

SINDROME DE DOWN: CARACTERISTICAS CITOGENETICAS EN 142 PACIENTES

CENTRO NACIONAL DE GENETICA MEDICA. INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MEDICAS DE LA HABANA

Lic. Carlos Viñas Portillas,* Dra. Aracely Lantigua Cruz** y Téc. Estrella Delgado Ocegüera***

Se hace un análisis en el presente trabajo de los resultados citogenéticos en 142 pacientes con síndrome de Down, estudiados en el Departamento de Genética Clínica del Centro Nacional de Genética Médica, en el periodo de enero de 1984 a mayo de 1987. Se destaca que el 89,2 % presentó una trisomía libre y el 7,8 % translocaciones. De las translocaciones el 45,45 % fueron t (Dq; Gq), de éstos el 60 % t(14q; 21q) y 20 % t(13 q; 21q) y t(15q; 21q). Se señala que las t(Gq; Gq) correspondieron al 54,54 % de las translocaciones encontradas, donde 83,3 % fueron (21 q; 21q) y 16,7 % t(21q; 22q). Se discuten los resultados basados en los reportes de la literatura médica, así como se hace mención al hallazgo de un caso de trisomía libre portador de t(13q; 14q).

INTRODUCCION

El síndrome de Down o trisomía 21, es la primera y más frecuente anomalía cromosómica detectada en humanos, así como la primera causa de retraso mental en el mundo.^{1,2}

Al valorar las cifras de nacimiento anual de 160 000 niños y una incidencia para este síndrome de 1/1000, según los datos del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC),³ debemos esperar el nacimiento de alrededor de 160 niños al año afectados por esta enfermedad, aun considerando el importante papel que desempeña el Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) en nuestro país.

Es por ello que es necesario el estudio de esta afección, para determinar las frecuencias entre las variantes de trisomías 21, así como para la

* Licenciado en Ciencias Biológicas. Investigador Aspirante.

** Candidata a Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Genética Clínica. Jefa del Departamento de Genética Clínica.

*** Técnica B en Citogenética.

detección de portadores de translocaciones en edad reproductiva, que recibirán un mejor asesoramiento genético, y la posibilidad de indicación de DPC en caso necesario.

Con el presente trabajo nos proponemos analizar los hallazgos citogenéticos en 142 pacientes, con síndrome de Down, estudiados en el Departamento de Genética Clínica del Centro Nacional de Genética Médica, en el periodo de enero de 1984 a mayo de 1987.

MATERIAL Y METODO

Fue revisado el libro de registro de entrada del laboratorio, y se seleccionaron los pacientes cuyo motivo de indicación era sospecha clínica de síndrome de Down, procedentes de las consultas de genética clínica de los hospitales pediátricos de Centro Habana, Pinar del Río, municipios Guantánamo, Diez de Octubre, Plaza, Marianao, del RECUMAC y de instituciones de impedidos físicos y mentales.

Se realizaron cultivos de sangre periférica, utilizando la microtécnica de cultivo, sin suplemento exógeno⁴ (suero fetal de ternera o suero AB), estandarizada en nuestro laboratorio.

A todos los estudios se les aplicó la técnica de bandas G, según la técnica de Seabright de 1971,⁵ modificada en nuestro laboratorio.

Se analizaron 11 metafases por paciente. Cuando el número modal no correspondió con lo esperado, se contaron suficientes metafases siempre en número superior a 30, para investigar mosaicismo.

RESULTADOS

Se estudiaron 142 pacientes, de los cuales 89 fueron del sexo masculino y 53 del sexo femenino. En la tabla 1 se exponen los pacientes por sexos en 3 grupos etarios, de 0-10 años, 11-20 años y mayor de 20 años. El número mayor de pacientes estudiados estuvo en el grupo de 0-10 años por ambos sexos.

TABLA 1. Pacientes por sexo y edad en la muestra estudiada

Edad	Sexo		Total (%)
	Masculino (%)	Femenino (%)	
0-10	31,25	23,43	54,68
11-20	25,78	10,15	35,93
20	5,46	3,91	9,37

En la tabla 2 se presentan los resultados de acuerdo con la causa, es decir, síndrome de Down por no disyunción, translocaciones y mosaicos. Las translocaciones constituyeron el 7.8 % de los pacientes estudiados.

TABLA 2. Resultados de acuerdo con la etiología

Etiología	Masculino	Femenino	Total	%
Síndrome de Down por no disyunción	81	45	126	89.4
Translocaciones D/21	1	4	5	3.5
Translocaciones G/21	4	2	6	4.3
Mosaicos	2	2	4	2.8
Total	88	53	141	100.0

7.8

En la tabla 3 se muestra el número de pacientes según las translocaciones D/21 y G/21. Las frecuencias mayores corresponden a translocaciones 14/21 y 21/21 de cada variante. Las figuras 1 y 2 reflejan cariotipos parciales de translocaciones D/21 y G/21 encontradas.

