

Diagnóstico clínico del síndrome de Down basado en 11 rasgos. Análisis epidemiológico de la especificidad de los rasgos estudiados

M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo Sánchez, E. Rodríguez Pinilla

Resumen. Introducción. El síndrome de Down (o trisomía 21), es la alteración cromosómica viable más frecuente, y la única que puede ser diagnosticada postnatalmente en base al conjunto de una serie de rasgos clínicos. Sin embargo, ninguno de ellos es específico por sí solo. En general, se acepta que el diagnóstico puede ser hecho en base a la concurrencia de un gran número de rasgos. No obstante, dado que la mayoría de los rasgos clínicos pueden ser observados en la población general, cada uno tiene diferente grado de especificidad para el síndrome de Down dependiendo de su frecuencia en cada población.

Material y métodos. Hemos estudiado en nuestra población la frecuencia y la especificidad para el diagnóstico de síndrome de Down de 11 rasgos, utilizando los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC).

Resultados. El análisis de los 11 rasgos muestra su gran especificidad sobre todo para alguno de ellos y a partir de la presencia de cuatro o más.

Conclusiones. Consideramos que, aunque el diagnóstico definitivo vendrá dado por el estudio cromosómico, puede ser muy útil disponer de indicadores que nos permitan el diagnóstico clínico en el momento del nacimiento. Esto es de suma importancia para la realización inmediata del correspondiente estudio cromosómico, lo que implicará una correcta y pronta información a los padres.

An Esp Pediatr 1996;45:522-526.

Palabras clave: Síndrome de Down; Rasgos clínicos; Epidemiología.

CLINICAL DIAGNOSIS OF DOWN'S SYNDROME BASED ON 11 SIGNS. EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE SPECIFICITY OF THE STUDIED SIGNS.

Abstract. Objective: Down's syndrome (trisomy 21) is the most frequent viable chromosomal abnormality, as well as the only one that can be postnatally diagnosed on the basis of a series of clinical signs. However, none is specific by itself. It is generally accepted that the diagnosis can be made on the basis of the concurrence of a large number of signs. Nevertheless, since most of the clinical signs can be observed in the general population, each one of them has a different level of specificity for the diagnosis of Down's syndrome, depending on its frequency in every population.

Patients and methods: We have studied in our population the frequency and specificity of 11 signs for the diagnosis of Down's

syndrome by using data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC).

Results: The analysis of the 11 signs shows great specificity for some of them and for the concurrence of four or more.

Conclusions: We consider that although the final diagnosis will come from chromosomal analysis, it can be very useful to have indicators available for the clinical diagnosis at birth. This is extremely important so that the corresponding chromosomal analysis is immediately performed, which will result in early and correct information to the parents.

Key words: Down syndrome. Clinical signs. Epidemiology.

Introducción

El síndrome de Down (o trisomía 21) es la alteración cromosómica viable más frecuente. Es también la única que puede ser diagnosticada en primera instancia en base al conjunto de sus rasgos clínicos. Sin embargo, ninguno de ellos es específico, ya que cada uno puede ser observado en otros síndromes así como en la población general. Es, por tanto, la presencia conjunta de ellos la que permite diagnosticar el síndrome. En general, se acepta que el diagnóstico puede ser hecho en base a la concurrencia de un gran número de rasgos clínicos. Sin embargo, el número varía de unos estudios a otros. Así, Jackson y cols.⁽¹⁾ eligen una serie de 25 signos, mientras que Fried⁽²⁾ usa sólo ocho. No obstante, la mayoría de los rasgos clínicos estudiados pueden ser observados en la población general con diferentes proporciones en distintas poblaciones, lo que les confiere diferente grado de especificidad para el diagnóstico del síndrome en cada lugar. Por ello, es útil conocer la especificidad diagnóstica de esos rasgos en nuestra población. Y aunque el diagnóstico definitivo vendrá dado por el estudio cromosómico, disponer de indicadores que nos permitan el diagnóstico clínico en el momento del nacimiento es de suma importancia, tanto para la realización inmediata del correspondiente estudio cromosómico como para una correcta y pronta información a los padres.

En este trabajo analizamos un grupo de 11 rasgos que consideramos críticos para el diagnóstico clínico del síndrome de Down. Mostramos el análisis epidemiológico de estos rasgos, siendo ésta la primera vez que se compara la frecuencia de cada uno entre un grupo de 1.451 casos con síndrome de Down, con la observada entre 1.195 niños sanos (controles) represen-

ECEMC, Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: M.L. Martínez-Frías

ECEMC, Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.

