

Síndrome de trisomía 21

Rodrigo Hurtado^{1*} y Carlos A. Tirado^{1,2*}

1. The International Circle of Genetics Studies, Los Angeles California

2. Baylor Scott & White Health, Department of Pathology, Temple, TX., USA

*Ambos autores contribuyeron igualmente a este manuscrito.

Resumen

El síndrome de trisomía 21 es la aneuploidía más común causada por una copia extra del cromosoma 21, caracterizada por un fenotipo con fisuras palpebrales inclinadas, pliegue palmar único e hipotonía. Tiene una incidencia de aproximadamente 1 de cada 800 nacimientos y su probabilidad aumenta junto con la edad de la madre. Se puede presentar por diversos eventos cromosómicos anómalos como trisomía 21 completa, traslocaciones, mosaicismos y trisomías parciales. La detección de esta enfermedad incluye pruebas prenatales invasivas: análisis de vellosidades coriónicas (CVS) y la amniocentesis, como también las pruebas prenatales no invasivas (NIPT) que se basan en el uso de ADN fetal libre de células (cffDNA). A pesar de la condición genética de la enfermedad que dificultan la inclusión social del individuo, existen programas que promueven su integración a la sociedad.

Palabras clave: trisomía 21, CVS, amniocentesis, NIPT

Abstract

Trisomy 21 syndrome is the most common aneuploidy caused by an extra copy of chromosome 21, characterized by a phenotype with sloping palpebral fissures, single palmar crease, and hypotonia. It has an incidence of approximately 1 in 800 births and its probability increases with the age of the mother. It can occur due to various abnormal chromosomal events such as complete trisomy 21, translocations, mosaicisms, and partial trisomies. Screening for this syndrome includes invasive prenatal tests: chorionic villus analysis (CVS) and amniocentesis, as well as non-invasive prenatal tests (NIPT) that are based on the use of cell-free fetal DNA (cffDNA). Despite the genetic condition of the disease that hinders the social inclusion of the individual, there are programs that prevent their social isolation.

Keywords: trisomy 21, CVS, amniocentesis, NIPT

Introducción

El síndrome de trisomía 21, conocido comúnmente como síndrome de Down (SD), es la aneuploidía más frecuente y está relacionada principalmente con efectos neurológicos adversos como la discapacidad intelectual entre otros signos clínicos. Tiene una incidencia mundial de aproximadamente 1 de cada 800 nacimientos (Bull, 2020). Los principales rasgos fenotípicos de esta enfermedad incluyen fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, puente nasal plano, pliegue palmar único, pliegues nucales, clinodactilia del quinto dedo, baja estatura e hipotonía (Figura 1) (Bull, 2011; Raffi et al., 2019; Bull, 2020). Los individuos con síndrome de trisomía 21 están más propensos a padecer enfermedades cardíacas congénitas, enfermedades del sistema inmunológico y la enfermedad de Alzheimer (Tsou et al., 2020). Su esperanza de vida ha ido en aumento en las últimas décadas llegando a tener un promedio de vida de 60 años, y, consecuentemente, incrementa la probabilidad de padecer enfermedades que se asocian

al envejecimiento propias del síndrome de trisomía 21 (Sánchez Pérez, 2018; Tsou et al., 2020). Los pacientes con síndrome de trisomía 21 (~95%) pueden presentar una copia extra del cromosoma 21 por diversos eventos cromosómicos anómalos: trisomía 21 completa, traslocaciones, mosaicismos y trisomías parciales (Tabla 1) (Nussbaum et al., 2016; Pelleri et al., 2016; Raffi et al., 2019; Bull, 2020). Uno de los factores más importantes que condiciona esta enfermedad, y todas las trisomías autosómicas humanas, es la edad de la madre (Nagaoka et al., 2012; Antonarakis et al., 2020). La probabilidad de tener descendencia con trisomía 21 aumenta junto con la edad materna: entre los 15-24 años: 1/1300, entre los 25-29 años: 1/1100, a los 35 años 1/350, a los 40 años: 1/100 y a los 45 años: 1/25 (Kaminker y Armando, 2008).