TABLA 3. Translocaciones D/21 y G/21 encontradas

<u>Translocaciones D/21</u>		
<u>Frecuencia</u>	<u>Número de pacientes</u>	<u>%</u>
13/21	1	9.09
14/21	3	27.27
15/21	1	9.09
Subtotal	5	45.45
<u>Translocaciones G/21</u>		
	<u>Número de pacientes</u>	
21/21	5	45.45
21/22	1	9.09
Subtotal	6	54.54
Total	11	100.00

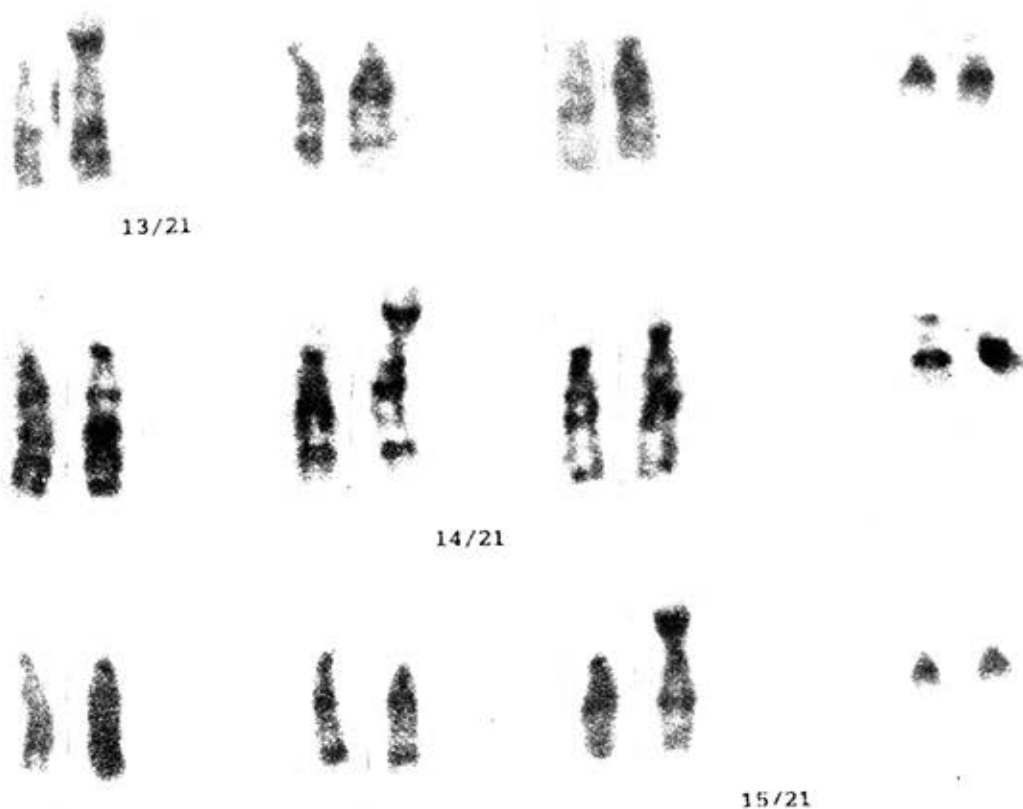


FIGURA 1. Translocaciones D/21 halladas en nuestra muestra.

Translocaciones G/21

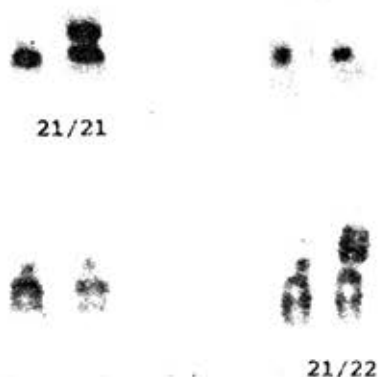


FIGURA 2. Translocaciones G/21 verificadas en la muestra.

En las tablas 4 y 5 se hace un análisis independiente de las frecuencias de translocaciones D/21 y G/21 teniendo en cuenta el tipo de translocación y sexo de los pacientes.

