

M. Bueno Sánchez<sup>1</sup>, M. Bueno Lozano<sup>2</sup>,  
F.J. Ramos Fuentes<sup>1</sup>

*An Esp Pediatr* 1996;45:559-662.

### En el primer centenario del fallecimiento de John L.H. Down (1828-1896)

Durante este año de 1996 se cumple el primer centenario de la muerte de John L.H. Down. El Dr. Down nació el 18 de noviembre de 1828 en Torpoint, cerca de Plymouth (Inglaterra) y falleció en el año 1896 a la edad de 68 años<sup>(1)</sup>.

Este editorial tiene como objetivo analizar los progresos conseguidos en el conocimiento del síndrome que lleva el nombre del médico inglés a lo largo de estos 100 años, especialmente referidos a su investigación biológica.

Las primeras noticias sobre la existencia del síndrome de Down se remontan a las obras de arte del pueblo Olmeca que vivió en América Central entre los años 1500 a.C. y 300 d.C. Los arqueólogos han descubierto estatuillas que representan niños pequeños, de cara redonda, ojos oblicuos, nariz en silla con puente ancho y pliegues epicánticos muy acusados, que denominaron «bebés-jaguar», recordando que estos niños podían representar el fruto del apareamiento entre una deidad jaguar y una mujer. Con posterioridad, también se han encontrado figuras parecidas en terracotas Toltecas<sup>(2,3)</sup>.

Las siguientes noticias históricas son bastante más tardías. Andrea Mantegna (1431-1506) en el óleo «Madonna con el Niño», representa a un infante con rasgos faciales que evocan al síndrome de Down<sup>(4)</sup>. Un pintor de Colonia de comienzos del siglo XVI, contemporáneo de Dürero, y conocido como el Maestro del Altar de Aquisgrán, pintó un tríptico, en cuya parte izquierda -Ecce Homo- se evoca la coronación de espinas de Jesús. En primer término, en los escalones de la antesala, está sentado un niño con los rasgos característicos del síndrome de Down, que sujeta con una cadena a un mono que con sus patas está despiojando al bufón. El mono representa al diablo<sup>(5)</sup>. Posteriormente, en el siglo XVII Jacobo Jordaens vuelve a pintar otro niño con síndrome de Down<sup>(6)</sup>.

En el año 1838 Esquirol publica el caso de un niño que podría ser un síndrome de Down<sup>(7)</sup>. En 1846 Seguin describe un paciente con signos sugerentes del síndrome de Down, que él denominó «idiocia furfurácea»<sup>(8)</sup>.

No obstante, la identificación clínica se debe al Dr. John L.H. Down que en 1866 publica su primer caso<sup>(9)</sup>. Este médico era superintendente del «Asilo para idiotas» de Earlswood en el condado de Surrey (Inglaterra) (Fig. 1). En aquella época las razas

humanas se habían clasificado en caucásica, malaya (nativa americana), etíope (africana) y mongola. Down entendió que los rasgos clínicos del síndrome se parecían a los «mongoles» y propuso el término «mongolismo» para identificarlo. El médico inglés se adhirió a la idea de que la raza europea era superior a todas las demás y que las personas afectadas por su síndrome constituían un salto atrás, hacia lo que él consideraba un grupo racial anterior y más primitivo.

La publicación de Down del año 1866 detallaba algunas de las características clínicas del síndrome. Textualmente escribía «el cabello no es negro, como el de un mongol auténtico, sino de color marrón, liso y escaso. La cara es plana y ancha, desprovista de prominencias. Las mejillas son redondeadas y se extienden hacia los lados. Los ojos están dispuestos en posición oblicua y los ángulos internos, más distantes uno de otro de lo normal. La fisura palpebral es muy estrecha... Los labios son grandes y gruesos con fisuras transversas. La lengua es grande, gruesa y muy arrugada, la nariz es pequeña...».

