

# Retraso mental y genética

## Síndrome de Down<sup>1</sup>

Hector S. Basile

*Alcmeon*, Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica, Año XVII, Vol. 15, N° 1, septiembre de 2008, págs. 9 a 23.

En Retraso Mental, entre los mecanismos cromosómicos más importantes aparte de la herencia poligenética, se incluyen: la herencia dominante de defectos de un único gen, la herencia recesiva de errores innatos del metabolismo, las aberraciones cromosómicas recesivas y las alteraciones genéticas tempranas del desarrollo (del embrión).

Los avances de la *genética molecular* y los perfeccionamientos de la tecnología citogenética han aumentado la precisión del diagnóstico de diversos síndromes asociados con el retraso mental.

Además, estas variaciones moleculares permiten a los genetistas buscar patrones similares en los padres y otros parientes, lo cual refuerza su capacidad de ofrecer consejo, a partir de la genética, en cuanto a las posibilidades de recurrencia.

### Síndrome de Down

La trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down) es la más común y la mejor descrita.

La frecuencia de aparición del Síndrome oscila alrededor de 1 por cada 1000 nacimientos vivos nacimientos vivos.

En el 90-95% de los casos, aunque los padres tengan cromosomas normales en el par



La trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down) es la más común y la mejor descrita.

21, existe un error en la división celular que es casual.

El síndrome de Down (SD) es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (o una parte del mismo), en vez de los dos habituales (trisomía del par 21), caracterizado por la presencia de un grado variable de retraso mental y unos rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible.

---

<sup>1</sup> Curso Virtual "Psicopatología del Niño, el Adolescente y su Familia" Director Prof. Dr. Héctor S. Basile.

Es la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita y debe su nombre a John Langdon Haydon Down que fue el primero en describir esta alteración genética en 1866, aunque nunca llegó a descubrir las causas que la producían<sup>2</sup>.

En julio de 1958 Jérôme Lejeune<sup>3</sup> descubrió que el síndrome es una alteración en el mencionado par de cromosomas.

Este material genético extra, hace que las personas que lo poseen tengan las características propias del síndrome, pero que también muestren claras diferencias entre ellos, determinadas por la herencia y el ambiente de cada individuo, es decir, su expresión va a ser diferente en cada persona.

No se conocen con exactitud las causas que provocan el exceso cromosómico, aunque se relaciona estadísticamente con una edad materna superior a los 35 años.

Las personas con Síndrome de Down tienen una probabilidad algo superior a la de la población general de padecer algunas patologías, especialmente de corazón, sistema digestivo y sistema endocrino, debido al exceso de proteínas sintetizadas por el cromosoma de más.

Los avances actuales en el descifrado del **genoma humano** están desvelando algunos de los procesos bioquímicos subyacentes al retraso mental, pero en la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado mejorar las capacidades intelectuales de estas personas.

Las terapias de estimulación precoz y el cambio en la mentalidad de la sociedad, por el contrario, sí están suponiendo un cambio cualitativo positivo en sus expectativas vitales.

## Genética

La historia de la investigación sobre el síndrome de Down se encuentra íntimamente entrelazada con la historia de la genética. Era imposible elaborar una hipótesis productiva y racional del síndrome de Down sin disponer de los datos biológicos. Desde que John Langdon Down identificó y describió por primera vez en 1866 el síndrome que ahora lleva su nombre, no fue hasta 1932 cuando Davenport sugirió que las irregularidades cromosómicas podrían originar ciertas formas de discapacidad intelectual, entre ellas el síndrome de Down. Sólo en 1956, las técnicas disponibles permitieron establecer con carácter definitivo que el número normal de cromosomas humanos es 46, y un año más tarde Jérôme Lejeune descubrió que en el síndrome de Down existía un cromosoma extra perteneciente a la pareja de cromosomas 21 (HSA21). Su hallazgo fue confirmado ese mismo año por Jacobs. Poco después se describieron los primeros casos de translocación y de mosaicismo.

En 1970 Caspersson postuló que el material genético que, cuando está triplicado, provoca la aparición fenotípica propia del síndrome de Down se encuentra concentrado en la porción distal del brazo largo del cromosoma 21. A

2 Down, J.H.L. (1886). Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital. Clinical Lectures and Reports, 3: 259-262.

3 Jérôme Lejeune (1926-1994) en 1958 con sólo 33 años, descubrió la causa del síndrome de Down, que le convirtió en uno de los padres de la genética moderna. En 1962, fue designado como experto en genética humana en la Organización Mundial de la Salud (OMS) y dos años después fue nombrado director del Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Francia y ocupó la primera cátedra de Genética Fundamental en la Facultad de Medicina de la Sorbona.

