres tienen cromosomas normales, la probabilidad de que nazca otro hijo con síndrome de Down no es mayor que la oportunidad habitual por la edad de la madre.

Si uno de los padres es portador, es importante establecer cuál de ellos es y si el cromosoma al cual está traslocado el número 21 es o no otro 21.

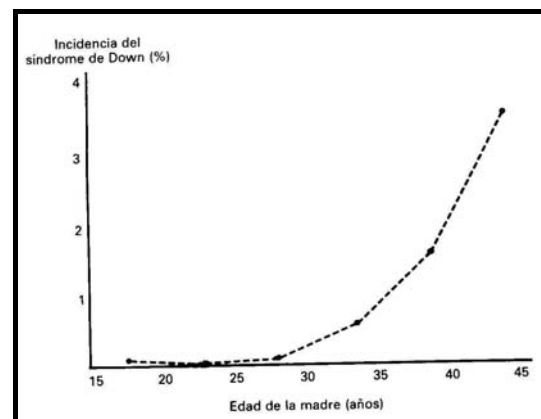
- si tiene mosaicismo

Es probable que las posibilidades de tener más niños con síndrome de Down sean inferiores que si el hijo tuviera una trisomía 21 corriente. El mosaicismo es poco frecuente y no se cuenta con datos para calcular una probabilidad numérica precisa.

EDAD DE LA MADRE

Las posibilidades de que una mujer tenga un hijo con síndrome de Down aumentan con la edad y el momento de la concepción. El aumento es especialmente marcado a partir, aproximadamente, de **35 años**.

En la mayor parte de los países desarrollados, los embarazos en mujeres de más de treinta y cinco años constituyen menos del 10% de todos los embarazos. Por este motivo es por lo que, a pesar del incremento del riesgo individual, las mujeres de más de 35 años dan a luz a sólo una tercera parte de los niños con el síndrome. Por tanto, es erróneo pensar que los niños con síndrome de Down sólo nacen de las mujeres de edad más avanzada. De hecho, las dos terceras partes de todos los niños con el síndrome nacen de madres de menos de 35 años, y el 20% de todos los niños con este síndrome nacen de madres de menos de 25 años.



PRUEBAS DURANTE EL EMBARAZO

Las pruebas para detectar el síndrome de Down en futuros embarazos prevén lo que se denomina “diagnostico prenatal del síndrome de Down”, es decir, la detección del síndrome de Down en el feto.

Las pruebas disponibles para detectar el síndrome de Down durante el embarazo son la amniocentesis y la biopsia de las vellosidades coriónicas.

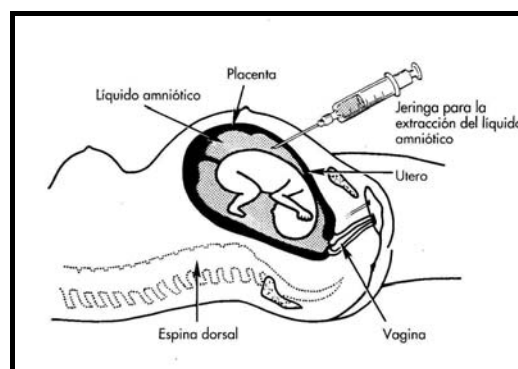
▪ AMNIOCENTESIS

La forma más corriente de diagnóstico prenatal del síndrome de Down es la **amniocentesis**. Se trata de una prueba que se ha venido realizando durante muchos años en todo el mundo. Debido al gasto que implica, los Gobiernos sólo ponen este servicio a disposición de las parejas con una posibilidad relativamente alta de tener un niño con síndrome de Down. Esto se refiere a las madres de edad materna avanzada o en los casos en los que ha nacido un niño con síndrome de Down.

La prueba es simple y se realiza en una clínica con *carácter ambulatorio*. Se efectúa entre la decimosexta y decimoctava semana de embarazo. La mujer embarazada recibirá instrucciones de beber cantidades extra de líquido y de no orinar durante unas cuantas horas antes del procedimiento. Esto se debe a que una vejiga llena permite una buena visualización del útero durante la prueba preliminar del ultrasonido.

La mujer se echa de espaldas y se comienza por hacerle un examen con ultrasonido, con el fin de poder ver la posición del feto y de la placenta. La ecografía se realiza deslizando un instrumento (transductor) lubricado con

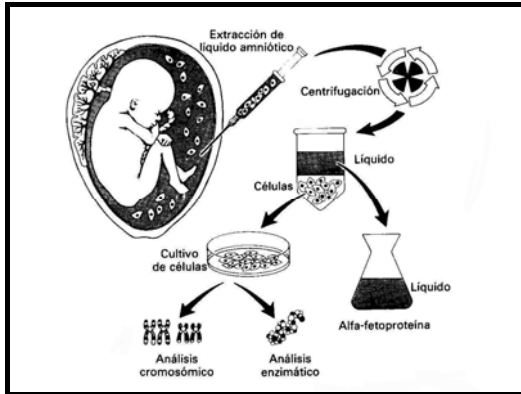
una gelatina sobre la superficie del abdomen. Una vez hecho esto, la mujer puede vaciar la vejiga y el médico insertará una aguja muy delgada a través del frente del abdomen justo por debajo del ombligo. Una vez que la aguja se introduce en el útero, hay que introducirla un poco más hasta que el extremo penetra en el saco de líquido amniótico que rodea al bebé. Se retira una pequeña cantidad de este líquido para realizar la prueba.



