

RELACION ENTRE SINDROME DE DOWN, EDAD MATERNA Y PRESENCIA DE TRANSLOCACIONES CROMOSOMICAS

Dra. MARTA E. CRUZ (*)
Dra. ANNA E. GIOVANETTI (*)
Dr. CARLOS DE CESPEDES (*)
Dr. RODOLFO FERNANDEZ (*)

RESUMEN

Se realizaron estudios citogenéticos en 28 niños con Síndrome de Down de la Escuela de Enseñanza Especial "Fernando Centeno Güell", hijos de madres con edades entre los 16 y 30 años, con el objeto de determinar el porcentaje de translocaciones presentes en la muestra. Se encontraron 2 niños con translocaciones de un cromosoma 21 u, otro del grupo G (7.1 por ciento) y un niño con translocaciones de un cromosoma 21 a un cromosoma del grupo D (3.6 por ciento), los tres con un número cromosómico de 46. No se encontraron alteraciones cromosómicas en ambos padres de uno, ni en la madre de otro de estos casos. No se logró estudiar el resto de los padres de los niños con translocaciones, ya que rehusaron el estudio a pesar de amplia información.

Consideramos de interés comunicar esos hallazgos preliminares, con el fin de motivar la extensión de programas preventivos similares a poblaciones de alto riesgo.

SUMMARY

In order to assess the number of translocations present, cytogenetic studies were performed in 28 children with Down's Syndrome, attending to the biggest School for Special Education in San José. They were the offspring of mothers between 16 and 30 years old. Only 4 of a total of 66 children with Down's Syndrome, had a Karyotype previously done.

Two male children were found with translocation of a chromosome 21 to an other of the group G (7.1 per cent) and one boy with translocation of a chromosome 21 to one of the group D (3.6 per cent). The three ones had a number of chromosomes of 46.

Both parents of one boy and the mother of the another one, showed no abnormalities in the karyotype. All other parents refused the study, in spite of wide information.

Since no alterations were demonstrated in the parents, genetic counseling was not feasible at this time. However, we considered it interesting to report these preliminary results, to show a way of prevention of this disorder, by performing similar studies in high risk groups.

INTRODUCCION

En Costa Rica, las malformaciones congénitas, incluyendo las alteraciones cromosómicas, representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil.

Se ha estimado que para la población general, la incidencia de alteraciones cromosómicas es de 1 en cada 200 niños nacidos vivos y aproximadamente 1 en cada 600, presentan Síndrome de Down.

Las trisomías en general y el Síndrome de Down en particular, se producen principalmente por la no disyunción del respectivo par de cromosomas homólogos, durante la primera o segunda división meiótica en la ovogénesis o espermatogénesis (19, 4, 13).

El Síndrome de Down, puede también deberse a otras alteraciones cromosómicas, todas dando como resultado una trisomía 21 parcial o total, siendo las translocaciones las más comunes.

Todas las translocaciones que han sido reportadas en asociación con el Síndrome de Down, involucran cromosomas acrocéntricos, siendo siempre uno de ellos el cromosoma 21 (3).

* Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, (INCIENSA), Tres Ríos, Costa Rica.

En aproximadamente el 20 ó 30 % de los casos de Síndrome de Down, el cromosoma extra es de origen paterno (11).

Cuando el padre o la madre son portadores de una translocación balanceada 21/21 la probabilidad de tener un hijo afectado, es del 100%. Para translocaciones con el cromosoma 22 o cualquiera del grupo D, las probabilidades, si la madre es portadora, son del 16% y para el padre portador del 5% (8).

Se ha observado que en familias con un hijo con Síndrome de Down "típico", el riesgo de tener un segundo hijo afectado, aumenta respecto a la población general, lo que podría deberse a una predisposición hereditaria a la no disyunción, o bien a la ocurrencia de un mosaico trisomía 21/normal (10).

Cuando el primer hijo con Síndrome de Down proviene de una madre joven, el riesgo de un segundo hijo afectado será mayor a menor edad de la madre (5).

