

## Presentación de casos

Centro Nacional de Genética Médica  
Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H)

### SÍNDROME DE DOWN. A PROPÓSITO DE 2 FAMILIAS PORTADORAS DE TRANSLOCACIÓN 14;21

*Lic. Carlos I. Viñas Portilla,<sup>1</sup> Lic. Viviana Vega Conejo,<sup>2</sup> Dra. Tatiana Zaldívar Vaillant,<sup>3</sup> Dra. Haydeé Rodríguez Guas<sup>4</sup> y Dra. Aracely Lantigua Cruz<sup>5</sup>*

#### RESUMEN

---

El síndrome de Down constituye la anomalía cromosómica más frecuente en humanos. En este trabajo se presentan 2 familias portadoras de translocación 14;21 con niños afectados. Para el diagnóstico se realizaron los estudios citogenéticos con la utilización de la microtécnica de cultivo. Se hizo análisis segregacional de los portadores. Se confirmó la existencia de la translocación en 4 miembros de 3 generaciones en la familia 1 y en 3 miembros de 2 generaciones en la familia 2. Se discuten los resultados y se destaca la importancia de la detección de portadores, principalmente de aquéllos en edad reproductiva.

*Descriptores DeCS:* TRANSLOCACION (Genética); SINDROME DE DOWN.

---

El síndrome de Down constituye la primera y más frecuente aneuploidia cromosómica detectada en humanos, así como la primera causa genética de retardo mental en el mundo.<sup>1,2</sup>

El origen de este síndrome está dado por la presencia de un cromosoma 21 extra, originado por fenómenos de no-disyunción en aproximadamente el 94 % de los pacientes (trisomías libres). Alrededor del

---

<sup>1</sup> Licenciado en Biología. Máster en Genética Médica. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. ISCM-H.

<sup>2</sup> Licenciada en Biología. Aspirante a Investigadora. Centro Nacional de Genética Médica. ISCM-H.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Genética Clínica. Instituto de Neurología.

<sup>4</sup> Especialista de I Grado en Genética Clínica. Dirección Provincial de Salud Pública.

<sup>5</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesora Titular. Jefa del Departamento de Genética Clínica. Centro Nacional de Genética Médica. ISCM-H.

5 % de los casos es el resultado de una translocación Dq21q ó Gq21q.<sup>3</sup>

Se plantea que 1/3 de dichas translocaciones son heredadas, según se ha comprobado en estudios epidemiológicos realizados entre 1989 y 1993 en poblaciones de Gran Bretaña.<sup>4</sup>

La prevención de este síndrome se realiza a través del cariotipo fetal. En Cuba existe un programa de detección por Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) dirigido al diagnóstico en mujeres con una edad superior a los 35 años, a partir de las cuales la no-disyunción se muestra con un riesgo mayor.

Por ello resulta de especial interés la detección de portadores en edad reproductiva, los que presentan un alto riesgo, independiente de su edad, de tener descendencia afectada y que podrían recibir como parte del asesoramiento genético (AG) opciones reproductivas con objetivos preventivos.

En el presente estudio reportamos 2 familias portadoras de translocación 14;21 con niños con síndrome de Down; en dichas familias analizamos la segregación meiótica y hacemos énfasis en la detección de portadores balanceados.

## MÉTODOS

Se estudiaron 2 familias detectadas a través de niños con fenotipo síndrome de Down, remitidas de las consultas de Genética Clínica de los municipios Plaza de la Revolución y Guanajay.

## ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

Se realizaron los estudios cromosómicos mediante el cultivo de sangre periférica, según la microtécnica sin suero

exógeno estandarizada en nuestro laboratorio.<sup>5</sup>

En el análisis microscópico se contaron y clasificaron al menos 10 metafases por paciente, y se aplicó la técnica de bandas G (GTG) utilizada de rutina.<sup>6</sup>

El análisis meiótico se realizó teniendo en cuenta la organización de los cromosomas en el período de cigoteno, de la profase I meiótica.

## RESULTADOS

Los estudios de ambas familias se recogen en los árboles genealógicos presentados en las figuras 1 y 2.