En el año 1939 Fanconi establece su teoría mutacional, para explicar el síndrome de Down, que sustentaba en los datos siguientes:

1. El mongolismo es una anomalía netamente circunscrita, reconocible fácilmente y que modifica de forma típica a todos los órganos, así como al psiquismo.
2. No existen formas de transición entre la normalidad y el mongolismo.
3. Es sumamente raro el acúmulo de casos familiares.
4. A medida que más edad tiene la madre, tanto mayor es el riesgo para el nacimiento de un niño mongólico.
5. Los gemelos univitelinos suelen ser concordantes para el síndrome; no lo son, por el contrario, los bivitelinos.

Por estas razones, Fanconi estableció que durante la división reductora de la célula germinal, se produciría un determinado déficit cromosómico. Esta teoría fue confirmada años más tarde, aunque la célula mongoloide no mostraría un cromosoma menos, sino uno más<sup>(10)</sup>.

En el comienzo de los sesenta, los investigadores japoneses y chinos consideraron ofensivo el término mongolismo y la delegación de Mongolia en la OMS solicitó que no se utilizara para referirse al síndrome. Este término dejó de citarse en la revista *Lancet* en 1964, en las publicaciones de la OMS en 1965 y en *Index Medicus* en 1975<sup>(11)</sup>.

Previamente, en el año 1953 el médico francés Lejeune ha-

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física. Facultad de Medicina. <sup>2</sup>Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud. Universidad de Zaragoza.



Figura 1. John Langdon H. Down.

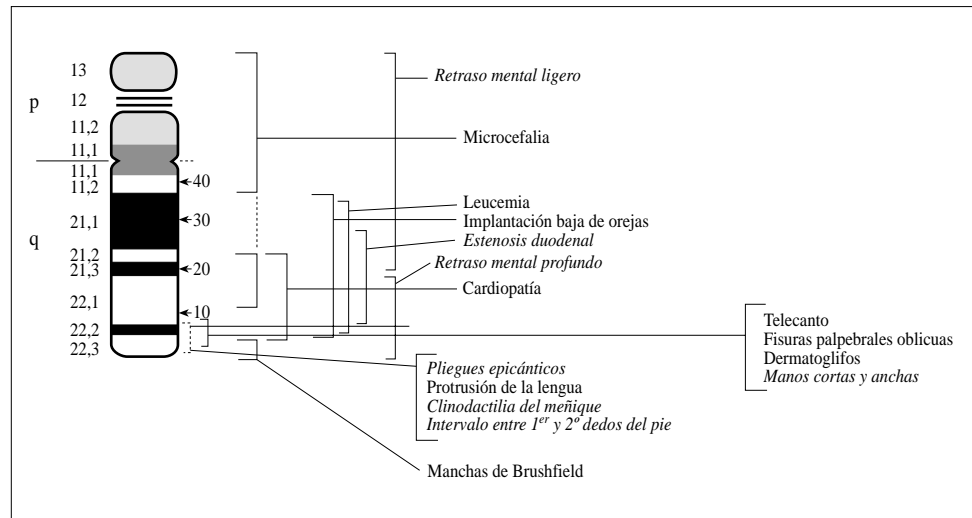


Figura 2. Correlación entre fenotipo y citogenética (con permiso de John Willey Sons, Ltd.).

bía sospechado que el síndrome de Down tenía algún vínculo genético. Comenzó estudiando las huellas dactilares e improntas palmares de estos pacientes y las comparó con las de niños no afectados. Lejeune pudo precisar que las huellas eran peculiares en estos pacientes y sospechó que, al tener un origen muy precoz en el desarrollo y presentar unos cambios tan considerables, probablemente ello se debía a la acción de muchos genes localizados en un cromosoma. En 1957 pudo estudiar el cariotipo de nueve niños afectados del síndrome de Down, comprobando que tenían 47 cromosomas; en el año 1959 estableció que el síndrome de Down estaba originado por la presencia de un cromosoma supernumerario, identificado como 21<sup>(12)</sup>.

Hasta la comprobación citogenética característica del síndrome de Down, los conocimientos sobre esta frecuente anomalía que cursa con discapacidad intelectual, alteraciones en el fenotipo y frecuente cardiopatía congénita, eran exclusivamente clínicos<sup>(13)</sup>.