Si la madre es menor de 25 años al momento del nacimiento del hijo afectado, dicho riesgo aumenta 50 veces respecto a lo esperado para ese grupo de edad en la población general. Para madres entre 25 y 35 años, el aumento del riesgo es de 5 veces; para madres mayores de 35 años, no se observa en general aumento del riesgo (14).

Si bien, la frecuencia de no disyunción aumenta en madres mayores de 30 años, en mujeres jóvenes sería de esperar la participación de otros factores tales como las translocaciones.

Es evidente, por lo tanto, que el grupo de madres jóvenes, es el que potencialmente puede recibir el mayor beneficio del consejo genético.

En una revisión preliminar que realizamos en 1980, de los expedientes de la Escuela de Enseñanza Especial "Fernando Centeno Güell" en Guadalupe, de 279 niños con retardo mental, 66 tenían diagnóstico clínico de Síndrome de Down. De estos 66 niños, únicamente a cuatro se les había hecho previamente un cariotipo.

Treinta y uno de los 66 niños son hijos de madres menores de 30 años al momento del nacimiento. Por las razones anteriormente señaladas, nuestro estudio estuvo dirigido a este grupo, lográndose analizar 28 de los 31 casos.

MATERIALES Y METODOS

Pacientes:

Se estudiaron 28 niños con diagnóstico clínico de Síndrome de Down de la Escuela de Enseñanza Especial "Fernando Centeno Güell" hijos de madres con edades entre 16 y 30 años al momento del nacimiento del niño. La edad de los padres en ese momento era de 20 a 50 años.

Del total de niños 14 son varones y 14 mujeres con edades de 3 a 14 años y 1 1/2 y 16 años respectivamente (Tabla I).

La información referente al niño y a los padres se recogió por medio de un cuestionario y/o consultando los expedientes de la Escuela.

Laboratorio:

Se tomaron muestras de sangre periférica heparinizada, de cada uno de los niños del estudio; cultivándose por triplicado 0.2 ml. de esa sangre en 5 ml. de medio McCoy's 5A modificado (Gibco), complementado al 16% con suero fetal bovino preparado en INCIENSA.

La cosecha de las células se hizo de acuerdo al método descrito por Moorehead, (15). Para cada niño, se contó un mínimo de 25 células, reconstruyéndose el cariotipo en al menos 6 células en metafase.

RESULTADOS

Se confirmó el diagnóstico clínico de Síndrome de Down, en el total de los 28 casos. Tres de los niños (10.7%) presentaban translocaciones (Tabla II) y el resto correspondieron a trisomías 21 características.

Las translocaciones observadas en estos niños son de dos tipos: translocaciones de un cromosoma 21 a otro miembro del grupo G (21 ó 22), en dos de los casos y translocaciones de un cromosoma 21 a un miembro del grupo D (13, 14 ó 15) en uno de los casos (Ver tablas II y III).

Se trató de hacer el cariotipo de los respectivos padres de los niños, pero únicamente fue posible a los dos padres de uno y a la madre de otro. Los otros rehusaron el estudio, a pesar de la amplia información que se les brindó. Ninguno de los padres estudiados presentó un patrón anormal de cromosomas (Tabla III).

DISCUSION

Para mongolismo, la frecuencia esperada de translocaciones es de 4.8%. En el presente estudio, de 28 niños tres presentaron translocaciones lo que da una frecuencia de 10.7%, cifra considerablemente alta que puede explicarse si se toma en cuenta la edad materna al momento del nacimiento que fue en este caso 30 años, ya que en estas circunstancias, es de esperarse una mayor prevalencia de translocaciones como causantes del Síndrome de Down. Por

TABLA II
DISTRIBUCION DE LAS ALTERACIONES
CROMOSOMICAS ENCONTRADAS EN LA
MUESTRA

Tipo de alteración cromosómica	Sexo		Total
	F	M	
Trisomía 21	14	11	25 (89.3%)
Translocación G/21		2	2 (7.1%)
Translocación D/21		1	1 (3.6%)
Total	14	14	28 (100%)

otro lado, es un hecho bien establecido que el riesgo de Síndrome de Down aumenta significativamente en hombres mayores de 55 años (17). Sin embargo, otros autores no han encontrado una relación significativa entre edad del padre y frecuencia del Síndrome de Down (6, 7, 11).