### FAMILIA 1

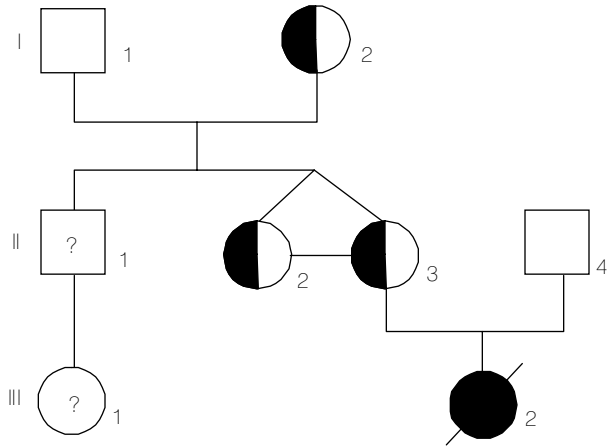
Se confirmó la presencia de la translocación robertsoniana 14;21 en 3 generaciones.

Dicha translocación se detectó a través de la paciente III-2, de 3 meses de edad, con evidentes características clínicas de síndrome de Down y con cariotipo desbalanceado (trisomía 21). La propósito falleció a los 6 meses de edad.

El estudio cromosómico paterno (II-4) resultó normal, mientras que en el cariotipo materno (II-3) se detectó la translocación. Esta paciente de 23 años no refirió antecedentes de abortos ni embarazos anteriores.

En el estudio familiar se pudo comprobar que la hermana gemela (II-2) sin antecedentes de embarazo hasta la fecha, mostró igual translocación 14;21, lo que evidencia el carácter monogigótico de estas gemelas.

El hermano mayor (II-1), de 25 años, padre de 1 niña fenotípicamente normal, se desconoce si es o no portador, pues el estudio fue fallido y se negó a su repetición.







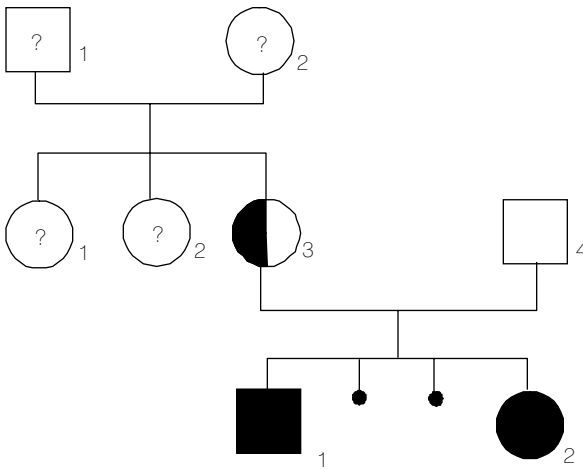
-  Portadora de translocación 14;21
-  Síndrome de Down por translocación 14;21
-   No estudiados

FIG. 1. Familia 1.









-  Portadora de translocación 14;21
-   Síndrome de Down por translocación 14;21
-   No estudiados
-  Abortos provocados

FIG. 2. Familia 2.

El estudio cromosómico de los padres I-1 y I-2 reveló un cariotipo paterno normal y en la madre, de 45 años y sin antecedentes de abortos espontáneos, se detectó la translocación.

## FAMILIA 2

Se detectó la translocación a través de 2 niños con síndrome de Down, en quienes se pudo confirmar por el estudio citogenético el desbalance cromosómico, a partir de las translocaciones robertsonianas 14;21.

El primer niño (III-1), de 3 años de edad, asistió a la consulta de Genética Clínica en el primer mes de vida, a partir de esta fecha fue inasistente al resto de las consultas; el estudio cromosómico no se ha confirmado. Se presentó la familia nuevamente con 1 niña (II-2), de 1 año de edad, con evidentes signos clínicos del síndrome y después de 2 abortos provocados.

En el estudio citogenético de los padres se observó un cariotipo normal en el padre (II-4) y en la madre (II-3) se confirmó el estado de portadora balanceada para dicha translocación.

## DISCUSIÓN

La segregación de las parejas de los cromosomas 14 y 21 a partir de una persona portadora de translocación balanceada, ocurre de modo tal que el cromosoma translocado se convierte en rector de las posibilidades de separación de la información genética de los cromosomas en los gametos resultantes, y determina así diferentes probabilidades que pueden repercutir en el fenotipo, cariotipo o ambos (fenotipo y cariotipo) de su descendencia.