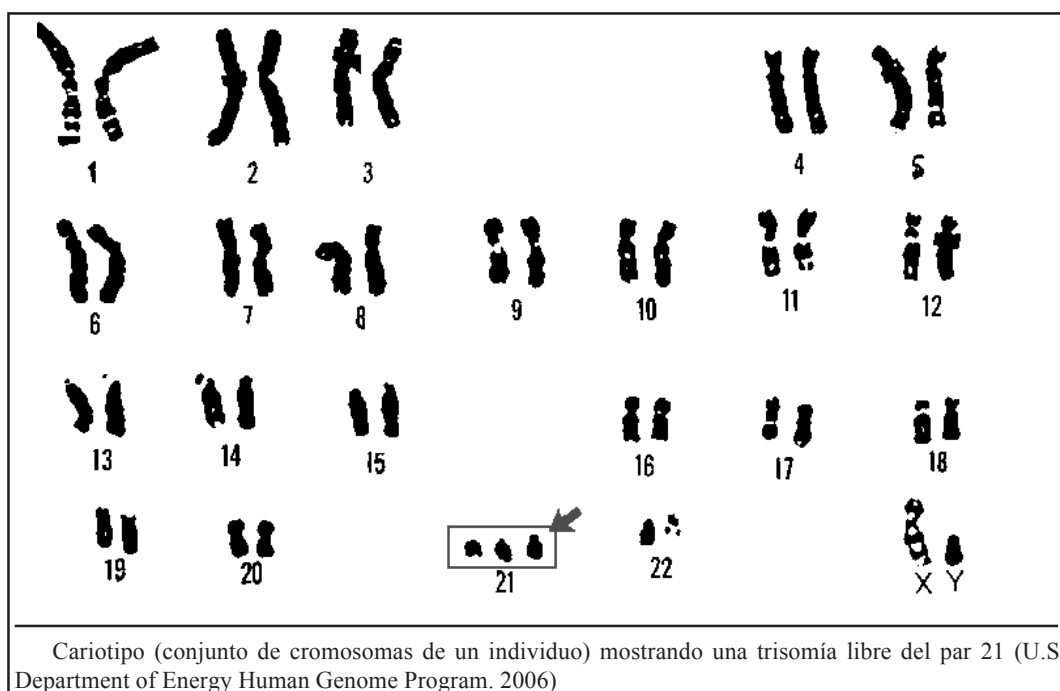
partir del análisis de varios casos de trisomía 21 con translocación se fue definiendo lo que se ha dado en llamar "región crítica" del síndrome de Down. Esta noción, mantenida durante varios años, está siendo criticada por cuanto rasgos fenotípicos característicos del síndrome de Down parecen no corresponder a esa región y estar relacionados con otros segmentos más proximales del cromosoma 21<sup>4</sup>.

Las células del ser humano poseen cada una en su núcleo 23 pares de cromosomas. Cada progenitor aporta a su descendencia la mitad de la información genética, en forma de un cromosoma de cada par. 22 de esos pares se denominan autosomas y el último corresponde a los cromosomas sexuales (X o Y).

Tradicionalmente los pares de cromosomas se describen y nombran en función de su tamaño, del par 1 al 22 (de mayor a menor), más el par de cromosomas sexuales antes mencionado.

El cromosoma 21 es el más pequeño, en realidad, por lo que debería ocupar el lugar 22, pero un error en la convención de del año 1960, que asignó el síndrome de Down al par 21 ha perdurado hasta nuestros días, manteniéndose por razones prácticas esta nomenclatura.

El cromosoma 21 contiene aproximadamente el 1% de la información genética de un individuo en algo más de 400 genes, aunque hoy en día sólo se conoce con precisión la función de unos pocos.



4 Patterson David, Costa Alberto C.S.. Down syndrome and genetics - a case of linked histories. *Nature Reviews / Genetics* 6: 137-147, 2005.

### Trisomía libre

El síndrome de Down se produce por la aparición de un cromosoma más en el par 21 original (tres cromosomas: "trisomía" del par 21) en las células del organismo.

La nomenclatura científica para ese exceso cromosómico es 47, XX,+21 o 47, XY,+21; según se trate de una mujer o de un varón, respectivamente.

La mayor parte de las personas con este síndrome (95%), deben el exceso cromosómico a un error durante la primera división meiótica llamándose a esta variante, "trisomía libre" o regular.

El error se debe en este caso a una disyunción incompleta del material genético de uno de los progenitores.

En la formación habitual de los gametos el par de cromosomas se separa, de modo que cada progenitor sólo transmite la información de uno de los cromosomas de cada par. Cuando no se produce la disyunción se transmiten ambos cromosomas.

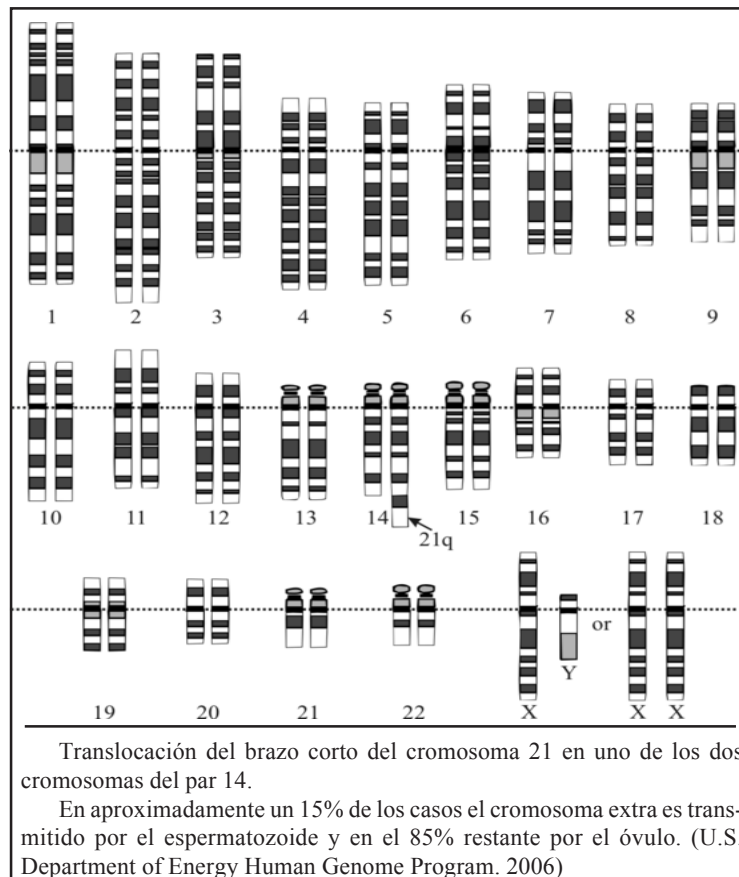
No se conocen con exactitud las causas que originan la disyunción errónea.

