

# **CITOGENETICA Y CARDIOPATIAS CONGENITAS EN EL SINDROME DE DOWN**

## **GENETICS AND CONGENITAL HEART DEFECTS IN DOWN SYNDROME**

Autores:

**Dr. Marco A. Durán Alemán<sup>1</sup>**

**Dra. Letty Muzzio Prott<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Cardiólogo

<sup>2</sup> Genetista Clínico

Hospital "Roberto Gilbert Elizalde"  
Guayaquil - Ecuador

## RESUMEN

**Introducción/objetivo.** El objetivo de este estudio es analizar el tipo de cardiopatía congénita más frecuente en el síndrome de Down, así como la distribución porcentual de acuerdo a la alteración citogenética que pueden presentar los paciente Down y su relación con la severidad de la cardiopatía .

**Métodos.** Se estudiaron 103 niños con diagnóstico genético de síndrome de Down entre Enero 2006 y Enero 2008 los que fueron evaluados mediante Ecocardiografía-Doppler

**Resultados.** En el 78,6% se encontró alguna cardiopatía congénita, siendo la más frecuente la Comunicación interventricular, seguida por Comunicación interauricular, Ductus Arterioso permeable, Canal atrioventricular completo, Tetralogía de Fallot y otras. En el tipo de trisomía, la variedad Mosaico mostró gran diferencia, comparado con Europa y USA. En este grupo la patología cardíaca fue menos compleja y además se encontró mayor porcentaje de corazones sanos

**Conclusiones.** Hemos encontrado diferencias étnicas en el tipo de cardiopatía congénita en el síndrome de Down así como en el porcentaje de pacientes con mosaicismo . En esta variable trisómica se observan grados menores de severidad en la cardiopatía asociada

Palabras clave: Síndrome de Down, Cardiopatía congénita, Mosaico, Comunicación interventricular, Canal Atrioventricular completo

## SUMMARY

**Introduction/Objectives** Because many publications note ethnic differences, the goal of the present project was to analyze the most frequent congenital cardiac defect in Down syndrome and to know the distribution of types of trisomy and its relation with the severity of the cardiologic defect

**Methods** Between January 2006 and January 2008 we reviewed 103 children with cytogenetic diagnosis of Down syndrome and cardiologic evaluation with color Doppler Echocardiography

**Results** At least one cardiac defect was found in 78,6 % of patients. The most frequent pathologies were ventricular septal defect followed by atrial septal defect, atrioventricular septal defect and tetralogy of Fallot

The percentage of mosaic trisomy was higher than the USA and European population. This group of patients had less complex heart disease and more children without congenital heart defect

**Conclusions** We have found ethnics differences in cardiac defects and mosaic trisomy in Down syndrome In the mosaic type we noted less complex and lower percentage of cardiac lesions

Key words clave: Down syndrome, congenital cardiac defect mosaic trisomy, ventricular septal defect, common atrioventricular septal defect

## INTRODUCCION

Dentro de los múltiples rasgos fenotípicos del síndrome de Down (SD) las malformaciones cardíacas congénitas constituyen una causa importante de morbimortalidad, estimándose que entre el 40 y el 60% de niños SD<sup>1</sup> presentan alguna cardiopatía congénita (CC) de las cuales se consideraba al canal atrioventricular completo<sup>2</sup> (CAVC) como la patología más frecuente. Sin embargo, estudios recientes<sup>3,4,5</sup> han demostrado diferencias en la CC asociada al SD entre la población anglosajona y la indoamericana

De los tipos de trisomía, la más común es la Simple o Libre representando el 95% de casos, quedando el 5% restante repartido entre la variedad Mosaico<sup>1</sup> y Translocación. Esta secuencia parece mantenerse sin diferencias raciales, aunque entre los SD de indoamerica se ha observado<sup>6</sup> que el porcentaje de mosaico parece ser mayor que entre los anglosajones. En el SD mosaico, como es conocido, la replicación del cromosoma 21 no es total, se limita a cierta cantidad de células lo que parece reflejarse en una expresión fenotípica menos florida que en las otras formas de trisomía. Se ha comprobado que tanto en el área cognitiva así como en el aspecto físico de los SD mosaico<sup>7,8,9</sup> se ven menos afectadas que en las variedades Libre y Translocación por lo que nos preguntamos si esta relación se mantiene al comparar la complejidad de las CC con el tipo de trisomía