Etiología genética del síndrome de trisomía 21

Una copia extra del cromosoma 21 del *Homo sapiens* (HSA21) es la causa del síndrome de trisomía 21 (Síndrome de Down) (Antonarakis et al., 2020). Se sabe que el cromosoma 21 es el cromosoma más pequeño y contiene 98 genes y 59 pseudogenes (Hattori et al., 2000; Plaiasu, 2017), y que la duplicación del material genético del cromosoma 21 podría ser el causante de generar los rasgos principales de esta enfermedad. Según investigaciones, sugieren que en todo este material genético duplicado existe una región crítica del síndrome de trisomía 21 (DSCR, por sus siglas en inglés), la cual presenta un límite proximal entre los marcadores D21S17 y D21S55, y un límite distal en MX1 (Rahmani et al., 1989; Korenberg et al., 1994; Plaiasu, 2017). El síndrome de trisomía 21 se puede presentar por eventos cromosómicos anormales (Tabla 1), siendo uno de ellos la trisomía 21 completa (Figura 2) producto de un defecto en la disyunción meiótica que no permite una adecuada segregación cromosómica en la meiosis generando un gameto con dos cromosomas 21 (Antonarakis, 1998; Coppedè, 2016). También están las traslocaciones robertsonianas, en donde el brazo largo del cromosoma 21 está traslocado usualmente con los cromosomas 14 (Figura 3), 21 y 22, representando el 2-4% de los casos. Por otro lado, está el mosaicismo (2%) generado posteriormente a la fertilización. Las trisomías parciales del cromosoma 21 son eventos raros en el síndrome de trisomía 21 representando menos del 1%, este porcentaje de pacientes permite el estudio de la región génica que produce los rasgos característicos, así como también el estudio de regiones triplicadas que no generen estos rasgos característicos (Nussbaum et al., 2016).



Figura 1. Principales rasgos fenotípicos de la trisomía 21. Tomado de Bull, 2020.

Tabla 1. Anomalías cromosómicas que originan la trisomía del cromosoma 21.

Anomalía cromosómica	Descripción	Casos (%)	Referencia
Trisomía completa	Producto de la no disyunción meiótica	95	Nussbaum et al., 2016
Traslocaciones	Mayormente asociadas al cromosoma 14, 21 o 22	3-4	Nussbaum et al., 2016; Raffi et al., 2019
Mosaicismo	El individuo tiene población de células normales y con la trisomía del cromosoma 21	2	Nussbaum et al., 2016
Trisomía parcial	Ocurre cuando solo se triplica un segmento del cromosoma 21	<1	Nussbaum et al., 2016; Pelleri et al., 2016; Bull, 2020

Detección del síndrome de trisomía 21

Para la detección del síndrome de trisomía 21 (síndrome de Down) se emplea el marcador ecográfico. La ecografía de un feto sano (Figura 4) se diferencia de la ecografía de un feto con trisomía 21 por la presencia de la translucidez nucal (TN) (Figura 5), este marcador se realiza en los 3 primeros meses del embarazo y se asocia con el desarrollo de aneuploidías, incluyendo el síndrome de trisomía 21. Además, mediante este marcador ecográfico se ha detectado, en el 62-70% de fetos con trisomía 21, un hueso nasal hipoplásico o ausente (Figura 5) en el primer trimestre. Por otro lado, están los marcadores séricos o bioquímicos como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A, por sus siglas en inglés) y la gonadotropina coriónica humana (β -hCG, por sus siglas en inglés), que son liberadas por la placenta y sirven para la detección de este síndrome. En muchos países realizan detecciones del síndrome de trisomía 21 utilizando los dos marcadores antes mencionados y se le conoce como prueba combinada (Spencer, 2014; Shanahan et al., 2020). Sin embargo, cuando el embarazo es considerado de “alto riesgo” para desarrollar este síndrome, se debe realizar pruebas diagnósticas más exactas para confirmar la enfermedad. Entre estas pruebas tenemos al análisis de vellosidades coriónicas (CVS, por sus siglas en inglés) y la amniocentesis, ambas son pruebas prenatales invasivas que consiste en la extracción de muestra a través de una punción en el abdomen de la madre y tienen alto riesgo por causar aborto espontáneo (Alldred et al., 2017; Plaiasu, 2017). Estas pruebas invasivas se aplican conjuntamente con técnicas de citogenética convencional e hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés), siendo la primera la más común para confirmar la copia extra del cromosoma 21 (Murthy et al., 2007; Trevisan et al., 2014; Plaiasu, 2017). Por otro lado, están las pruebas prenatales no invasivas (NIPT, por sus siglas en inglés) como la reacción cuantitativa en cadena de la polimerasa fluorescente (QF-PCR, por sus siglas en inglés), la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA, por sus siglas en inglés), hibridación genómica comparativa (CGH) y la secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés) (Plaiasu, 2017). Las NIPT se basan en el uso de la técnica de ADN fetal libre de células (cffDNA, por sus siglas en inglés) y fue empleada por primera vez en 2011. Esta