Como en otros procesos similares se han propuesto hipótesis multifactoriales (exposición ambiental, envejecimiento celular...) sin que se haya conseguido establecer ninguna relación directa entre ningún agente causante y la aparición de la trisomía.

El único factor que presenta una asociación estadística estable con el síndrome es la edad materna, lo que parece apoyar las teorías que hacen hincapié en el deterioro del material genético con el paso del tiempo.

### Translocación

Después de la trisomía libre, la causa más frecuente de aparición del exceso de material genético es la translocación. En esta variante el cromosoma 21 extra (o un fragmento del mismo) se encuentra "pegado" a otro cromosoma (frecuentemente a uno de los dos cromosomas del par 14), por lo cual el recuento genético arroja una cifra de 46 cromosomas en cada célula.



En este caso no existe un problema con la disyunción cromosómica, pero uno de ellos porta un fragmento "extra" con los genes del cromosoma "translocado". A efectos de información genética sigue tratándose de una trisomía 21 ya que se duplica la dotación genética de ese cromosoma.

La frecuencia de esta variante es aproximadamente de un 3% de todos los SD y su importancia estriba en la necesidad de hacer un estudio genético a los proge-nitores para comprobar si uno de ellos era portador sin saberlo de la translocación, o si ésta se produjo por primera vez en el embrión. (Existen portadores "sanos" de translocaciones, en los que se cuentan 45 cromosomas, estando uno de ellos translocado, o pegado, a otro).

### **Mosaicismo**

La forma menos frecuente de trisomía 21 es la denominada "mosaico" (en torno al 2% de los casos).

Esta mutación se produce tras la concepción, por lo que la trisomía no está presente en todas las células del individuo con SD, sino sólo en aquellas cuya estirpe procede de la primera célula mutada.

El porcentaje de células afectadas puede abarcar desde unas pocas a casi todas, según el momento en que se haya producido la segregación anómala de los cromosomas homólogos.

### **Neurobiología**

#### **Expresión del exceso de material genético**

La presencia de una dosis extra de gen provoca un desequilibrio en la regulación y coordinación de las funciones de los genes, y de la interacción genes que intervienen en el desarrollo del cerebro: tanto en la

neuromorfogénesis como en las cascadas neurogénicas, con las consiguientes alteraciones en los patrones funcionales de las neuronas y en sus procesos de señalización que son elemento esencial de la transmisión interneuronal. Es ahí donde se basa la aparición de la discapacidad intelectual.

Las alteraciones estructurales en el cerebro fetal del síndrome de Down son poco apreciables macroscópicamente. Pero existen sutiles cambios funcionales que van a limitar la respuesta explosiva del desarrollo que aparece normalmente en los primeros meses y años del desarrollo del niño.

La potencialidad de respuesta a los estímulos está limitada, y ello repercute en la conformación de las prolongaciones, en la creación de redes interneuronales, en el establecimiento de sinapsis que permitan la rápida y eficaz comunicación y señalización interneuronal.

Los pacientes con trisomía del cromosoma 21 tienen patología neuroquímica, incluyendo la pérdida importante de acetilcolina (núcleo basal) y de neuro-nas de somatostatina (córtex cerebral), así como la pérdida de vías serotoninérgicas y noradrenérgicas.

Los pacientes con síndrome de Down muestran cambios neuropatológicos progresivos similares a los de la enfermedad de Alzheimer, incluyendo lesiones neurofibrilares y placas neuríticas, que se observan en el 100% de los individuos con síndrome de Down que sobreviven más allá de los 30 años.

El cromosoma 21 contiene el gen para la betaamiloide, la proteína cerebral que se acumula en las placas neuríticas de los pacientes con síndrome de Down o la enfermedad de Alzheimer. El metabolismo de la glucosa cerebral puede disminuir con la edad.

La expresión bioquímica del síndrome consiste en el aumento de diferentes enzimas.

Una de las más conocidas e importantes es la Superóxido dismutasa (codificada por el gen SOD-1), que cataliza el paso del anión superóxido hacia peróxido de hidrógeno.