Recibido: Enero 1996

Aceptado: Junio 1996

Tabla I Proporción de los distintos rasgos en niños considerados con síndrome de Down con y sin cariotipo

Tipo de rasgos	Con cariotipo		Sin cariotipo	
	Nº	%	Nº	%
1. Hipotonía generalizada	588	89,09	501	89,15
2. Laxitud articular	554	83,94	440	78,29
3. Piel sobrante en la nuca	581	88,03	486	86,48
4. Hendiduras palpebrales oblicuas	648	98,18	558	99,29
5. Epicantus palpebral	616	93,33	512	91,10
6. Orejas displásicas	404	61,21	319	56,76
7. Protrusión lingual	504	76,36	439	78,11
8. Pliegue palmar único	471	71,36	409	72,78
9. Clinodactilia del 5º dedo de manos	400	60,61	303	53,91
10. Pliegue único interfalángico 5º dedo	265	40,15	184	32,74
11. Diastasis entre dedos 1 y 2 de pies	453	68,64	349	62,10

$\chi^2_{10} = 8,2117; p = 0,61; NS$

tativos de nuestra población general. Esta comparación permite el establecimiento de la especificidad diagnóstica de cada rasgo en nuestro medio.

Material y métodos

Hemos utilizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), que es un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos⁽³⁻⁵⁾. El estudio, que abarca el período comprendido entre abril de 1976 y marzo de 1995, corresponde a un total de 1.222.698 recién nacidos vivos consecutivos. De ellos, 1.710 (0,14%) fueron diagnosticados clínicamente de síndrome de Down. En 802 de estos casos (46,90%) se confirmó el diagnóstico con estudio citogenético.

La metodología del ECEMC incluye la recogida de 11 rasgos predefinidos en los casos en los que el pediatra, en base al aspecto clínico del niño, sospecha que puede tener síndrome de Down. Estos mismos rasgos se recogen para el siguiente nacimiento del mismo sexo que el niño con el diagnóstico clínico del síndrome, siempre que sea sano. Los niños sanos (controles) constituyen una representación de la población general. Los 11 rasgos estudiados son los siguientes:

1. Hipotonía generalizada.
2. Laxitud articular.
3. Piel sobrante en la nuca.
4. Hendiduras palpebrales oblicuas.
5. Epicantus palpebral.
6. Orejas displásicas.
7. Protrusión lingual.
8. Pliegue palmar único.
9. Clinodactilia del quinto dedo de las manos.
10. Pliegue único interfalángico en el quinto dedo de las manos.
11. Diastasis entre los dedos primero y segundo de los pies.

Tabla II Comparación de la proporción de los distintos rasgos entre el total de niños con síndrome de Down y sus controles sanos

Rasgos	S. de Down		Controles		FR
	Nº	%	Nº	%	
1. Hipotonía generalizada	1.282	88,35	4	0,33	267,7
2. Laxitud articular	1.160	79,94	1	0,08	999,3
3. Piel sobrante en la nuca	1.258	86,70	5	0,42	206,4
4. Hendiduras palpebrales oblicuas	1.433	98,76	3	0,25	395,0
5. Epicantus palpebral	1.320	90,97	13	1,09	83,5
6. Orejas displásicas	840	57,89	11	0,92	62,9
7. Protrusión lingual	1.113	76,71	5	0,42	182,6
8. Pliegue palmar único	1.064	73,33	11	0,92	79,7
9. Clinodactilia del 5º dedo de manos	811	55,89	6	0,50	111,8
10. Pliegue único interfalángico	516	35,56	4	0,33	107,8
11. Diastasis entre dedos 1 y 2 de pies	924	63,68	19	1,59	40,1

FR = Frecuencia Relativa. Resulta de dividir el porcentaje en los casos con S. de Down por el porcentaje de los controles.

Para este trabajo hemos utilizado sólo los casos y controles que tenían todos los rasgos especificados. Por ello, la población estudiada es de 1.451 casos de síndrome de Down y 1.195 controles sanos.

Las comparaciones se efectuaron utilizando el test de la Chi-cuadrado de homogeneidad, considerando como estadísticamente significativos los valores de p inferiores al 5%. Para el cálculo de la especificidad estimamos la frecuencia relativa (FR). Para ello, basta con dividir el porcentaje de casos con cada rasgo entre los niños con síndrome de Down por el porcentaje entre los niños controles.