técnica consiste en obtener fragmentos cortos de ADN de <193 pb (aprox.) del plasma de la madre para usarlos en diferentes ensayos clínicos y se sabe que la detección del síndrome de trisomía 21 mediante el uso de esta técnica es de ~99% y su tasa de falsos positivos de 0.1% (Nigam et al., 2012; Dey et al., 2013; Gil et al., 2015; Norton et al., 2015), sin embargo tiene un costo elevado la aplicación de esta técnica para la detección del síndrome de trisomía 21 u otras aneuploidías (Chitty et al., 2016; Barnoy et al., 2017).

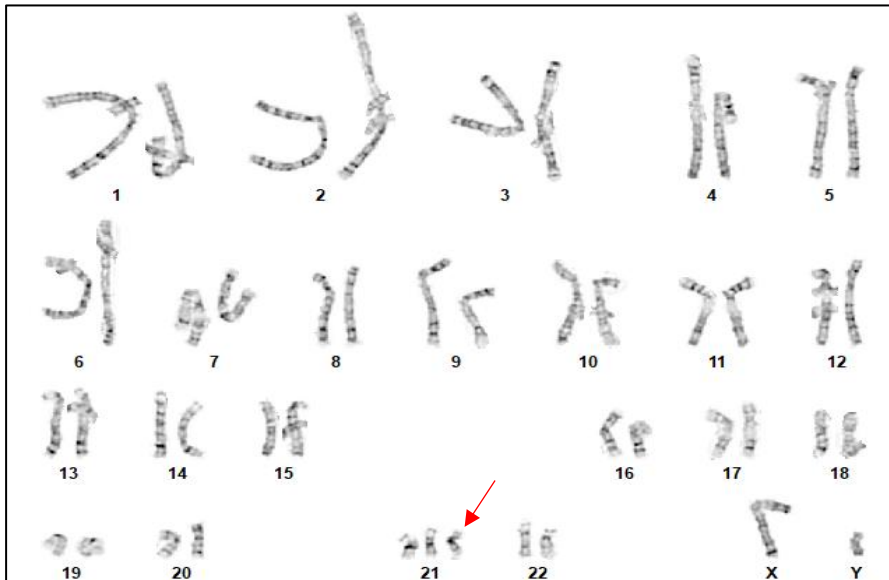


Figura 2. Cariotipo de un paciente con trisomía 21. Nomenclatura: 47,XY,+21. Cortesía del Laboratorio de Citogenética de Baylor Scott & White Health, Department of Pathology - Temple, Texas. USA.