La curva de distribución de la edad materna en relación a dicho Síndrome es bimodal, con un pico cerca de los 28 años, y otro cerca de los 36 años y medio. El primero

corresponde al pico máximo de nacimientos, e incluye la mayoría de las translocaciones hereditarias o espontáneas. El segundo pico, no está relacionado con la tasa de nacimiento, sino más bien con la edad materna (7).

De acuerdo con estudios previos, se espera que el porcentaje de translocaciones tipo 21/G y 21/D sean del 40.9 y 54.2 respectivamente y que un 4.9% corresponda a otros tipos (8). En nuestro caso encontramos una proporción de

TABLA III
CONTEOS CROMOSOMICOS Y ANALISIS DEL CARIOTIPO EN NIÑOS CON SINDROME DE DOWN, QUE PRESENTARON TRANSLOCACIONES ASI COMO SUS PADRES

Paciente	Sexo	Fenotipo	Parentesco	Nº de células de acuerdo al número de cromosomas				Interpretación	
				< 45	45	46	47		Total de células
C.Q.	M	Síndrome de Down		—	1	29	—	30	translocación 21/G
A.H.	M	S. Down		1	—	30	—	31	Translocación 21/G
F.L.	M	S. Down		—	2	32	—	34	Translocación 21/D
R.L.	M	Normal	Padre de F.L.	—	—	19	—	19	Normal
C.L.	F	Normal	Madre de F.L.	1	—	23	—	24	Normal
L.Z.	M	Normal	Madre de C.Q.	—	—	15	—	15	Normal

TABLA I
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES Y SUS PADRES

Paciente	Sexo	Edad en años al momento del estudio	Diagnóstico	Edad al nacimiento del hijo	
				Madre	Padre
N.T.	M	4	47,xy + 21	21	38
J.S.	M	4	47,xy + 21	18	28
M.S.	M	3	47,xy + 21	17	20
M.A.	F	3	47,xx + 21	27	49
R.A.	F	1½	47,xx + 21	32	26
G.M.	M	6	47,xy + 21	27	31
P.G.	M	7	47,xy + 21	29	42
A.G.	M	5½	47,xy + 21	25	33
R.B.	M	4	47,xy + 21	16	26
M.A.R.	F	2	47,xx + 21	24	22
V.M.	F	4	47,xx + 21	25	23
A.M.	F	4	47,xx + 21	25	27
S.Ch.	F	6	47,xx + 21	26	29
M.G.	F	5	47,xx + 21	20	23
M.C.	F	4	47,xx + 21	30	30
A.A.	F	9	47,xx + 21	29	33
E.Z.	M	7	47,xy + 21	21	24
J.A.	F	6	47,xx + 21	24	26
C.Q.	M	13	46,xy + (21, G)	30	43
L.R.	M	14	47,xy + 21	20	25
L.C.	F	10	47,xx + 21	25	50
C.M.	F	16	47,xx + 21	30	32
K.M.	F	8	47,xx + 21	21	30
E.C.	M	7	47,xy + 21	30	32
M. A. Ch.	F	15	47,xx + 21	25	27
A.H.	M	9	46,xy + (21, G)	21	29
F.L.	M	10	46,xy + (21, D)	29	35

66.6% y 33.4%, para los tipos 21/G y 21/D, respectivamente.

En el caso de los dos niños a los que fue posible hacer el cariotipo a los padres, el presentar estos casos un patrón cromosómico normal, se puede deducir que esas translocaciones son producidas "de novo" y que no son heredadas. Al respecto es interesante señalar que el 96% de todas las translocaciones 21/G, ocurren "de novo", siendo únicamente un 4% de ellas heredables (8).

