

# Trisomia 21

Prof. Dr. Manuel Aspillaga H.\*

Esta enfermedad es conocida desde muy antiguo, pero su sinonimia ha sido tan variada que se ha prestado a confusión, y sólo en el siglo pasado Langdon Down, en 1886<sup>1</sup> la describe e individualiza, atribuyéndola a un atavismo de la raza humana provocada por factores ambientales. Los afectados remedan tanto a la raza mongol, que durante muchos decenios se les denomina mongólico o mongoloides. En 1932, P.J. Wardenburg,<sup>2</sup> sin poderlo probar, pensó que ella debía estar causada por errores cromosómicos relacionados con la edad materna. En 1959, J. Lejeune,<sup>3</sup> en París, comprueba que estos individuos tienen un cromosoma extra en su constitución, siendo la suma de ellos 47, para

ambos sexos. Su causa sería la no separación de una de las parejas cromosómicas durante la división celular, la que a su vez estaría provocada por envejecimiento del citoplasma ovular.

Al comparar las edades maternas con mayor incidencia de trisomia 21, se observó gran aumento a los 40 años y un discreto aumento entre los 20 y 24 años, todo ello en una curva progresiva desde la edad de procrear hasta la menopausia. El mecanismo que provoca el aumento de hijos trisómicos en edades tempranas, es la traslocación de un cromosoma 21 en otro cromosoma, vale decir, se heredan unidos. La incidencia promedio, demostrada en grandes series y en los cinco continentes, ha sido semejante dando una cifra de 1 × 650 recién nacidos, o lo que es lo mismo, de 1,5 por 1.000 recién nacidos.

\*Jefe Unidad de Genética, Hospital Luis Calvo Mackenna.

Al desglosarse por edades, se obtiene la curva a que hacíamos mención.<sup>4</sup>

En la sintomatología, por demás conocida, vale decir, que ninguno de los signos aislados hace diagnóstico, siendo éste uno de los errores que con más frecuencia se comete en la práctica. Es la asociación de retardo mental con al menos 4 signos clásicos lo que permite asegurarlo.

Recordemos algunos hechos importantes. La variación en signología y de capacidad intelectual, en la gran mayoría es poca, sin embargo, los casos extremos en ambos sentidos suman cerca del 15%.

Referente a las funciones intelectuales, digamos que un 2% aprende a leer y un 4% a escribir. La medición del coeficiente de desarrollo en los menores de 2 años de edad (función motora, adaptativa, social y lenguaje) con el test de Gesell,<sup>5</sup> da un promedio de 53 en nuestra experiencia<sup>6</sup> y el coeficiente intelectual, en los niños mayores, nos da un promedio de 34. El CD generalmente tiende a mantenerse o incluso bajar entre el 2° y 4° año de vida, hasta en cerca de 10 puntos, no porque sea una enfermedad progresiva, sino por un desarrollo muy lento de las funciones cerebrales, las que posteriormente se estabilizan. Aproximadamente un 30% tienen un CI bajo 20 y un 5% lo tiene sobre 60. No hay correlación estricta con los signos físicos. Aunque la epilepsia es una asociación poco frecuente, nos ha tocado observarla en un 3%, siendo el espasmo masivo el que deteriora aún más el menguado intelecto de estos enfermos.

Respecto a las funciones motoras, en general, ellos se sientan al año de edad y caminan entre los dos y tres años; el lenguaje aparece entre el cuarto y el quinto y la dislalia es de por vida; el control de esfínteres, en promedio, se adquiere al cuarto año de edad; el sentido del equilibrio siempre es deficiente, al igual que la coordinación motora.

En general, diremos que con la edad el episcanto tiende a desaparecer, mejora el tonus muscular y la laxitud articular, disminuye espontáneamente la macroglosia, la piel se hace más seca y el pelo más ralo. La estatura promedio varía entre 1,40 y 1,60 m, dependiendo del alto de los progenitores. Como parte del examen físico están los dermatoglifos, que son de gran ayuda diagnóstica y persisten sin variación durante la vida. Se han valorado las distintas alteraciones palmares y plantares que en ellos aparecen, confeccionando índices de

presunción diagnóstica que permiten acercarse hasta en un 95% a la realidad. Nosotros utilizamos el de Turpin y Lejeune.<sup>7</sup> Sobre 5 puntos positivos, sumando ambas manos, la presunción es alta.

La radiología esquelética es de gran ayuda al demostrar en la pelvis una disminución de los ángulos acetabulares e ilíacos, en más de un 85% de los afectados,<sup>8</sup> una braquimesofalangia del 5° dedo en el 60% de los lactantes, presencia de sólo once costillas en un 30% de los trisómicos<sup>9</sup> y detalles menores como un 80% con espinabífida y un 30% con vértebras cuboide.