El origen del cromosoma 21 adicional se explicó a través del mecanismo de la no-disyunción, probablemente durante la primera división meiótica del oocito, más frecuente en mujeres gestantes de edades avanzadas. Este dato fue referido inicialmente por Shuttleworth (1909) y confirmado años más tarde por Penro<sup>(14)</sup>. Con la técnica de hibridación «in situ» con fluorescencia se ha verificado recientemente este fenómeno<sup>(15)</sup>.

La historia moderna del síndrome de Down se inicia con la introducción de la nueva tecnología y el diagnóstico molecular. La mayoría de las personas con síndrome de Down tienen tres copias completas del cromosoma 21 (trisomía regular), y sólo una minoría tiene triplicada una pequeña porción del mismo. Estos casos son conocidos como trisomías parciales y han permitido definir las regiones del cromosoma 21 que contienen los genes más importantes que influyen sobre el fenotipo Down. Otros cariotipos posibles en el síndrome de Down son los mosaicismos (más de una línea celular en una misma persona, una

de las cuales es trisómica 21) y las traslocaciones, robertsonianas o no. Con notable diferencia, la trisomía 21 regular de origen materno es el cariotipo más frecuente en los afectados (95%); seguida de las traslocaciones (4%) y de los mosaicismos (1%)<sup>(16)</sup>.

El síndrome de Down presenta una frecuencia del 0,5% de todas las concepciones y de 1:800 recién nacidos vivos<sup>(17)</sup>. Aproximadamente 3/4 partes de todas las concepciones trisómicas se pierden por aborto espontáneo. Actualmente, el 50% de pacientes con síndrome de Down superan los 50 años y uno de cada siete alcanza los 68 años de edad. La senilidad prematura, asociada con hallazgos neuropatológicos que recuerdan a los de la enfermedad de Alzheimer, aparece varias décadas antes que en la edad habitual de inicio de esta demencia en la población general. Los pacientes con menores posibilidades de supervivencia son aquellos que presentan cardiopatía congénita, lo que justifica que el 25% de los nacidos vivos fallezcan antes de alcanzar el año de edad<sup>(18)</sup>. Otras causas importantes de mortalidad son leucemia e infecciones.

En los últimos años se ha podido identificar la región crítica del síndrome en 21q22.2-q22.3 denominada «DSR» (*Down Syndrome Region*), cerca del marcador D21S55<sup>(19)</sup>.

Los trabajos de Korenberg y cols.<sup>(20,21)</sup> y de Antonarakis<sup>(22)</sup> han contribuido de forma decisiva al conocimiento del mapa genético del cromosoma 21 (Fig. 2). Se calcula que este cromosoma tiene unos 500-1.500 genes y que está formado por un total de 30 millones de nucleótidos, lo que representa el 1,5% del genoma humano.

Delabar y cols.<sup>(23)</sup> han correlacionado 24 datos clínicos del síndrome de Down con la región «DSR», construyendo un mapa molecular de esta cromosomopatía. Precisamente, la mayoría de ellos habían sido descritos con maestría por Down en su trabajo inicial (Fig. 2).

En nuestro país el grupo de Estivill ha hecho importantes contribuciones científicas centradas en la identificación y ca-

racterización de genes que tengan un elevado nivel de expresión en cerebro y corazón. Recientemente han aislado y caracterizado el gen DSC-1 («Down Syndrome Candidate-1»), situado en la región 21q22.1-q22.2. Dado que las principales características clínicas del síndrome de Down son el déficit intelectual y las malformaciones cardíacas congénitas, este hallazgo puede ser muy importante para clarificar los mecanismos de acción de los distintos genes involucrados en el síndrome de Down<sup>(24)</sup>.

En la región «DSR» se han localizado, además, varios genes que tienen una importante relación con el sistema nervioso. El gen SIM, homólogo humano del gen *sim* de la *Drosophila*, codifica una proteína que es la principal reguladora del desarrollo de la línea media del sistema nervioso central (SNC).

El gen de la proteína precursora del amiloide (APP), relacionado con la enfermedad de Alzheimer familiar, está localizado próximo a la región «DSR»; el oncogen *ets-2* se relaciona con el riesgo de leucemia y se ubica fuera de la región crítica del síndrome, así como el SOD-1 (superóxido dismutasa-1) implicado en los procesos de envejecimiento<sup>(25)</sup>.