Aunque en este estudio no logramos encontrar translocaciones heredadas, y por consiguiente tampoco proporcionar consejo genético, consideramos de interés comunicar estos hallazgos preliminares, con el fin de motivar la introducción de un programa en que se estudie en forma rutinaria al mayor número posible de casos de alto riesgo en nuestra población. Es indudable que las políticas en cuanto a Servicios de Salud, deben orientarse hacia el desarrollo de programas preventivos de este tipo, que aminoran el costo moral y económico de estos problemas y de la enfermedad en general.

BIBLIOGRAFIA

1. Aráuz, C., Pacheco, G., Ledezma, L.G. Características de las malformaciones congénitas más frecuentes en Costa Rica II. *Acta Méd. Cost.*, 1976. 19:29-42.
2. Barrantes, R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica, I. Mortalidad, registro y vigilancia. *Acta Med. Cost.* 1980. 23:119-131.
3. Breg, W.R., Miller, A.J., Schmickel, R.D. Chromosomal translocation in patients with mongolism and in their normal relatives. *New Engl. J. Med.* 1962. 255:846.
4. Brennan, B.G. & Carr, D.H. Parental origin triploid and D and G trisomy in spontaneous abortions. *J. Med. Genet.* 1979. 16:285-287.
5. Day, R.W. & Wright, S.W. Down's Syndrome at young maternal ages: Chromosomal and family studies. *J. Pediatrics*, 1965. 66:764-771.
6. Erickson, J.D. Down Syndrome, paternal age, maternal age and birth order. *An. Hum. Genet. Lond.*, 1978. 41:289-298.
7. Erickson, J.D. Paternal Age and Down Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, 1979. 31:489-497.
8. Grouchy, J. and Turleau, C. *Clinical Atlas of Human Chromosomes*. Wiley Medical Publication. 1977 pp. 187-201.
9. Galjaard, H. *Genetic Metabolic Diseases*. Elsevier North-Holland Biochemical Press 1980 pp. 5-14.
10. Hamerton, J.L., Briggs, S.M., Giannelli, F. & Carter, C.O. Chromosome studies in detection of parents with high risk of a second child with Down's Syndrome. *Lancet* 161 II:788-791.
11. Hook, E.B. and Lindsjö, A. Down Syndrome in live births by single years maternal age interval in a Swedish study: Comparison with results from a New York State Study. *Am. J. Hum. Genet.* 1978. 30:19-27.
12. Hook, E.B. Genetic Counseling Dilemmas: Down Syndrome: paternal Age and recurrence risk after remarriage. *Am. J. Med. Genet.* 1980. 5:145-151.
13. Manning, C. and Goodman, H. Parental origin of chromosomes in Down's Syndrome. *Hum. Genet.* 1981. 59:101-103.
14. Mikkelsen, M. and Stene, J. Genetic Counselling in Down's Syndrome. *Human Heredity*, 1970. 20:457-464.
15. Moorhead, P.S., Nowell, P.C., Hellman, J. et al. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Experimental Cell Research* 1960. 20:613-616.
16. Pacheco, G., Aráuz, C.M., Ledezma, L.G. Frecuencia de las malformaciones congénitas en Costa Rica. *Acta Med. Cost.*, 1974. 17:211-220.
17. Stene, J., Fischer, G. Stene, E. et al. Paternal age effect in Down's Syndrome. *Ann. Hum. Genet. London* 1977. 40:299-306.
18. Stephens, T. and Shepard, T. The Down Syndrome in the fetus. *Teratology*, 1980. 22:37-41.
19. Thompson and Thompson. *Genetics in Medicine*, W.B. Saunder Co. Philadelphia. 1973. pp. 135-151.

AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Andrew T.L. Chen, Jefe del Laboratorio de Citogenética de los Centros para el Control de la Enfermedad (CDC) de Atlanta. G.A., EUA, por las valiosas discusiones en relación con este trabajo.