Alteraciones bioquímicas, lógicas de observar debido al aumento del material genético, han sido medidas. Entre ellas tenemos el aumento en la sangre de las fosfatasas alcalinas, del ácido úrico, de galactosa 1 fosfato uridil traferasa, de estearasa sérica; hay disminución de ácido xanturénico y de 5 hidroxindolacético en la orina; disminución de la serotonina sanguínea; se observa también menor segmentación de los granulocitos y de sus apéndices, etc.<sup>10</sup> Todo esto está revelando el impacto de los genes triplicados.

Entre las complicaciones y malformaciones más frecuentes, debemos mencionar las oculares, tales como nistagmo, defectos de refracción (miopía, hipermetropía), estrabismo, catarata, ptosis palpebral. Las cardiopatías se presentan en un 30% de ellos, como defectos interventriculares o interauriculares, T. de Fallot u otras, que pueden llevar a la hipertensión pulmonar lo que le da un peor pronóstico; hernias son frecuentes y en el sexo masculino la criptorquidea y microgenitales son comunes. Defectos ortopédicos debido a la laxitud e hipotonía son casi infaltables; aparece hipertrofia del tejido adenoideo; puede haber malformaciones del tracto digestivo, como atresia duodenal; finalmente, recordemos que la leucemia es 20 veces más frecuentes en los mongólicos.

Los estudios cromosómicos han permitido clasificar a los afectados son síndrome de Down. Ello tiene un valor pronostico para el afectado, muestra la posibilidad de repetición en una familia y señala a aquellos individuos que siendo normales, tienen chances que sus hijos tengan la enfermedad, por llevar una aberración cromosómica balanceada. Existen las siguientes posibilidades:

A. Trisomía 21 estándar con tres cromosomas libres; en nuestra experiencia cubre cerca del 95% de los casos.

B. Traslocación de un cromosoma 21 en uno del grupo D, vale decir, un número 13 ó 14, 15. De éstas un 50% son esporádicas y la otra mitad son hereditarias. Si son del último tipo tienen chance de repetir el error en un 25% de los embarazos, de nacer portador sano en un 25% y de no tener problema alguno en otro 25%. Vale recordar que en esta familia pueden aparecer monosomía 21, que es letal y producirá abortos en una proporción de 1:4. Generalmente es la madre la portadora.

C. Si la unión del cromosoma 21 se hace con otro cromosoma 21, las chances que sea hereditario son de un 10%, pero en este caso todos los hijos serán mongólicos, o bien abortos. Debemos decir que el fenotipo no se diferencia de los trisómicos estándar.

D. Mosaico normal/trisómico. El futuro dependerá de la proporción de células normales, siendo de mucho mejor futuro si tiene sobre un 50% de ellas. Si es uno de los padres el mosaico, las posibilidades de hijos afectados dependerá del número de gametos afectados y que no siempre guarda igual relación con lo encontrado en la sangre. Casos de concentración familiar con esta patología pueden explicarse por este fenómeno, o bien, por genes alterados que facilitan la no disyunción cromosómica.

E. Trisomía parcial, en la que sólo hay un trozo extra de un cromosoma 21 y dando más o menos signología según el número de genes triplicados.

F. Casos asociados con otra alteración cromosómica, como un XXY, un XO, una trisomía 18, etc.

Estos mismos estudios cromosómicos pueden hacerse en el líquido amniótico, desde los tres meses de embarazo. En aquellos países en que el aborto es legal, al comprobarse esta patología se le practica, si hay anuencia de ambos padres, y antes de los 4½ meses de gestación.

Debemos decir que el varón con mongolismo no es fértil, pero sí lo es la mujer. En caso de embarazo, el riesgo es 50% de tener un hijo con síndrome de Down, pues la mitad de sus óvulos serán normales y la otra mitad tendrán 24 cromosomas.

Estará dirigido a sacar el mejor partido del potencial existente en cada caso y a tratar las complicaciones.

Si lo sistematizamos y comenzamos por el déficit motor, deberemos estimular la movilidad desde temprana edad; ya al tercer mes de vida se hace notoria la hipotonía. En un comienzo puede hacerlo la propia madre, pero al aumentar en edad requiere más tiempo y conocimientos adecuados, debiendo hacerlo un quinesiólogo en pediatría. Además deberá ejercitar la coordinación muscular.

Los problemas ortopédicos rara vez requieren tratamiento antes de la deambulación. El exceso de peso deberá reducirse por medio de una dietética adecuada.