En condiciones normales esto contribuye al sistema de defensa antioxidante del organismo, pero su exceso determina la acumulación de  $H_2O_2$ , lo que puede provocar peroxidación de lípidos y proteínas y dañar el ADN.

Otros genes implicados en la aparición de trastornos asociados<sup>5</sup> al SD son:

- COL6A1: su expresión incrementada se relaciona con defectos cardíacos
- ETS2: su expresión incrementada puede ser causa de alteraciones músculo esqueléticas
- CAF1A: la presencia incrementada de este gen puede interferir en la síntesis de ADN
- Cystathione Beta Synthase (CBS): su exceso puede causar alteraciones metabólicas y de los procesos de reparación del ADN
- DYRK: en el exceso de proteínas codificadas por este gen parece estar el origen del retraso mental
- CRYA1: su sobreexpresión puede originar cataratas
- GART: la expresión aumentada de este gen puede alterar los procesos de síntesis y reparación del ADN
- IFNAR: es un gen relacionado con la síntesis de Interferón, por lo que su exceso puede provocar alteraciones en el sistema inmunitario.

## Historia y Arte en el Síndrome de Down

El dato elemento más antiguo del que se tiene noticia sobre el síndrome de Down es el hallazgo de un cráneo sajón del siglo VII, en el que se describieron anomalías estructurales compatibles con un varón con dicho síndrome.

También existen referencias a ciertas esculturas de la cultura olmeca que podrían representar a personas afectadas por el SD, así como algunos huacos de cerámica de la cultura Mochica, Perú.

La pintura al temple sobre madera "La Virgen y el Niño" de Andrea Mantegna (1430-1506) parece representar un niño con rasgos que evocan los de la trisomía.

En el cuadro de Sir Joshua Reynolds (1773) "Lady Cockburn y sus hijos", en el que aparece uno de los hijos con rasgos faciales típicos del SD.



Lady Cockburn y sus hijos, de Sir Joshua Reynolds. El niño a la espalda de Lady Cockburn presenta algunos rasgos compatibles con Síndrome de Down.

5 Corretger, Josep M. et al. Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales. Ed. Masson, (2005).

El primer informe documentado de un niño con SD se atribuye a Étienne Esquirol en 1838, denominándose en sus inicios "cretinismo" o "idiotia furfurácea".

P. Martin Duncan en 1886 describe textualmente a "una niña de cabeza pequeña, redondeada, con ojos achinados, que dejaba colgar la lengua y apenas pronunciaba unas pocas palabras".

En ese año el médico inglés John Langdon Down<sup>6</sup> trabajaba como director del Asilo para Retrasados Mentales de Earlswood, en Surrey, realizando un exhaustivo estudio a muchos de sus pacientes. Con esos datos publicó en el London Hospital Reports un artículo titulado: "Observaciones en un grupo étnico de retrasados mentales" donde describía pormenorizadamente las características físicas de un grupo de pacientes que presentaban muchas similitudes, también en su capacidad de imitación y en su sentido del humor.

Las primeras descripciones del síndrome achacaban su origen a diversas enfermedades de los progenitores, estableciendo su patogenia en base a una involución o retroceso a un estado filogenético más "primitivo".

Alguna teoría más curiosa indicaba la potencialidad de la tuberculosis para "romper la barrera de especie", de modo que padres occidentales podían tener hijos "orientales" (o "mongólicos", en expresión del propio Down, por las similitudes faciales de estos individuos con las razas nómadas del centro de Mongolia).

Tras varias comunicaciones científicas, finalmente en 1909 G. E. Shuttleworth menciona por primera vez la edad materna

avanzada como un factor de riesgo para la aparición del síndrome.

En cuanto a su etiología, es en el año 1932 cuando se hace referencia por vez primera a un reparto anormal de material cromosómico como posible causa del SD.

En 1956 Tjio y Levan demuestran la existencia de 46 cromosomas en el ser humano y poco después, en el año 1959 Lejeune, Gautrier y Turpin demuestran que las personas con SD portan 47 cromosomas.

Esto último lo demostró de manera simultánea la inglesa Pat Jacobs.

En 1960 un grupo de científicos (entre los que se incluía un familiar del Dr. Down) proponen el cambio de denominación al actual "Síndrome de Down"<sup>7</sup>, ya que los términos "mongol" o "mongolismo" podían resultar ofensivos.

En 1965 la OMS (Organización Mundial de la Salud) hace efectivo el cambio de nomenclatura tras una petición formal del delegado de Mongolia.

Lejeune propuso la denominación alternativa de "trisomía 21" cuando, poco tiempo después de su descubrimiento, se averiguó en qué par de cromosomas se encontraba el exceso de material genético.

## Cuadro clínico

El Síndrome de Down es la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita. Representa el 25% de todos los casos de retraso mental.

Se trata de un síndrome genético más que de una enfermedad según el modelo clásico,

6 Down, J.H.L. (1886). Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital. Clinical Lectures and Reports, 3: 259-262

7 Denver Conference (1960): A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. Lancet i: 1063-1065

y aunque sí se asocia con frecuencia a algunas patologías, la expresión fenotípica final es muy variada de unas personas a otras.



Como rasgos comunes se pueden reseñar su fisiognomía peculiar, una hipotonía muscular generalizada, un grado variable de retraso mental y retardo en el crecimiento.