Las nuevas técnicas de diagnóstico molecular y la hibridación «in situ» con fluorescencia (FISH), permiten el diagnóstico prenatal fiable en biopsia de microvellosidades coriales<sup>(26)</sup>. Igualmente, es posible el diagnóstico prenatal utilizando sangre materna a partir de la décima semana de la gestación, con la determinación de la proteína A placentaria asociada al embarazo (PAPP-A) y de la fracción libre de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (hGG-β), conjuntamente con la valoración de la edad materna. Esta última prueba sólo consigue detectar un 62% de los casos, con un 5% de falsos positivos<sup>(27)</sup>. La prueba cuádruple en sangre materna, con disminución de la α-fetoproteína y el estriol no conjugado y el aumento de las dos fracciones de gonadotropina coriónica humana, es también útil en el diagnóstico prenatal, aunque tiene el inconveniente de que su fiabilidad es mayor en etapas más avanzadas del embarazo<sup>(28)</sup>.

El diagnóstico prenatal es una realidad que se ha incorporado definitivamente en nuestro medio social. Si los padres reciben un asesoramiento ecuaníme que les permita una información actualizada, las decisiones serán tomadas con mucha mayor serenidad y equilibrio<sup>(29,31)</sup>.

Actualmente, las técnicas de intervención o estimulación temprana aplicadas a niños con síndrome de Down están demostrando resultados prometedores. Ello confirma que el desarrollo del cerebro humano es modificable como consecuencia de la interacción del niño con el entorno. Por ello, obtener modelos experimentales similares al síndrome de Down en animales, puede contribuir a comprender mejor los procesos de plasticidad neural. El ratón Ts (17<sup>16</sup>) 65Dn, que posee una trisomía parcial del cromosoma 16 desarrollada por manipulación genética, puede ser una valiosa ayuda en este tipo de estudios<sup>(30)</sup>.

En Estados Unidos, el caso PARC (1972) promueve la decisión judicial que declaraba que todo niño, con independencia de su capacidad mental, tiene derecho a un programa público de enseñanza adecuado y gratuito. Un año más tarde, en el mismo

país se crea el *Down Syndrome Congress*. En el año 1975, el Congreso estadounidense aprueba el Decreto de Enseñanza para Todos los Niños con Discapacidades. Todas estas innovaciones y su influencia en otros países, han supuesto un profundo cambio en la asistencia de las personas con síndrome de Down que empezaron a dejar de ser institucionalizadas y han terminado integrándose en sus familias. Además, se han elaborado protocolos o listados especiales que facilitan el control sanitario de estos pacientes, que se actualiza periódicamente. Durante los años 80 se avanzó, no sólo en la asistencia clínica, sino también en cuestión de oportunidades educativas y laborales<sup>(32)</sup>.

En nuestro país, debe reconocerse que todos estos esfuerzos han sido protagonizados por la gran labor desarrollada en las Fundaciones y Asociaciones síndrome de Down.

Recientemente se ha creado la Federación Internacional para el Síndrome de Down que ha sido registrada en Vancouver (Canadá). Tiene como objetivos favorecer el movimiento asociativo específico para el síndrome en todo el mundo, promover y proteger los derechos de las personas afectadas, potenciar la investigación, difundir una correcta información y representar el movimiento asociativo ante las diferentes instituciones (UNESCO, OMS, UNICEF).