## ANÁLISIS DE LA SEGREGACIÓN

La figura 3 expone un esquema de lo ya expresado. El ordenamiento de los cromosomas 14 y 21 en la meiosis y específicamente en la profase I, adopta una configuración tal que obliga a que estos cromosomas se mantengan unidos por el apareamiento de los segmentos homólogos de los cromosomas involucrados 14q y 21q.

La segregación o separación de los cromosomas 14 y 21 en los gametos resultantes al finalizar la meiosis se produce de forma alterna y origina los gametos A y B de la figura 3, y de forma adyacente origina los gametos C y D ó E y F.

Cuando los gametos A ó B son fecundados, el cigoto resultante tendrá cariotipo normal (A) o cariotipo portador de translocación balanceada 14;21 (B) y ambos casos originarán fenotipos no afectados. Por otra parte, la fecundación de los gametos C y D ó E y F originarán cariotipos anormales y en este caso específico de translocación 14;21 sólo será viable el C que origina un cariotipo no balanceado con trisomía 21 por translocación y fenotipo Down.

La fecundación de D, E ó F dará lugar a cariotipos anormales trisómicos o monosómicos 14 ó 21 y fallos reproductivos en estadios de preimplantación, por lo que no es infrecuente que las parejas refieran antecedentes de infertilidad durante muchos años.<sup>2,7,8</sup>

## DETECCIÓN DE PORTADORES BALANCEADOS EN LAS FAMILIAS

De los 6 gametos probables de un portador de translocación robertsoniana, sólo de la fecundación de 3 de éstos, se logran fetos viables (A, B y C).

La frecuencia del síndrome de Down en padres portadores balanceados varía

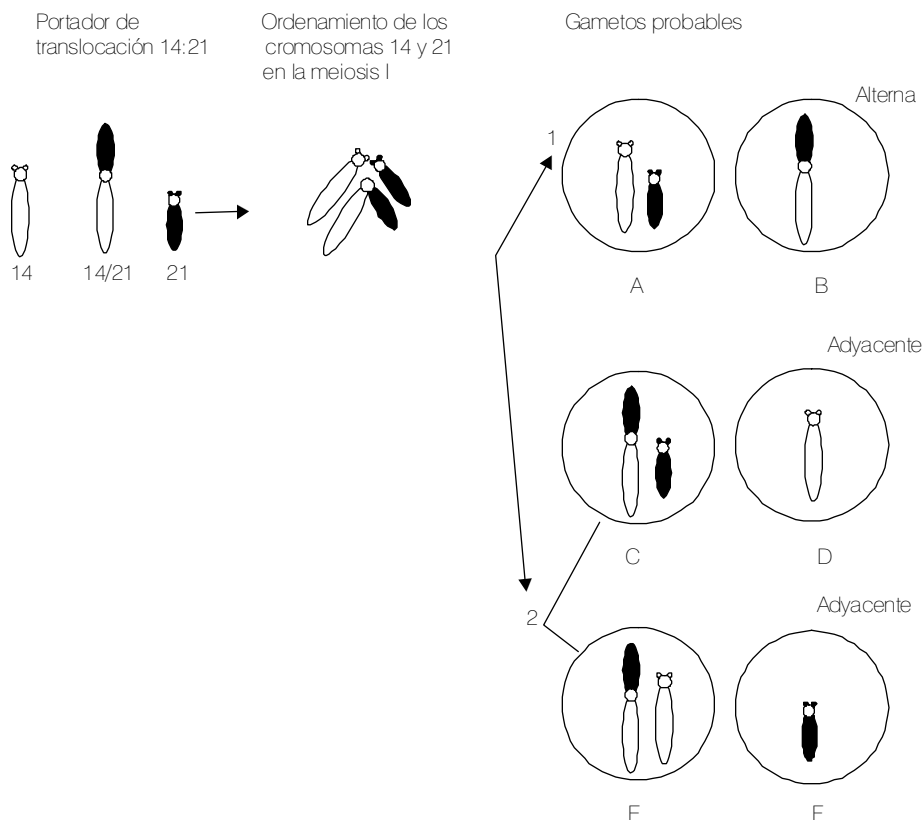


FIG. 3. Segregación meiótica de un portador de translocación robertsoniana 14;21.