En cuanto al fenotipo han sido descritos más de 100 rasgos peculiares asociados al SD, pudiendo presentarse en un individuo un número muy variable de ellos. De hecho ninguno se considera constante o patognomónico aunque la evaluación conjunta de los que aparecen suele ser suficiente para el diagnóstico.

Algunos de los rasgos más importantes son un perfil facial y occipital planos, braquiocefalia (predominio del diámetro transversal de la cabeza), hendiduras palpebrales oblicuas, diastasis de rectos (laxitud de la musculatura abdominal), raíz nasal deprimida, pliegues epicánticos (pliegue de piel en el canto interno de los ojos), cuello corto y ancho con exceso de pliegue epidérmico nual, microdoncia,

paladar ojival, clinodactilia del quinto dedo de las manos (crecimiento recurvado hacia el dedo anular), pliegue palmar único, y separación entre el primer y segundo dedo del pie.

Las patologías que se asocian con más frecuencia son las cardiopatías congénitas y enfermedades del tracto digestivo (celiaquía, atresia/estenosis esofágica o duodenal, colitis ulcerosa...).

#### **Características fenotípicas, síntomas y signos:**

- retraso mental y discapacidad intelectual;
- estatura baja;
- a veces, ausencia de lóbulo auricular;
- cráneo ancho y redondeado, aplanado por detrás;
- la lengua sobresale de la boca por lo que tienden a tener la boca entreabierta;
- pliegues de epicanto en la esquina interna del ojo;
- cuello corto;
- palma de la mano con un único pliegue transversal;
- nariz pequeña y chata;
- orejas pequeñas;
- malformaciones cardíacas congénitas;
- propenso a desarrollar leucemia;
- iris con manchas de Brushfield, que son unas manchas blanquecinas que se encuentran colocadas de forma concéntrica en el iris del ojo;
- retraso de crecimiento corporal;
- cabellos lisos y finos;
- dedos cortos, hipoplasia en la falange media del quinto dedo;
- sistema inmunológico insuficiente para resolver infecciones;
- color de ojos claro
- trastornos oftalmológicos;;
- pérdidas auditivas;



- disfunción tiroidal;
- infecciones del aparato respiratorio;
- malformaciones congénitas del tracto gastro-intestinal;
- acortamiento de los huesos largos;
- envejecimiento prematuro;
- pueden llegar a desarrollar la enfermedad de Alzheimer;

- el signo más característico del síndrome de Down es el retraso mental. Tienen el coeficiente intelectual más bajo que la media, 25-50, que en ocasiones puede llegar a aumentarse gracias a clases educativas especiales;
- su carácter suele ser alegre, obediente, no violento...;

<b>Características del Síndrome de Down Frecuencia de presentación<sup>8</sup></b>			
<b>Características</b>	<b>Porcentaje de aparición<sup>a</sup></b>	<b>Características</b>	<b>Porcentaje de aparición</b>
<b>Retraso mental</b>	100%	<b>Microdoncia total o parcial</b>	60%
<b>Retraso del crecimiento</b>	100%	<b>Puente nasal deprimido</b>	60%
<b>Dermatoglifos atípicos</b>	90%	<b>Clinodactilia del 5º dedo</b>	52%
<b>Diástasis de músculos abdominales</b>	80%	<b>Hernia umbilical</b>	51%
<b>Hiperlaxitud ligamentosa</b>	80%	<b>Cuello corto</b>	50%
<b>Hipotonía</b>	80%	<b>Manos cortas/braquidactilia</b>	50%
<b>Braquiocefalia/región occipital plana</b>	75%	<b>Cardiopatía congénita</b>	45%
<b>Genitales hipotróficos</b>	75%	<b>Pliegue palmar transversal</b>	45%
<b>Hendidura palpebral</b>	75%	<b>Macroglosia</b>	43%
<b>Extremidades cortas</b>	70%	<b>Pliegue epicántico</b>	42%
<b>Paladar ojival</b>	69%	<b>Estrabismo</b>	40%
<b>Oreja redonda de implantación baja</b>	60%	<b>Manchas de Brushfield (iris)</b>	35%

8 Corretger, Josep M et al (Síndrome de Down: Aspectos médicos actuales. Ed. Masson, 2005). Pag. 24-32.

- su esperanza de vida es de 50 años aproximadamente.

Los únicos rasgos presentes en todos los casos son la hipotonía muscular generalizada (falta de un tono muscular adecuado, lo que dificulta el aprendizaje motriz) y el retraso mental aunque en grados muy variables.

Presentan, además, un riesgo superior al de la población general, para el desarrollo de patologías comórbidas como leucemia (leucemia mieloide aguda), diabetes, hipotiroidismo, miopía, o luxación atloaxoidea (inestabilidad de la articulación entre las dos primeras vértebras, atlas y axis, secundaria a la hipotonía muscular y a la laxitud ligamentosa).

Todo esto determina una media de esperanza de vida entre los 50 y los 60 años, aunque este promedio se obtiene de una amplia horquilla interindividual (las malformaciones cardíacas graves o la leucemia, cuando aparecen, son causa de muerte prematura).

El grado de discapacidad intelectual también es muy variable, aunque se admite como hallazgo constante un retraso mental ligero o moderado.