TABLA 4. Translocaciones D/21

Frecuencia	Número de pacientes		Total	%
	Masculino	Femenino		
13/21	0	1	1	20
14/21	1	2	3	60
15/21	0	1	1	20
Total	1	4	5	100

TABLA 5. Translocaciones G/21

Frecuencia	Número de pacientes		Total	%
	Masculino	Femenino		
21/21	4	1	5	83.3
21/22	0	1	1	16.7
Total	4	2	6	100.0

En los 142 pacientes estudiados fue hallada una trisomía libre portadora de una translocación 13/14 (figura 3).



FIGURA 3. Síndrome de Down portador de translocación 13/14.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Como se destaca en la tabla 1 el mayor % de pacientes estudiados estuvo en el grupo etario de 0-10 años, esto responde en gran medida a la procedencia de nuestra muestra y corrobora la disminución de la ¹prevalencia de este síndrome con la edad planteada por De Grouchy en 1978.

En cuanto a las variantes de trisomías 21 planteadas en la tabla 2 el mayor % correspondió a los síndromes de Down por no disyunción (89.4 %); resultados similares que oscilan en un rango de 89.5 % y 94.8 % han sido reportados por Falcón de Vargas et al. en 1983 y Pulliman et al., en 1986, respectivamente.^{6,7}

Las translocaciones registradas corresponden al 7.8 % de la muestra analizada, lo cual puede considerarse un índice alto para nuestra muestra, pues en estudios poblacionales realizados en Ohio, durante un período de 12 años, se reportaron valores tan bajos como el 2 %, hasta valores tan altos como el 9.7 % anual. Por otra parte, Smith, en 1982 reportó valores de 6.6 % en translocaciones en una muestra de 784 síndromes de Down.⁸

El mosaicismos, en nuestra muestra, se corresponde con lo reportado por Giraud y Mattei y Smith en 1975 y 1982 respectivamente.^{8,9}

La relación masculino: femenino fue de 88 a 3, lo cual se debe a nuestro juicio a 3 causas fundamentales:

1. La proporción de nacimientos para este síndrome es de 3 varones por 2 hembras, según De Grouchy en 1978.¹
2. La mortalidad reportada para el síndrome es mayor en hembras que en varones, según Penrose en 1932 y corroborado por Fryns et al., en 1984.^{10,2}
3. La razón de mayor peso es que en nuestra muestra fue estudiado un gran número de casos institucionalizados (59) y se ha visto que, por determinados fenómenos sociales, se institucionalizan más varones que hembras. Este fenómeno también ha sido reportado por Fryns et al. en 1984, en estudios de retraso mental en pacientes institucionalizados.²

Pulliman et al. 1986, en un estudio poblacional, obtuvo valores de 43.8 % para translocaciones D/21 y 56.2 % para translocaciones G/21 de un total de 65 translocaciones reportadas, donde el análisis estadístico de χ^2 no mostró diferencias significativas entre ambas variantes de translocaciones. Estos valores son muy similares a los obtenidos en este trabajo, lo cual nos permite afirmar la no existencia de diferencias entre ambas variantes,⁷ aunque es de señalar que éste no constituye un análisis poblacional.

En las translocaciones D/21 se observa que las translocaciones 14/21 ocupan el 60 % del total y similares resultados fueron obtenidos para translocaciones 13 y 15/21, las cuales constituyen hallazgos cualitativamente altos en relación con estudios poblacionales realizados en Ohio de 1970 a 1981, por Pulliman, donde se reportan % de 45.7 para translocaciones 14/21 y 0 y 5 % para translocaciones 13-15/21 respectivamente en un total de 17 translocaciones D/21.⁷

Sin embargo, resultados similares a los nuestros son reportados por Giraud y Mattei en 1975 (58.5 %, 22 %, 19.5 % para translocaciones 14, 13 y 15/21 respectivamente).⁹

Pese a la variabilidad en la frecuencia entre las variantes de translocaciones D/21, registrada en numerosos trabajos, existe una coincidencia al plantear notables diferencias entre los % de translocaciones 14/21 en rela-

ción con las 13 y 15/21. Esto conlleva a confirmar la hipótesis planteada por Hecht et al.¹¹ sobre una mayor tendencia del cromosoma 14 a la ruptura y fusión con cromosomas 21, a causa de una diferente organización molecular en la región del centrómero, sugerida por la tardía replicación de esta región en el cromosoma 14, en relación con el resto de los cromosomas del grupo D.

Pese a la variabilidad entre los % de translocaciones 21/21 y 21/22 registrados en la literatura médica, nuestros resultados son comparables con los obtenidos por otros autores y nos permiten afirmar una mayor frecuencia de translocaciones 21/21 que de translocaciones 21/22.^{7,9}

Es de destacar la presencia en nuestra muestra de una trisomía libre, portadora de translocación 13/14, la cual constituye un hallazgo particular en nuestro estudio, donde se comprobó el origen paterno de esta translocación. En dicho estudio no se confirmó una alta incidencia de yq-asociado a trisomías libres como informan Verma et al.¹² en 1982.