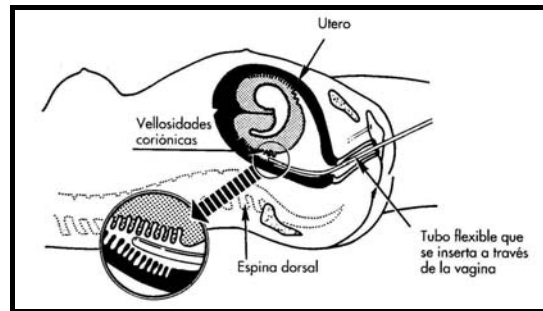
El líquido que ha sido extraído lleva en suspensión células desprendidas de la piel del feto en el curso normal de los acontecimientos. En el laboratorio, estas células epiteliales se colocan en un líquido especial y se mantienen a una temperatura templada para que puedan dividirse y crecer. Cuando se tiene una cantidad suficiente de células éstas pueden ser cosechadas y se extraen y tiñen sus cromosomas. Esto permite que se las pueda ver y contar en el microscopio. El técnico de laboratorio (citogenetista) puede determinar entonces si está presente el síndrome de Down. Parte del líquido amniótico puede enviarse para analizar químicamente una sustancia llamada alfa-fetoproteína que, si está presente en cantidades elevadas, puede sugerir que el feto tiene espina bífida. El resultado de la prueba cromosómica estará listo al cabo de unas dos semanas de realizada la amniocentesis.

La amniocentesis no suele producir problemas. En algunas ocasiones las células no crecen y hay

necesidad de repetir la prueba. La prueba también produce un pequeño incremento en el riesgo de aborto. Si esto sucede después de la amniocentesis, suele ser entre dos y tres semanas después de realizarlo. El riesgo de abortos ocurridos después de la amniocentesis es de aproximadamente 1 de cada 100.



citología. El mismo tiempo se hace una ecografía para poder ver el paso del tubo. El extremo del tubo se utiliza para succionar las vellosidades coriónicas, unas proyecciones pequeñas, parecidas a dedos, de la placenta primitiva. A continuación se extrae el tubo flexible y se envía el tejido fetal al laboratorio. En el laboratorio se cultivan las células de las vellosidades y se extraen y tiñen sus cromosomas para examinarlos después en el microscopio.

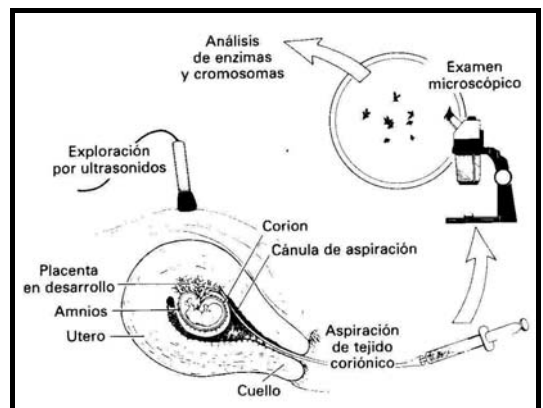


▪ BIOPSIA DE LAS VELLOSIDADES CARIONICAS

Otra posibilidad más reciente que puede reemplazar a la amniocentesis es la **biopsia de las vellosidades cariónicas** (CVB), conocida también como muestreo de las vellosidades cariónicas (CVS). Esta prueba, que empezó a practicarse de manera más extensa en los últimos años, tiene la ventaja de poder realizarse en una etapa más temprana del embarazo. Puede realizarse a partir de las seis semanas a contar de la fecha del último período menstrual, aunque el momento ideal es entre la novena y la undécima semana de embarazo. Se realiza en una clínica ambulatoria y sólo algunos obstetras la efectúan.

Las vellosidades coriónicas están formadas por unas células especiales que se dividen rápidamente y que en su crecimiento dan lugar a la placenta. El crecimiento de estas células en el laboratorio es, pues, sumamente rápido, y es posible tener el resultado cromosómico un día o después del procedimiento. En la práctica, muchos laboratorios cultivan las células más tiempo porque esto permite ver con mayor consistencia detalles de cromosomas individuales. Así, pues, es posible que en muchos centros hagan esperar aproximadamente dos semanas antes de tener los resultados.

Esta prueba consiste en introducir un tubo delgado y muy flexible por la vagina y hacerlo pasar por el extremo inferior del útero. La mujer se tiende de espaldas y el procedimiento no es más molesto que la realización de una



La biopsia de las vellosidades coriónicas es un procedimiento relativamente nuevo y no en todas partes se puede hacer. Representa un riesgo de aborto relativamente más alto que la amniocentesis, se realiza en una etapa anterior del embarazo, cuando el riesgo de un aborto espontáneo también es mayor. La biopsia de las vellosidades coriónicas aumenta el riesgo habitual a las nueve semanas (aproximadamente 2 entre 100) hasta aproximadamente 3 y 4 entre 100.

Al igual que sucede con la amniocentesis, existe siempre una remota posibilidad de que las células se nieguen a crecer y que haya que repetir el tratamiento. Este problema es menor en el caso de la biopsia de las vellosidades coriónicas, ya que el embarazo no ha progresado todavía mucho cuando se realiza y por tanto hay más tiempo para repetir la prueba.