No existe relación alguna entre los rasgos externos y el desarrollo intelectual de la persona con SD.

## Patologías asociadas más frecuentes

### **Cardiopatías**

Entre un 40 y un 50% de los recién nacidos con SD presentan una cardio-patía congénita, siendo estas la causa principal de mortalidad en niños con SD.

Algunas de estas patologías sólo precisan vigilancia para comprobar que su evo-lución

es adecuada, mientras que otras pueden necesitar tratamiento quirúrgico urgente.

Casi la mitad de ellas se corresponden con defectos del septo aurículo-ventricular (ausencia de cierre más o menos completa de la pared que separa aurículas y ventrículos).

Una tercera parte (en torno al 30% según las fuentes) son defectos de cierre del septo ventricular (pared que separa los ventrículos entre sí), y con menos frecuencia se encuentran otras patologías como ostium secundum, ductus arterioso persistente o tetralogía de Fallot. En general casi todos estos defectos provocan paso inapropiado de sangre desde las cavidades izquierdas del corazón a las derechas, aumentando la circulación pulmonar.

La *Tetralogía de Fallot*, en cambio, provoca un cortocircuito inverso, por lo que disminuye el flujo sanguíneo pulmonar y aparece cianosis (color azulado por la deficiente oxigenación de la sangre), sobre todo en crisis de llanto o esfuerzos. Esta es una patología grave que precisa cirugía, habitualmente en el primer año de vida, para reparar los defectos. Es frecuente que el examen clínico del recién nacido no ofrezca datos de sospecha por lo que pueden quedar sin diagnosticar en la etapa neonatal hasta un 50% de los recién nacidos con cardiopatía congénita. Por este motivo se recomienda la realización de una ecografía del corazón a todo recién nacido con SD.

En la *etapa de adolescencia o adulto joven* pueden aparecer defectos en las válvulas cardíacas (Con mayor frecuencia, prolapso de la válvula mitral).

Los *adultos* con SD presentan, en cambio, menor riesgo de arterio-esclerosis y unas cifras de tensión arterial inferiores a las de la población general, por lo que se consideran

un grupo poblacional protegido frente a enfermedad coronaria (angina de pecho, infarto de miocardio).

### **Alteraciones gastrointestinales**

La frecuencia de aparición de anomalías o malformaciones digestivas asociadas al SD es muy superior a la esperada en población general: en torno al 10% de las personas con SD presentan alguno de estos trastornos.

La lista de anomalías y su expresión clínica (gravedad con la que se presentan) es muy amplia y variable, pero las que presentan una mayor incidencia son la atresia esofágica, la atresia o estenosis duodenal, las malformaciones anorrectales, el megacolon agangliónico (Enfermedad de Hirschsprung) y la celiaquía.

- La atresia esofágica consiste en la interrupción de la luz del esófago (este se encuentra "obstruido" por un desarrollo incompleto). El riesgo de aparición en niños con SD es casi 30 veces superior al de la población general, y precisa tratamiento quirúrgico precoz para impedir aspiración de saliva y alimento a la vía aérea y permitir el tránsito adecuado de alimentos hasta el estómago.

- Un cuadro similar se presenta en la atresia o estenosis duodenal (atresia: obstrucción total, estenosis: obstrucción parcial), pero en este caso en la porción de intestino situada inmediatamente tras el estómago. Puede deberse a una compresión mecánica del páncreas por una anomalía en su desarrollo denominada "páncreas anular". Esta malformación (la atresia duodenal) aparece hasta en el 8% de los niños recién nacidos con SD.

- El ano imperforado es la malformación anorrectal más frecuente en niños con SD: se ha descrito una incidencia del 2-3% (es decir, dos o tres da cada cien niños recién nacidos

con SD lo presentan), mientras que su aparición en la población general se estima en torno a uno de cada 5.000. Su diagnóstico es clínico y su tratamiento quirúrgico.

Otros trastornos relativamente frecuentes son el megacolon, o dilatación excesiva de la porción distal del tracto digestivo por un defecto en la relajación y la enfermedad celíaca (intolerancia digestiva al gluten), que aparecen también con una frecuencia superior a la que se presenta en recién nacidos sin el síndrome.

### **Trastornos endocrinos**

Las personas con SD de cualquier edad tienen un riesgo superior al promedio de padecer trastornos tiroideos. Casi la mitad presentan algún tipo de patología de tiroides durante su vida. Suele tratarse de hipotiroidismos leves adquiridos o autoinmunes que en muchos casos no precisan tratamiento, aunque cuando su gravedad lo requiere deben instaurarse lo más precozmente posible para no ver comprometido el potencial de desarrollo intelectual.

### **Trastornos de la visión**

Más de la mitad (60%) de las personas con SD presentan durante su vida algún trastorno de la visión susceptible de tratamiento o intervención. El astigmatismo, las cataratas congénitas o la miopía son las patologías más frecuentes. Dada la enorme importancia que la esfera visual supone para el aprendizaje de estos niños se recomiendan controles periódicos que corrijan de manera temprana cualquier déficit a este nivel.

### **Trastornos de la audición**

La particular disposición anatómica de la cara de las personas con SD determina la aparición frecuente de hipoacusias de

transmisión (déficits auditivos por una mala transmisión de la onda sonora hasta los receptores cerebrales).