Las infecciones, que fueron la gran causa de muerte en la edad de lactante, se han visto superadas en la era actual. El permitir un buen pasaje aéreo por las vías superiores es indispensable, y es por ello que muchas veces deben extirparse las grandes hipertrofias adenoideas o amigdalinas. Entre las causas de infecciones pulmonares está la hipertensión pulmonar, secundaria a cardiopatías, la que si así lo requiere deberá corregirse quirúrgicamente. Recalquemos que no debe abusarse de la antibioterapia, o se caerá en la distrofia que ellos producen.

Los problemas oftalmológicos deben normalizarse para obtener una mejoría motora y una futura escolaridad. Vale lo dicho para la catarata, estrabismos, defectos de refracción y otros.

Recordemos que la constipación es frecuente durante los tres primeros años y será especialmente la dietética adecuada la que la corrija.

Foniatría es indispensable para una buena rehabilitación, ya que la dislalia y disartria producida por la macroglosia, la incoordinación motora y los defectos orales son la regla.

La cirugía es de gran ayuda, como dijimos, respecto a defectos oftalmológicos, cardiológicos, corrección de hernias, atresias intestinales y muy rara vez de la macroglosia. La esterilización en el sexo femenino, muchas veces es necesaria.

En lo que respecta al *retraso mental*, la estimulación psicopedagógica, en forma regular y desde los primeros años de vida, es obligatoria, progresiva y acondicionada a cada caso. Si el

CI es de 50 o superior, deberá asistir a jardín infantil desde los 3 años de edad, sea éste especializado o no. Después deberá recibir escolaridad en plantel especial.

Finalmente, con respecto a tratamiento medicamentoso, diremos que se han usado los más variados. Los que nosotros hemos encontrado de utilidad, son derivados del triptófano, que aumentan el tono muscular, reducen la macroglia en forma más rápida y aumentan la actividad del enfermo; la piridoxina, que actúa mejorando el metabolismo cerebral; y el dimetilsulfóxido adicionando de aminoácidos, que ejerce su acción por aumento de la actividad cerebral y presumible de la receptividad a los estímulos, incrementando la actividad, la adaptabilidad y la sociabilidad. Es natural que el rendimiento de estas terapias sea de difícil evaluación, dependiendo del handicap que cada caso presente.

Referente a consejo genético, el primer punto que nos sirve de pauta será la edad materna. A *grosso modo*, una madre sobre los 35 años de edad tiene chances mayores de tener un hijo con trisomía 21, pues se acercan a 6 veces más que el promedio. Si existe otro hijo afectado, las posibilidades suben a 10 veces más. Cuando el cariograma demuestra una traslocación, las chances fueron analizadas hace un momento y si es un mosaico se calculan de acuerdo a la proporción de células normales de la sangre, aunque ello es incierto y estarán entre un 5 y un 50%. Debe estudiarse a los familiares próximos si existe traslocación para descartar portadores

balanceados. Si el padre es el portador, las chances de repetir otro mongólico son la mitad que en el caso de la madre, debiéndose a que el espermio patológico tiene menor movilidad y por tanto más dificultad para fecundar.

Resumiendo, podemos decir que hoy día existe posibilidades de prevenir, en muchas ocasiones, la aparición de una trisomía 21. Si nace, tendrá una mayor sobrevida y mejores posibilidades de autoabastecerse en sus requerimientos menores, incluso puede ser útil a la sociedad y deja de ser un fardo para la familia.

#### REFERENCIAS

- <sup>1</sup> *Down, J.L.* Observations on an Ethnic Classification of Idiots. London Hospital. Clinical Lectures and Reports, 3: 259, 1866.
- <sup>2</sup> *Waardenburg, P.J.* Das Menschliche Auge und Seine Erbanlagen. Martinus Nijhoff, 1932.
- <sup>3</sup> *Lejeune, J. M. Gautier, et R. Turpin.* Comptes rendus, 248:602, 1959.
- <sup>4</sup> *Collmann, R.D. and A. Stoller.* J. Ment. Defic., 7: 53, 1963a.
- <sup>5</sup> *Gesell, Arnold.* Development Diagnosis. Paul Hoeber, New York and London, 1946.
- <sup>6</sup> *Aspillaga, M.J., A.I. Avendaño, G. Morizon, M. Sánchez, and J. Cox.* Annals of the New York Academy of Science, 243:421, 1975.
- <sup>7</sup> *Lafourcade, J. et M.O. Réthoré.* Les Dermatoglyphes. Journées parisiennes de Pédiatric, 87, 1967.
- <sup>8</sup> *Caffey, J. and S. Ross.* Am. J. Roentgen., (8):458, 1958.
- <sup>9</sup> *Beben, B.A.* Lancet, 2:289, 1965.
- <sup>10</sup> *Gardner, L.I.* Endocrine and Genetic diseases in Childhood. Saunder. Co., Philadelphia and London, 1975. (2<sup>da</sup> ed.).

Trabajo entregado para su publicación en 1975.