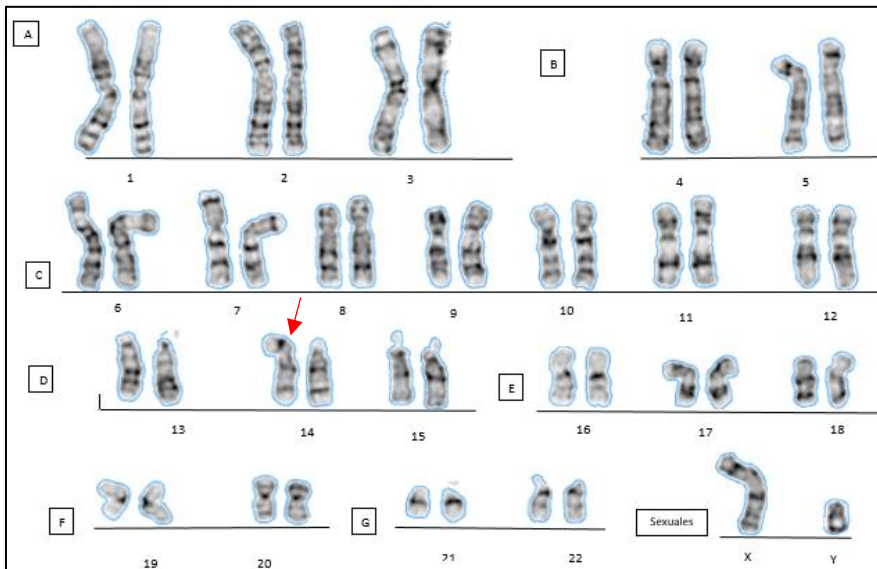


Figura 3. Cariotipo de un paciente con síndrome de trisomía 21 producto de una con traslocación robertsoniana der(14;21). Nomenclatura: 46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21. Cortesía del Laboratorio de Citogenética de Baylor Scott & White Health, Department of Pathology - Temple, Texas. USA.

Inclusión social

El entorno y los diversos signos clínicos del síndrome de trisomía 21 (síndrome de Down) condicionan al individuo dificultando su desarrollo, adaptación e inclusión social (Lima y Tavares, 2008; Barbosa et al., 2018). A pesar de estas dificultades esto no ha sido obstáculo, por el contrario, se ha ido mejorando la integración social mediante programas de desarrollo, laborales (Sánchez Pérez, 2018) y de salud, este último mediante el mejoramiento en el aspecto de psico-motilidad (habilidades y destrezas) del individuo (Lauteslager, 2005; Nicolae y Enikö, 2012). Estos programas deberán ir perfeccionándose para contrarrestar las dificultades y así evitar un aislamiento social (Sánchez Pérez, 2018).



Figura 4. Ecografía de un feto sano a las 12 semanas de gestación. Tomado de Cicero et al., 2001.



Figura 5. Ecografía de un feto con síndrome de trisomía 21 a las 12 semanas de gestación que presenta translucidez nucal y hueso nasal ausente. Tomado de Cicero et al., 2001.

Referencias bibliográficas:

- Allred SK, Takwoingi Y, Guo B, et al. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3(3):CD012600. Published 2017 Mar 15. doi:10.1002/14651858.CD012600
- Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):9. doi:10.1038/S41572-019-0143-7
- Antonarakis SE. Down syndrome. In: *Principles of Molecular Medicine*. Springer; 1998:1069-1078.
- Barbosa TMMF, Lima ILB, Alves GÂ dos S, Delgado IC. Contribuições da Fonoaudiologia na inserção de pessoas com síndrome de Down no mercado de trabalho. *CoDAS*. 2018;30(1). doi:10.1590/2317-1782/20172016144
- Barnoy S, Biton A, Itzhaki M. Social Inclusion of Children With Down Syndrome: Jewish and Muslim Mothers' Knowledge, Attitudes, Beliefs, and Behavioral Intentions. *J Pediatr Nurs*. 2017;35:50-56. doi:10.1016/j.pedn.2017.02.035
- Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2344-2352. doi:10.1056/NEJMra1706537
- Bull MJ; Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome [published correction appears in *Pediatrics*. 2011 Dec;128(6):1212]. *Pediatrics*. 2011;128(2):393-406. doi:10.1542/peds.2011-1605
- Chitty LS, Wright D, Hill M, et al. Uptake, outcomes, and costs of implementing non-invasive prenatal testing for Down's syndrome into NHS maternity care: prospective cohort study in eight diverse maternity units. *BMJ*. 2016;354. doi:10.1136/BMJ.I3426
- Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*. 2001;358(9294):1665-1667. doi:10.1016/S0140-6736(01)06709-5
- Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol*. 2016;90(12):2917-2929. doi:10.1007/s00204-016-1843-3
- Dey M, Sharma S, Aggarwal S. Prenatal screening methods for aneuploidies. *N Am J Med Sci*. 2013;5(3):182-190. doi:10.4103/1947-2714.109180
- Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(3):249-266. doi:10.1002/uog.14791
- Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, et al. The DNA sequence of human chromosome 21 [published correction appears in *Nature* 2000 Sep 7;407(6800):110]. *Nature*. 2000;405(6784):311-319. doi:10.1038/35012518
- Kaminker P, Armando R. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético [Down syndrome: First part: clinical and genetic approach]. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(3):249-259. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000300011&lng=en&tlng=en

- Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(11):4997-5001. doi:10.1073/pnas.91.11.4997
- Lautelager PE., Vişlan M. Copiii cu sindromul Down: dezvoltare motorie și intervenție. Editura de Sud. 2005
- Lima FJ, Tavares FSS. Barreiras atitudinais: obstáculos à pessoa com deficiência na escola. In: Souza OH, editor. Itinerários da inclusão escolar. Porto Alegre: AGE; 2008:23-32.
- Murthy SK, Malhotra AK, Mani S, et al. Incidence of Down syndrome in Dubai, UAE. *Med Princ Pract*. 2007;16(1):25-28. doi:10.1159/000096136
- Nagaoka SI, Hassold TJ, Hunt PA. Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nat Rev Genet*. 2012;13(7):493-504. doi:10.1038/nrg3245
- Nicolae N, Enikő P. Improving social and professional integration of people with Down syndrome by means and kinetic techniques. *Procedia - Soc Behav Sci*. 2012;33:493-497. doi:10.1016/J.SBSPRO.2012.01.170
- Nigam A, Saxena P, Prakash A, Acharya AS. Detection of Fetal Nucleic Acid in Maternal Plasma: A Novel Noninvasive Prenatal Diagnostic Technique. *JIMS*. 2012;25(3):199-200. <http://www.imsaonline.com/june-sep-2012/19.pdf>
- Norton ME, Wapner RJ. Cell-free DNA Analysis for Noninvasive Examination of Trisomy. *N Engl J Med*. 2015;373(26):2582. doi:10.1056/NEJMc1509344
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Chapter 6 – The Chromosomal and Genomic Basis of Disease: Disorders of the Autosomes and Sex Chromosomes. In: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 8th ed. Elsevier, Philadelphia; 2015:333–348.
- Pelleri MC, Cicchini E, Locatelli C, et al. Systematic reanalysis of partial trisomy 21 cases with or without Down syndrome suggests a small region on 21q22.13 as critical to the phenotype. *Hum Mol Genet*. 2016;25(12):2525-2538. doi:10.1093/hmg/ddw116
- Plaiasu V. Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. *Maedica (Bucur)*. 2017;12(3):208-213.
- Rafii MS, Kleschevnikov AM, Sawa M, Mobley WC. Down syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2019;167:321-336. doi:10.1016/B978-0-12-804766-8.00017-0
- Rahmani Z, Blouin JL, Creau-Goldberg N, et al. Critical role of the D21S55 region on chromosome 21 in the pathogenesis of Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(15):5958-5962. doi:10.1073/pnas.86.15.5958
- Sánchez Pérez MR. Síndrome de Down y atención primaria [Down's syndrome and primary health care]. *Semergen*. 2018;44(5):295-296. doi:10.1016/j.semerg.2018.05.003
- Shanahan M, Smith JF, Editor M, Chelmon D, Theiler R. Pearls of Excellence™ Ultrasound Markers for Down Syndrome. Published online 2020. doi:10.1097/AOG.0000000000001406
- Spencer K. Screening for Down syndrome. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2014;244:41-47. doi:10.3109/00365513.2014.936680

Trevisan P, Moraes FN de, Mattos VF de, et al. Cytogenetic profile of patients with Down syndrome in southern Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2014;132(4). doi:10.1590/1516-3180.2014.1324765

Tsou AY, Bulova P, Capone G, et al. Medical Care of Adults With Down Syndrome: A Clinical Guideline. *JAMA.* 2020;324(15):1543-1556. doi:10.1001/jama.2020.17024

Corresponding author

Dr. Carlos A. Tirado

Carlos.Tirado@BSWHealth.org