Como objetivos, en el presente estudio nos hemos planteado conocer la prevalencia de las CC en el SD en nuestro hospital, así como la distribución de cada variable de trisomía y determinar una posible relación entre la variable Mosaico y la severidad de la cardiopatía

## POBLACION Y METODOS

La investigación se realizó en la población extraída de la consulta pediátrica que con el fenotipo SD fue evaluada por genética y cardiología durante el periodo 2006 hasta enero 2008. Se seleccionaron en forma consecutiva 117 niños de los cuales 14 salieron del estudio por falta de uno o más criterios de inclusión quedando en total 103 pacientes muchos de los cuales formaron parte de un estudio anterior ya publicado.

Al sexo femenino pertenecen 58 (56%) pacientes La edad de los niños estuvo comprendida entre 1 mes y 15 años con un promedio de 18.08 meses (+37.95) mediana 2.

La exploración ecocardiográfica se realizó con un equipo Philips HD 11 ( Bothell, WA,USA) con sondas S 4-2 y S 12-4

El estudio citogenético de cada paciente correspondió al cariotipo estándar con la técnica de bandeado G en linfocitos de sangre periférica, en los casos sospechosos de mosaicismo se analizaron 50 metafases.

### *Estudios estadísticos*

Al comparar los tipos de trisomía entre las distintas áreas geográficas se utilizó el chi cuadrado El test de Spearman (datos no-paramétricos) se aplicó al comparar los tipos de trisomía con la severidad de la CC

Se considera estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$

## RESULTADOS

### *Cardiopatías congénitas*

En la población estudiada, algún tipo de CC se registró en 81 pacientes (78,6%) de ellos 48 (59,3%) pertenecen al sexo femenino. Defecto congénito único se observó en 32 casos (39,5%) y en 49 pacientes las lesiones fueron múltiples (60,5%)

La patología congénita más frecuente (tabla 1) fue la Comunicación Interventricular (CIV) con 31 casos (38,3 %), seguida por 19 casos (23,5%) de Comunicación Interauricular (CIA), Ductus Arterioso Permeable (DAP) se observó en 16 niños (19,7 %) Canal Atrioventricular completo (CAVC) se presentó en 10 pacientes (12,3 %) Tetralogía de Fallot en 3 casos (3,7 %) El total se completa con una Anomalía de Ebstein y un caso de válvula mitral hendida Entre las CIV, 21 casos se clasificaron como perimembranosa, 9 pacientes fueron del tracto de entrada y un solo caso de CIV muscular En lo que respecta a la CIA todos los casos fueron tipo ostium secundum Como complicación se observó hipertensión arterial pulmonar (HAP) en 30 pacientes portadores de CIV (16), CAVC (9) y PDA(5)

### *Variable Genética*

De la revisión de los estudios citogenéticos se encontró que la variedad de trisomía se distribuyó (tabla 2) de la siguiente manera: Libre con 88 casos (85,44%) Mosaico fueron 13 (12,62%) con replicación celular desde 20 al 80 % y 2 casos de Translocación (1,94%) 46XX y 46 XY fueron 21;21 en ambos casos

Para conocer si existe alguna diferencia con los obtenidos en otras áreas geográficas, nuestros resultados fueron comparados con los publicados en 4 países<sup>9,10,11,12</sup> tomados como forma representativa de cada continente (tabla 3). No encontramos diferencia estadística cuando comparamos los tipos de trisomía Libre y Translocación sin embargo, al comparar la variedad Mosaico nuestra población evidencia un porcentaje superior a la del resto de países observándose una clara diferencia estadística ( $p= 0.00008$ ) con todos ellos excepto con India.

De la relación entre el tipo de trisomía y el grado de severidad de la CC, considerando de mayor complejidad a aquellas como la TDF, CAVC y CIV (requieren cirugía) encontramos que de los 10 niños con CAVC todos tuvieron trisomía Libre. Dos de los 3 casos de TDF se encontró que pertenecían a la trisomía Libre y 1 fue Translocación, mientras que en el grupo de las 31 CIV los 27 fueron trisomía Libre y 4 Mosaico.