Esto es debido a la presencia de patologías banales pero muy frecuentes como impactaciones de cerumen, otitis serosas, colesteatomas o estenosis del conducto auditivo, lo que ocasiona la disminución de la agudeza auditiva hasta en el 80% de estos individuos.

### **Trastornos odontoestomatológicos**

Las personas con SD tienen una menor incidencia de caries, pero suelen presentar con

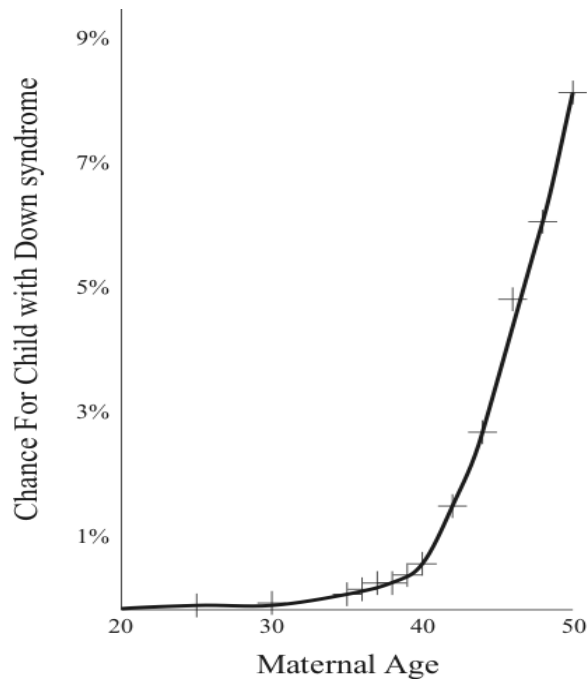
frecuencia trastornos morfológicos por malposiciones dentarias, agenesia (ausencia de formación de alguna pieza dentaria), o retraso en la erupción dentaria.

Son necesarias revisiones periódicas para una corrección precoz de los trastornos más importantes o que comprometan la función masticatoria o fonatoria.

### **Epidemiología**

La incidencia global del síndrome de Down se aproxima a uno de cada 700 nacimientos (15/10.000), pero el riesgo varía con la edad de la madre.

**Tabla de riesgo por edad materna<sup>9</sup>**



<sup>9</sup> Hook, E.B. «Rates of chromosomal abnormalities at different maternal ages». Maternal Age Effect for Down syndrome using Hook data *Obstet Gynecol* 58: 282. (1981).

El riesgo de Síndrome de Down se incrementa en relación con la edad de la madre<sup>10</sup>:

- 1 de cada 1,250 niños para una mujer de 25 años de edad
- 1 de cada 1,000 a los 30 años,
- 1 de cada 400 a los 35 años,
- 1 de cada 100 a los 40 años, y
- 1 de cada 30 a los 45 años.

Por este motivo se recomiendan técnicas de diagnóstico prenatal a todas las mujeres a partir de los 35 años.

La probabilidad de tener un hijo con SD es mayor a la media para aquellos padres que ya han tenido otro previamente.

La probabilidad de tener otro hijo con SD en cada embarazo subsiguiente es de una por cada cien recién nacidos vivos, esto hay que ponderarlo para cada caso con el riesgo propio de la madre según su edad. Los antecedentes familiares igualmente incrementan ese riesgo.

- Los varones con síndrome de Down se consideran estériles pero las mujeres conservan con frecuencia su capacidad reproductiva.

- En su caso también se incrementa la probabilidad de engendrar hijos con SD hasta un 50%, aunque pueden tener hijos sin trisomía.

## Diagnóstico

Para detectar la anomalía cromosómica durante el periodo prenatal de forma inequívoca se emplean técnicas de *Conteo Cromosómico*, por lo que es necesario disponer de alguna célula fetal.

El acceso al material celular embrionario puede suponer un cierto riesgo, tanto para la madre como para el feto, por lo que su indicación se circunscribe a aquellos embarazos en los que se haya detectado un riesgo de aparición de la trisomía superior al de la población general (triple prueba positiva, edad materna superior a 35 años o paterna superior a 50, antecedentes familiares o personales de SD, o progenitores portadores de una traslocación equilibrada u otras alteraciones cromosómicas).

## Amniocentesis

La técnica más frecuentemente utilizada para la obtención de material genético fetal es la Amniocentesis. Esta técnica se empezó a generalizar en la década de los 60, y consiste en la punción ecoguiada de la cavidad amniótica por vía abdominal. Se consigue así una muestra de líquido amniótico, de donde es posible obtener células fetales para su estudio. Debe realizarse preferentemente entre las semanas 14 a 17 del embarazo.

Es una técnica relativamente inocua y poco molesta pero comporta un riesgo del 1-2% de aborto, lesión fetal, o infección materna.

## Biopsia de vellosidades coriónicas

A mediados de los 80 se comenzó a usar otra técnica, denominada Biopsia de vellosidades coriónicas: se obtiene un fragmento de material placentario por vía vaginal o a través del abdomen, normalmente entre las semanas 8 y 11 del embarazo. Esta técnica se puede realizar antes de que exista la suficiente cantidad de líquido amniótico necesaria para que se pueda llevar a cabo la amniocentesis, y el estudio cromosómico es

---

10 American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Your Pregnancy and Birth, cuarta edición. ACOG, Washington, DC, 2005.

más rápido pues no se necesita el cultivo celular para obtener una muestra suficientemente grande. Presenta un riesgo para la madre y el feto similar al de la amniocentesis.