Del estudio citogenético del síndrome de Down en nuestro laboratorio se puede afirmar concluyendo, que su mayor importancia está en la detección de translocaciones para la búsqueda de portadores de éstas que constituyen grupos de alto riesgo de tener una descendencia afectada, cuyo control resulta de especial interés en la prevención de enfermedades cromosómicas.

SUMMARY

Cytogenetic results of 142 patients with Down's syndrome, studied at the Department of Clinical Genetics, National Center of Medical Genetics, from January 1984 to May 1987, are analyzed in the present paper. It is outlined that 89.2 % presented free trisomy and 7.8 % presented translocations. Of the translocations, 45.45 % were t (Dq; Gq) and of these 60 % t (14q; 21q) and 20 % t (13q; 21q) and t (15q; 21q). It is pointed out that t (Gq; Gq) corresponded to 54.54 % of translocations found, where 83.3 % were t (21q; 21q) and 16.7 % t (21q; 22q). Results based on reports of the medical literature are discussed and the finding of a case of free trisomy carrier of t (13q; 14q) is mentioned.

RESUME

Les résultats cytogénétiques obtenus chez 142 malades atteints du syndrome de Down étudiés dans le Département de Génétique Clinique du Centre National de Génétique Médicale pendant la période comprise entre janvier 1984 et mai 1987 sont analysés. Il est à souligner que 89.2 % a présenté une trisomie libre et 7.8 %, des translocations. Sur le total des translocations 45.45 % ont été t (Dq; Gq), dont 60 % t (14q; 21q) et 20 % t (13q; 21q) et t (15q; 21q). Les t (Gq; Gq) ont correspondu a 54.54 % des translocations observées, dont 83.3 % ont été t (21q; 21q) et 16.7 % t (21q; 22q). Les résultats sont discutés sur la base de ce qui est rapporté dans la littérature médicale. On mentionne la trouvaille d'un cas de trisomie libre porteur de t (13q; 14q).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. De GROUCHY, J.; C. T. TURLEAU: Atlas de las enfermedades cromosómicas. Barcelona, Ed. Marin, S. A., 1978. Pp. 236-246.
2. FRYNS, J. D. ET AL.: Cytogenetic Findings in Moderate and Severe Mental Retardation. A study of Institutionalized Population of 1,991 patients. Acta Paediatr Scand Supp. 313: 7-9, 1984.
3. GUERRA, D.: RECUMAC. Comunicación personal, 1987.
4. LANTIGUA, A. ET AL.: Microcultivo de sangre periférica sin suero exógeno y sus resultados en un año de trabajo en Genética Clínica. Trabajo presentado en la ANIR, junio, 1987.
5. SEABRIGHT, D.: A rapidbanding technique for human chromosome. Lancet 11: 971-972, 1971.
6. FALCON DE VARGAS, A. ET AL.: Evaluación médico-genética y citogenética en los pacientes con síndrome de Down. Libro resumen del VI Congreso Latinoamericano de Genética y I Congreso Venezolano de Genética. Maracaibo, Ed. Vidal Rodriguez Lemoine, 1983. P. 251.
7. PULLIMAN, L. H. ET AL.: Translocation Down syndrome in Ohio 1970-1981: epidemiologic and cytogenetic factors and mutations rate estimates. Am J Hum Genet 39 (3): 361-370, 1986.
8. GIRAUD, F.; J. F. MATTEI: Aspect epidemiologiques de la trisomie 21. J Genet Hum 23: 1-30, 1975.
9. SMITH, H. D.: Recognizable Patterns of Humans Malformations. Genetic, Embryologic and Clinical Aspects. 3ra. ed. Philadelphia, Ed. W. B. Saunders company, 1982. Pp. 10-13.
10. PENROSE, L. S.: On the interaction of heredity and environment in the study of human genetics (with special reference to mongolian imbecility). J Genet 25: 407-422, 1932.
11. HECHT, F. ET AL.: Nonrandomness of translocation in man: Preferential entry of chromosomes into 13-15/21 translocations. Science 161: 371, 1968.
12. VERMA, R. S. ET AL.: Higher incidence of small chromosomes in Humans with trisomy 21 (Down Syndrome). Pediatr Res 16: 769-770, 1982.

Recibido: 2 de marzo de 1988. Aprobado: 14 de abril de 1988.

Lic. Carlos Viñas Portilla. Centro Nacional de Genética Médica. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Calle 146 y avenida 31, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.