Por otra parte, analizando el grupo de niños con corazón sano (22) encontramos que en el grupo Mosaico 4 de 13 pacientes no presentaron cardiopatía (30,76%), mientras que de un total de 88 en la variedad Libre, 18 niños (19,3%) no fueron cardiopatas A pesar de que en ninguna de las relaciones establecidas se obtuvo valor estadístico significativo, se observó cierta tendencia de las cardiopatías menos complejas a agruparse en la variedad Mosaico.

Dentro de este mismo grupo poblacional mosaico, al comparar el porcentaje de replicación celular versus el tipo de cardiopatía congénita tampoco se obtuvo valor estadístico. Intentando

analizar el grupo de niños SD sin cardiopatías frente al tipo de trisomía, la baja población no permitió aplicar test estadístico

## DISCUSION

Varias publicaciones han puesto de manifiesto diferencias en la expresión fenotípica cardiovascular del SD entre las poblaciones indoamericana y las europeas<sup>3,4</sup> incluyendo una de nuestro hospital<sup>5</sup> que careció de diagnóstico genético por lo que realizamos la actual investigación. En esta es llamativo el aparentemente elevado porcentaje de CC encontradas en nuestra población que sobrepasa el promedio históricamente admitido. Al respecto debemos reconocer la presencia de un sesgo en nuestro estudio ya que la mayoría de los pacientes debió primero consultar en pediatría desde donde se enviaban a cardiología aquellos niños que presentaban algún signo de cardiopatía, generalmente soplo produciéndose así una especie de selección de pacientes.

Al igual que en el estudio anterior, volvemos a encontrar en el actual que la CIV es la CC mas frecuente. La CIA fue la segunda CC a diferencia de lo observado anteriormente que fue cuarta. A manera de explicación debemos indicar que en el actual trabajo se han incluido mas niños de edades menores pues de los 19 casos, 13 (68.4%) tuvieron menos de 12 meses, periodo con menor oportunidad<sup>13</sup> de cierre espontáneo. Por otra parte debemos admitir la posibilidad de que algunos defectos de pequeño tamaño hayan sido foramen ovale y no verdaderas CIAs.

Cerca del 20% de nuestros casos presentaron DAP con única patología, resultado que difiere con los publicados en México y Guatemala en donde se la encontró como primera lesión quizá debido a que esas poblaciones engloban un elevado porcentaje (75%) de pacientes de edad inferior al año

Los defectos de CAVC ocupan en nuestra investigación el cuarto lugar, claramente diferentes a los resultados reportados en Europa y USA en donde se considera esta lesión como la de mayor prevalencia.

La causa/causas de la diferencia en la respuesta fenotípica cardiovascular entre poblaciones con síndrome de Down geográficamente distantes no parece por el momento estar del todo esclarecidas. Aunque algunos autores<sup>4</sup> han pensado que la influencia de factores medio-ambientales o la altitud de la ciudad podrían ser determinantes en la morfogénesis cardiaca, no parecen razones suficientes. Investigaciones recientes apuntan a que el fenotipo cardiovascular obedece a múltiples causas entre las que a mas del impacto del defecto genético per se, un rol importante parecen jugar las de tipo racial<sup>14,15</sup> pues se ha comprobado que en etnias como la china e indoamericana existe una predisposición hacia los defectos septales ventriculares mas que a los atrio-ventriculares. Esta hipótesis parece reforzarse con un estudio<sup>16</sup> realizado en USA sobre una población de mas de mil niños con SD separados en 4 grupos según su ascendencia racial. Se observó, entre otros interesantes resultados, que en los niños SD descendientes de hispanoamericanos la CIV fue la CC predominante. Por su parte, el CAVC fue la patología que mayor diferencia étnica presentó, se vio que entre los SD de ascendencia hispanoamericana (mayoría mejicanos y centroamericanos) su frecuencia fue la mitad comparada con los de raza blanca (anglosajones) y la cuarta parte si se la comparaba con los de raza negra (afroamericanos). No hubo comparación con la población de ascendencia asiática por considerar número insuficiente.