### Nuevo test diagnóstico

Recientemente se ha desarrollado un nuevo test que consigue *identificar el ADN del feto en la sangre de la madre*, y así, reconocer las variaciones genéticas que determinan la enfermedad.

Es una operación complicada a juzgar por el bajo índice de ADN fetal libre en la circulación materna, normalmente un 3%.

### Tratamiento

Las personas con Síndrome de Down, más allá de sus diferencias individuales, poseen algunas de estas características:

- Tienen una manera distinta de adquirir y organizar la información, observándose lentitud en recibirla, procesarla y dar respuesta.
- Su percepción y memoria visuales son mejores que las auditivas.
- Su capacidad comprensiva es claramente superior a la expresiva.
- Suelen llevar asociado en mayor o menor medida discapacidad intelectual.
- Poseen amplia capacidad para desenvolverse con creciente autonomía.
- Tienen más facilidad para el aprendizaje de la lectura y la escritura que para el cálculo matemático.
- Su buena capacidad para la imitación facilita enormemente su aprendizaje.
- La calidad de sus movimientos y su competencia motora se ve afectada,
- Aunque una intervención temprana adecuada desarrollará patrones de movimientos eficaces que repercutirán en su desarrollo posterior como adultos,

permitiéndole una mejor participación en la vida de comunidad.

La mejoría en los tratamientos de las enfermedades asociadas al SD ha aumentado la esperanza de vida de estas personas, desde los 14 años hace unas décadas, hasta casi la normalidad (60 años, en países desarrollados) en la actualidad.

No existe hasta la fecha ningún tratamiento farmacológico eficaz para el SD, aunque los estudios puestos en marcha con la secuenciación del genoma humano permiten augurar una posible vía de actuación (enzimática o genética), en un futuro todavía algo lejano.

Los únicos tratamientos que han demostrado una influencia significativa en el desarrollo de los niños con SD son los *Programas de Atención Temprana*, orientados a la estimulación precoz del sistema nervioso central durante los seis primeros años de vida.

Especialmente durante los dos primeros años el SNC presenta un grado de plasticidad muy alto lo que resulta útil para potenciar mecanismos de aprendizaje y de comportamiento adaptativo.

Los individuos con grandes dificultades para el aprendizaje a menudo han sido internados en instituciones, pero se ha comprobado que deben vivir en su domicilio, donde desarrollan de forma más completa todo su potencial.

La adaptación curricular permite en muchos casos una integración normalizada en colegios habituales, aunque deben tenerse en cuenta sus necesidades educativas especiales.

La edad mental que pueden alcanzar está todavía por descubrir, y depende directamente del ambiente educativo y social en el que se desarrollan.

Cuando éste es demasiado protector, los chicos y chicas tienden (al igual que ocurriría en una persona sin SD) a dejarse llevar, descubriendo escasamente sus potencialidades.

Los contextos estimulantes ayudan a que se generen conductas de superación que impulsan el desarrollo de la inteligencia.

Como consecuencia, es imposible determinar los trabajos y desempeños que pueden conseguir durante la vida adulta.

Potenciar sus iniciativas y romper con los planteamientos estáticos que históricamente les han perseguido son compromisos sociales ineludibles que las sociedades actuales deben atender.

## Bibliografía

- 1- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Your Pregnancy and Birth, cuarta edición. ACOG, Washington, DC, 2005.
- 2- Arranz Martínez, Pilar Niños y jóvenes con Síndrome de Down. Egido Editorial. España.(2002).
- 3- Candel, I. Programa de Atención temprana. Intervención en niños con Síndrome de Down y otros problemas del desarrollo. Ed. CEPE, Madrid, 1999.
- 4- Carnevale A. Aspectos genéticos del Síndrome de Down. Ciclo de conferencias sobre Síndrome de Down. México: Instituto John Langdon Down: 42-43, 1973.
- 5- Corretger Josep M. et al Síndrome de Down: Aspectos médicos actuales. Ed. Masson, (2005).
- 6- Cohen W. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision. Down Syndrome Quarterly. 4 (3). 1999.
- 7- Down, J.H.L. (1886). Observations on an ethnic classification of idiots. London Hospital. Clinical Lectures and Reports, 3: 259-262.
- 8- Freemam SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, HassoldTJ, Khoury MJ, Saker DM. Population based study of congenital heartdefects in Down syndrome. Am J Med Genet 1998; 80 (3): 213-7.
- 9- Howard-Jones, Norman (1979). «On the diagnostic term «Down's disease»». Medical History 23 (1): 102-104.
- 10- Martínez Acebal Azucena, Fernández Toral Joaquín Síndrome de Down: Aspectos sociológicos, Médicos y Legales. (1999).
- 11- Pueschel, Siegfried M. Síndrome de Down: Hacia un futuro mejor, Ed.Masson (2002)
- 12- Scheerenberger RC. A history of mental retardation. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Co. 1983: 56-58.