## Bibliografía

- 1 Beighton P, Beighton G. The Man Behind the Syndrome. Down, John L.H. (1828-1896). Berlín-Heidelberg: Springer-Verlag, 1986; págs. 40-41.
- 2 Salazar V. Pasado y presente del síndrome de Down. Discurso Inaugural del Año Académico 1995. Real Academia de Medicina de Salamanca, 1995; págs. 9-58.
- 3 Milton G, González R. Jaguar cults-Down's syndrome-were-jaguar. *Expedition* 1974;16:33-37.
- 4 Ruhrah J. Cretin or mongol or both together. *Am J Dis Child* 1935;49:477.
- 5 Enderle A, Meyerhöffer D, Unverfehrt G (eds). La gente diminuta en el gran arte. Hipocrecimiento desde el punto de vista artístico y médico. Bremen: Artcolor, 1994; págs. 122-123.
- 6 Smith GF, Berg JM. Síndrome de Down (mongolismo). Barcelona: Editorial Médica y Técnica, 1978.
- 7 Esquirol JED. Des maladies mentales considérées sous les rapports medical, hygienique et medico-legal. París: Baillière, 1838.
- 8 Seguin E. Le traitement moral l'hygiene et l'education des idiots. París: Baillière, 1846.
- 9 Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. Clinical Lectures and Reports by the Medical and Surgical Staff of the London Hospital 1866;3:259-262.
- 10 Fanconi G, Wallgren A. Tratado de Pediatría, 9ª edición. Tomo I. Madrid: Morata, 1975.
- 11 Howard-Jones N. On the diagnostic term «Down's Disease». *Med Hist* 1979;23:102-104.
- 12 Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissues. *CR Acad Sci (Paris)* 1959;248:602-609.
- 13 Bueno M, Argemí J, Clavo A, Del Amo A. Estudios interdisciplinares en el síndrome de Down. *Rev Ibyss* 1979;28:95-115.
- 14 Penrose LS. The relative effects of parenteral and maternal age in mon-

- golisism. *J Genet* 1933;**27**:219.
- 15 Dailey T, Dale B, Cohen J, Munné S. Association between Nondisjunction and Maternal Age in Meiosis-II Human Oocytes. *Am J Hum Genet* 1996;**59**:176-184.
  - 16 Pueschel SM, Pueschel JK. Síndrome de Down. Problemática Bioética. Barcelona: Masson-Salvat, 1994.
  - 17 Cummings MR. Herencia humana. Principios y conceptos, 3ª ed. Cap. 6. «Anomalías Cromosómicas». Madrid, McGraw-Hill-Interamericana, 1995; págs. 153-190.
  - 18 Epstein ChJ. Down Syndrome (Trisomy 21). En: Scriver Ch R, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1995; vol I, págs. 749-794.
  - 19 McCormick M, Schinzel A, Petersen M, Stetten G, Driscoll D, Cantu E y cols. Molecular genetic approach to the characterization of the Down Syndrome region of chromosome 21. *Genomics* 1989;**5**:325-331.
  - 20 Korenberg JR, Kawashima H, Pulst S y cols. Molecular definition of the region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 1990;**47**:236-246.
  - 21 Korenberg JR, Chen XN, Schipper R y cols. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc Nat Acad Sci* 1994;**91**:4997-5001.
  - 22 Antonarakis SE. Human chromosome 21: genome mapping and exploration circa 1993. *Trends Genet* 1993;**9**:142-148.
  - 23 Delabar JM, Theophile D, Rahmani Z y cols. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 1993;**1**:114-124.
  - 24 Fuentes JJ, Pritchard MA, Planas AM, Bosch A, Ferrer I, Estivill X. A new human gene from the Down syndrome critical region encodes a proline-rich protein highly expressed in fetal brain and heart. *Hum Mol Genet* 1995;**4**:1935-1944.
  - 25 Gelehrter TD, Collins FS. *Principles of Medical Genetics*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990.
  - 26 Nespoli L. Down syndrome: 130 years after its identification. *Eur J Pediatr* 1996;**155**:625-626.
  - 27 Wald NJ, Kennard A, Hackshaw AK. First trimester serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1995;**15**:1227-1240.
  - 28 Wald NJ, Densen JW, Smith D, Klee GG. Four-marker serum screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1994;**14**:707-716.
  - 29 Flórez J, Troncoso MV. Síndrome de Down. Avances en Acción Familiar. Fundación Down de Cantabria 1988. Santander.
  - 30 Flórez J, Troncoso MV. Síndrome de Down y Educación. 1991. Barcelona, Salvat. Fundación Down de Cantabria.
  - 31 Korenberg JR. Toward a molecular understanding of Down syndrome. En: Epstein CJ (ed). *The Phenotypic Man*. *Prog Clin Biol Res* 1993;**384**:87-115.
  - 32 Rogers PT, Coleman M. Atención médica en el síndrome de Down. Barcelona: Fundación Catalana Síndrome de Down, 1994.