Este factor racial parece también estar presente al analizar el tipo de trisomía, hemos encontrado que en la distribución de las tres variables trisómicas <sup>6</sup> el mosaico tiene una representación porcentual en indoamericana mayor que en la caucásica, y bastante similar a la que se presenta entre los asiáticos <sup>12</sup>

Varias publicaciones han reportado que en el SD mosaico, al ser parcial la replicación celular la expresión fenotípica es menor que en las otras variedades de trisomía, hecho que parece reflejado no solamente en la esfera intelectual o en el rasgos físicos <sup>7,8,9</sup> sino también en lo cardíaco. Hemos observado que en nuestro hospital, las formas más graves de CC como CAVC y TDF se agrupan en el SD variedad libre y translocación, no encontramos ninguno en los SD mosaico, por el contrario, en estos pacientes se observaron defectos cardíacos con menor complejidad. Por otro lado, analizando la población SD sin patología cardíaca se vio que si bien en el grupo trisomía libre hubo en total mayor número, sin embargo, mayor valor porcentual de niños sin afectación cardíaca se registró en el grupo de mosaico.

Debemos reconocer que al no lograr en este estudio obtener algún valor estadísticamente significativo los resultados deberían tomarse únicamente como una tendencia, la misma que parece reforzada a la luz de una nueva investigación<sup>16</sup> de reciente publicación. En este trabajo sobre 107 pacientes SD con trisomía Mosaico se comparan con los SD Libre encontrándose que si bien en los Mosaico hubo mayor número de CC, las más complejas y graves se alinearon en los individuos con trisomía Libre. En la esfera cognitiva se vio así mismo que en los SD Libre el desarrollo intelectual de los niños fue menor que el de los Mosaico, además, los niños de este grupo registraron edades más tempranas que los SD Libre al alcanzar ciertas destrezas. Estos datos, unidos a nuestros resultados sugieren la existencia de una fuerte relación positiva entre la severidad del fenotipo y el nivel de trisomía.

La compleja y variada expresión fenotípica del SD difícilmente puede ser explicada por la sola presencia de una copia extra del cromosoma 21. En la búsqueda de la relación fenotipo-genotipo se han logrado importantes adelantos y a pesar de que en modelos animales y en humanos se ha conseguido en algunos casos la identificación <sup>17,18,19,20</sup> del gen-genes responsables de determinado rasgo fenotípico, el grado de afectación, el número de órganos comprometidos, la severidad de la lesión, son en extremo variables y dependientes del modo, tiempo, intensidad, etc de la sobre-expresión génica, elementos que durante el desarrollo parecen vulnerables a múltiples factores entre los cuales los raciales parecen tener real importancia.

Entendiendo que una de las limitaciones del presente trabajo es la población estudiada poco numerosa como para pretender alcanzar valor estadístico, las singulares características y el número creciente de niños SD que acuden a nuestro hospital vuelven necesaria una mayor investigación, tarea a la que nos proponemos prestarle permanente atención

## Agradecimiento

Los autores desean expresar las gracias al Ing. Livino Armijos por su valiosa ayuda en la gestión estadística

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Mueller RF, Young ID Alteraciones cromosomicas En EH Emery Eds Genética Médica Marbàn 2001:2456-265 Madrid
- 2 Lin Angela Congenital heart defects in chromosome abnormality syndrome. En Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP eds "Heart disease in infant, children and adolescent including fetus and young adult" Baltimore 1995;638 Williams and Wilkins 5a Edicion
- 3 Vida VL, Barnoya J, Larrazabal LA, Gaitán G, García FM, Castañeda AR Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala Cardiol Young 2005; 15: 286-290
- 4 De Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down Rev Esp Cardiol 2003;56(9):894-899
- 5 Durán Alemán M, Duque Solórzano S, Freire Barrezueta I, Mejía Beltrán I Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down: Evaluación mediante Ecocardiografía-Doppler color Revista Médica de Nuestros Hospitales 2007;13(2):61-64
- 6 Paz y Miño C, Sánchez M, y Leone PE Mosaicismo en el Síndrome de Down en Ecuador Dosis Médica 2005;1:12-14
- 7 Fishler K, Koch R Mental development in Down Syndrome Mosaicism American Journal on Mental Retardation 1991;96 (3):345-351
- 8 De A Moreira LM, San Juan A, Pereira PS, de Souza CS A case of mosaic trisomy 21 with Down syndrome signs and normal intellectual development J Intellect Disabil Res 2000;44(1):91-96
- 9 Devlin L, Morrison PJ Mosaic Down's syndrome prevalence in a complete population study Arch Dis Child 2004;89:1177-1178 Abstract
- 10 Mulcahy MT Down's syndrome in Western Australia: cytogenetics and incidence Hum Genet 1979;48(1):67-72
- 11 Wells GL, Barker SE, Finley SC, Colvin EV, Finley WH Congenital heart disease in children with Down's syndrome South Med J 1994;87(7):724-727
- 12 Thomas IM, Rajangam S, Hegde S Cytogenetic investigations in Down syndrome patients & their parents Indian J Med Res 1992;96:366-371
- 13 Radzik O, Davignon A, van Doesburg N, Fournier A, Marchant T and Ducharme G Predictive factor for spontaneous closure of atrial septal defect diagnosed in the first 3 months of life J Am Coll Cardiol 1993; 22: 852-853

