

## 02 Genética y diagnóstico

### 2.1 Genética

El síndrome de Down, como se ha indicado en la Introducción, es el cuadro clínico que deriva de la presencia de 47 cromosomas en el núcleo de las células de un organismo humano, en lugar de los 46 que existen normalmente. Ese cromosoma adicional o extra pertenece a la pareja 21.

Los cromosomas contienen los genes que son la base de la información que rige el desarrollo y constitución del organismo, y que se transmite de padres a hijos. Normalmente, cada progenitor aporta a su descendencia la mitad de la información genética en forma de 23 cromosomas contenidos en el núcleo del óvulo (madre) o del espermatozoide (padre). Así el nuevo ser humano tiene 46 cromosomas distribuidos en 23 parejas (de la 1 a la 22, más la pareja de cromosomas sexuales: X-X para la mujer, X-Y para el varón). Puesto que los cromosomas contienen los genes, eso significa que de cada gen hay dos copias. Por causas que aún desconocemos, el óvulo o el espermatozoide puede aportar 24 cromosomas en lugar de 23, dos de los cuales corresponden al par 21. En tal caso, en el momento de la fecundación, la fusión del óvulo con el espermatozoide originará la primera célula del nuevo ser que contendrá 47 cromosomas de los que 3 pertenecen al par 21; por tanto, tiene 3 copias de los genes que se encuentran en el cromosoma 21, en lugar de dos. Este desequilibrio de genes ocasionado por la presencia del cromosoma extra origina las modificaciones estructurales y funcionales que se manifiestan por último en el síndrome de Down, llamado también trisomía 21.

“Síndrome” es un término médico que define el conjunto de síntomas y signos que tienden a aparecer de forma agrupada y que expresan la presencia de una alteración médica concreta, es decir, conforman un patrón identificable. “Down” es el apellido del médico inglés John Langdon Down que en 1866 descubrió y definió

este síndrome. Aunque en las primeras décadas del siglo XX se sospechaba ya que el síndrome de Down podría deberse a alguna anomalía cromosómica, no fue hasta 1959 cuando los genetistas Jérôme Lejeune y Marthe Gautier en Francia y Patricia Jacobs en el Reino Unido asociaron de forma incontrovertible el síndrome de Down con la presencia de tres cromosomas 21 en las células: trisomía 21. Por consiguiente, sólo se puede diagnosticar con seguridad que una persona tiene síndrome de Down si los estudios de laboratorio demuestran que sus células tienen tres cromosomas 21. Los signos y síntomas, incluidos los ecográficos fetales, son sólo datos presuntivos.

La forma más frecuente de síndrome de Down es la ya descrita: tres cromosomas 21 completos; se denomina **trisomía regular o simple** y aparece en el 95% de los casos. El origen de este error es la mala separación de la pareja 21 al formarse el óvulo o el espermatozoide, en el momento de pasar de 46 cromosomas a 23 (meiosis): se llama no-disyunción. Este error aparece con mucha mayor frecuencia en el óvulo (85-90%) que en el espermatozoide (10-15%). Desconocemos la causa originaria de la no-disyunción. Sólo sabemos con seguridad que cuanto mayor es la edad de la madre, mayor es la probabilidad de que tenga un hijo con síndrome de Down, probabilidad que aumenta de forma exponencial a partir de los 35 años; pero una madre puede engendrar un hijo con síndrome de Down a cualquier edad.

En el 3-4% de los casos, la trisomía 21 se presenta en forma de **translocación**: se debe a que, al separarse los dos cromosomas 21 en la formación del óvulo o el espermatozoide, uno de ellos (o un trozo o segmento) queda unido a otro cromosoma (generalmente al 14 pero puede hacerlo a otros, incluido el 21) para formar un solo cromosoma. Aproximadamente tres de cada cuatro translocaciones ocurren espontáneamente durante la fertilización. Las restantes son heredadas de los progenitores, única situación en la que el síndrome de Down es causada por una condición cromosómica materna o

paterna, en donde la madre o el padre se comporta como portador: ella o él no tienen síndrome de Down porque sus células sólo tienen dos cromosomas 21 (uno de ellos translocado), pero su óvulo o espermatozoide puede aportar esos 2 cromosomas 21 que se sumarán al cromosoma 21 de su cónyuge durante la fertilización.

La trisomía 21 por **mosaicismo cromosómico** (1-2%) significa que sólo una fracción de células del organismo tiene trisomía 21. El mosaico surge en una fase posterior a la concepción, debido a una mala segregación de los cromosomas 21 en alguna de las divisiones iniciales de las células. Tendrán trisomía las células que deriven de la célula en donde hubo mala segregación; por eso, la fracción de células trisómicas puede ser muy variable entre un individuo y otro.

Durante muchos años se ha propuesto que el fenotipo (manifestaciones orgánicas de la trisomía 21) propio del síndrome de Down se debe principalmente a la triplicación de copias de genes situados en una región concreta del cromosoma 21 situada en la porción distal del brazo grande del cromosoma (región DSCR). Esta idea no se ve apoyada por las investigaciones más recientes. Genes situados en regiones muy diversas y distantes del cromosoma pueden contribuir a aspectos diversos del fenotipo.

EL fenotipo es muy variable entre una persona y otra. Ténganse presentes las observaciones expuestas en la página 15 (Justificación del programa de salud). Con frecuencia se habla de “grados” del síndrome de Down. En sentido estricto no existen grados en la trisomía simple: o hay tres cromosomas 21 o no los hay. Por “grados” la gente suele referirse a las variaciones en la discapacidad intelectual. Todas las personas con síndrome de Down tienen discapacidad intelectual, pero ésta puede ser muy variable tanto por causas genéticas como por causas ambientales (se aborda este tema con amplitud en la sección “Discapacidad intelectual”, pág. 37 y siguientes).

En cuanto a la probabilidad de que se repita la presencia de un síndrome de Down en futuros embarazos dependerá del tipo de alteración. Si se tuvo un trisomía regular el riesgo de tener otro embarazo con síndrome de Down será como mínimo del 1% pero puede ser mayor en función de la edad materna. Si el antecedente es de un mosaico la recurrencia es inferior al 1%. Por el contrario, si se trata de una translocación estará condicionado a si se trata de un proceso de novo o presente de uno de los progenitores. Si es de novo la probabilidad que se repita es baja, inferior al 1%. Por el contrario, si procede de uno de los progenitores dependerá del tipo, en las translocaciones entre un 14 y un 21 maternas el riesgo es del 10%, si es el padre el portador será del 3%. En todos los casos es importante buscar un asesoramiento genético especializado.