según el tipo de translocación, aunque se plantea que es inferior al previsto en teoría, probablemente a causa de que el 50 % de los gametos posibles no son viables como ya hemos analizado.<sup>7</sup>

Sin embargo, el análisis de aberraciones cromosómicas detectadas en series de cariotipos realizados por DPC, la trisomía 21 por translocación 14;21 aparece con frecuencia del 15 al 20 %, superiores al 12 % referido como riesgo en mujeres portadoras. Una explicación a estas diferencias podría estar dada por pérdidas fetales o abortos espontáneos posteriores al estudio citogenético prenatal.<sup>7,8</sup>

La ausencia de abortos espontáneos aquí reportada y la ausencia de antecedentes

de infertilidad, así como en el hecho de que en las 2 portadoras balanceadas de los 3 embarazos a término, los 3 fueran síndrome de Down por translocación, no coincide con el análisis referido anteriormente en la literatura médica.<sup>8,9</sup>

Dicha observación puede estar sesgada por lo pequeño de la muestra, pero refleja la importancia de ofrecer DPC a todo portador balanceado de esta translocación, independiente del sexo.

De haberse tomado todas estas medidas en cuenta, se habría podido evitar en la familia 2 el segundo síndrome de Down.

Existen aún 3 personas entre las 2 familias, en edad reproductiva y que desconocen su riesgo.

En la familia 2 caracterizar citogenéticamente a los individuos I-1 y I-2 puede definir el riesgo real de sus hijos II-1 y II-2, pues de tener estos cariotipos normales, significaría que la translocación balanceada 14;21 observada en II-3 podría haber sido de *novo*.

Lo antes expuesto nos permite concluir que el médico general integral en familias con estas características desempeña un

papel rector dentro del grupo multidisciplinario que debe darles atención, integrado además por el obstetra y el genetista clínico. Su vinculación con la población que atiende debe permitir la captación y remisión del niño con síndrome de Down al genetista clínico para un adecuado AG que proporcione a su vez un eficiente registro de portadores, quienes podrían optar por el DPC para su futura descendencia.

## SUMMARY

Down syndrome is the most frequent chromosomal anomaly in humans. 2 families carriers of translocation 14;21 with affected children are presented in this paper. Cytogenetic studies were conducted with the utilization of the culture microtechnique to have a diagnosis. A segregated analysis of the carriers was made. It was confirmed the existence of translocation in 4 numbers of 3 generations in the first family, and in 3 members of 2 generations in the second family. The results are discussed and it is stressed the importance of detecting carriers, mainly those at reproductive age.

*Subject headings:* TRANSLOCATIIN (genetocs); DOWN SYNDROME

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fryns JP, Kleczkowska A, Kubien H, Berghe R van den. Cytogenetic finding in moderate and severe mental retardation. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1984;313:1-23.
2. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. *Genetics in medicine*. 5 ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991:201-29.
3. Pulliam LH, Huether CA. Translocation Down syndrome in Ohio 1970-1981. *Am J Hum Genet* 1986;39(3):361-70.
4. Mutton D, Alberman E, Hook EB. Cytogenetic and epidemiological finding in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. *J Med Genet* 1996;33(5):367-80.
5. Vinas Portilla C, Lantigua Cruz A, Delgado Ocegüera E. Síndrome de Down: características citogenéticas en 142 pacientes. *Rev Cubana Pediatr* 1989;61(1):36-43.
6. Seabright D. A rapid banding technique for human chromosome. *Lancet* 1971;2:971-2.
7. Gardner RJM, Sutherland GR. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. New York: Oxford University; 1989:54-64.
8. National Society of Genetic Counselors. Review course in medical genetic and genetic counseling. Pittsburgh: University of Pittsburgh, 1996:9-14.
9. Roger P, Coleman M. Atención médica en el síndrome de Down. Un planteamiento de medicina preventiva. Barcelona: Fundación Catalana de S. Down, 1994:13-25.

Recibido: 17 de marzo de 1998. Aprobado: 9 de junio de 1998.

Lic. *Carlos I. Viñas Portilla*. Avenida 31, número 3102, esquina a 146, Cubanacán, municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.