- 14 Digilio MC, Marino B Genetic predisposition to ventricular septal defect in Down syndrome *Hum Genet* 2001;109:463 (letter to the editor)
- 15 Placidi S, Digilio MC, Marino B Types of cardiac defects in children with Down's syndrome *Cardiol Young* 2006;16(2):198-199 (letter to the editor)
- 16 Papavassiliou P, York TP, Gursoy N, Hill HG, Nicely LV, Sundaram U, McClain A, Aggen SH, Eaves L, Riley B, Jackson-Cook C The Phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in the different tissues *2009;149:573-583*
- 17 Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, et al Ethnicity, sex and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project *Genet Med* 2008;10(3):173-180
- 18 Roper RJ, Reeves RH Understanding the basis for Down syndrome phenotypes *Plos genetics* 2006;2(3):231-236
- 19 Maslen CL Molecular genetics of atrioventricular septal defects *Curr Opin Cardiol* 2004;19:205-210
- 20 Lyle R, Bena F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A, et al Genotype-phenotype correlations in Down's syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21 *Eur J Hum Genet* 2008 Abstract
- 21 Epstein CJ Down's syndrome Critical genes in a critical region *Nature* 2006;44(1):582-583

**Tabla # 1**  
**Frecuencia de cardiopatías congénitas en el Síndrome de Down**

<b>CARDIOPATIA CONGENITA</b>	<b>NUMERO</b>	<b>(%)</b>	<b>HAP</b>
<b>CIV</b>	31	38.3	16
<b>CIA</b>	19	23.5	
<b>PDA</b>	16	19.7	5
<b>CAVC</b>	10	12.3	9
<b>TDF</b>	3	3.7	
<b>OTRAS</b>	2	2.5	
<b>TOTAL</b>	83	100	

CAVC: Canal atrioventricular completo; CIA: Comunicación interauricular;  
 CIV: Comunicación interventricular; HAP: Hipertensión arterial pulmonar  
 PDA: Persistencia del ductus arterioso TDF: Tetralogía de Fallot

**Tabla # 2**  
**Distribución del tipo de Trisomía**

<b>TRISOMIA</b>	<b>NUMERO</b>	<b>(%)</b>
<b>LIBRE</b>	88	85.44
<b>MOSAICO</b>	13	12.62
<b>TRANSLOCACIÓN</b>	2	1.94
<b>Total</b>	103	100.0

**Tabla # 3**  
**Relación geográfica de los diferentes tipos de trisomía 21**

<b>PAIS ( total )</b>	<b>LIBRE (%)</b>	<b>TRANSLOCACION (%)</b>	<b>MOSAICO (%)</b>
<b>IRLANDA (208)</b>	197 (94.8)	3 (1.4)	8 (3.8)
<b>AUSTRALIA (235)</b>	222 (95)	9 (4)	2 (1)
<b>USA (102)</b>	98 (96.08)	3 (2.94)	1 (0.98)
<b>INDIA (365)</b>	316 (86.58)	28 (7.67)	21 (5.75)
<b>ECUADOR (117)</b>	88 (85.44)	2 (1.7)	13 (12.62)*

\*  $p < 0.00008$  Ecuador vs Irlanda, Australia y USA

---

<http://www.doctorresponde.com/>