Resultados

En la tabla I, mostramos los porcentajes con los que se presenta cada uno de los 11 rasgos en los niños que tienen síndrome de Down confirmado con el estudio cromosómico y en los casos en los que no se realizó el cariotipo. Como podemos observar, los resultados son muy similares y las diferencias no son estadísticamente significativas ($p = 0,61$) como se desprende del test de homogeneidad. Por ello, el resto del análisis se realizará sobre el total de niños diagnosticados de síndrome de Down, tengan o no estudio cromosómico.

La tabla II muestra de nuevo la proporción con que se presenta cada rasgo en el total de casos con síndrome de Down, así como entre la población de niños controles. En la última columna mostramos la frecuencia relativa (FR). Esto es, cuántas veces es más frecuente cada rasgo entre el grupo de niños con síndrome de Down que entre los niños controles. Esta FR nos da, asimismo, la especificidad. Por ejemplo, el rasgo más frecuente en

Tabla III Comparación de la proporción del número de rasgos por niño entre el total de niños con síndrome de Down y sus controles sanos

Número de rasgos	S. de Down		Controles	
	No	%	No	%
Cero	0	-	1.126	94,23
Uno	0	-	57	4,77
Dos	1	0,07	11	0,92
Tres	13	0,90	1	0,08
Cuatro	32	2,21	0	-
Cinco	83	5,72	0	-
Seis	158	10,89	0	-
Siete	266	18,33	0	-
Ocho	287	19,78	0	-
Nueve	252	17,37	0	-
Diez	186	12,82	0	-
Once	173	11,92	0	-
Total	1.451	100	1.195	100

tre los niños con síndrome de Down corresponde a las hendiduras palpebrales oblicuas, que se observan en el 98,76% de los casos, y sin embargo no es el más específico. Al ser éste un rasgo que se encuentra presente en la población general con una frecuencia del 0,25%, obtenemos que entre los casos del síndrome es 395 veces más frecuente ($98,76/0,25 = 395$) que entre los controles. Por el contrario, la laxitud articular, que se observa sólo en el 79,94% de los casos de síndrome de Down, es 999,3 veces más frecuente entre los niños con el síndrome que en la población general de recién nacidos sanos (controles). Esta mayor especificidad de la laxitud articular es debida a que su frecuencia en la población general es muy baja (0,08%). De este modo podemos observar que los cuatro rasgos más específicos para síndrome de Down son la **laxitud articular**, seguida de las **hendiduras palpebrales oblicuas**, la **hipotonía generalizada** y la **piel sobrante en la nuca**.

La tabla III, distribuye el número de casos y de controles por el número de rasgos que tienen. Así, entre los casos, no hay ningún niño con cero rasgos o con un solo rasgo. Por el contrario, el 94,23% de los controles no presentaban ninguno de los 11 rasgos estudiados. Un 4,77% de los controles tenían un solo rasgo, un 0,92% tenían dos y un 0,08% tres, no existiendo ningún control con cuatro o más de los 11 rasgos. La distribución es la misma entre los casos de síndrome de Down con cariotipo que entre aquellos sin cariotipo. El único caso de síndrome de Down con sólo dos rasgos tenía confirmación cromosómica de la trisomía. Los dos rasgos eran hendiduras palpebrales oblicuas y epicanthus palpebral.

En la tabla IV mostramos qué rasgos constituyen las combinaciones más frecuentes en los niños con síndrome de Down y en los controles. Podemos observar que un solo rasgo sólo se observa en controles, siendo el más frecuente el rasgo 11 (dias-

Tabla IV Comparación de la proporción del número de rasgos por niño entre el total de niños con síndrome de Down y sus controles sanos

Combinaciones más frecuentes de rasgos	S. de Down		Controles	
	No	%	No	%
Uno:				
11	0	-	15	1,26
Dos:				
4+5	1	0,07	0	-
Varias	-	-	1	0,08
Tres:				
4+5+8	3	0,21	0	-
1+7+11	0	-	1	0,08
Cuatro:				
1+2+4+5	4	0,28	0	-
Cinco:				
1+3+4+5+7	9	0,62	0	-
Seis:				
1+2+3+4+5+8	14	0,96	0	-
Siete:				
1+2+3+4+5+7+8	28	1,93	0	-
Ocho:				
1+2+3+4+5+7+8+11	31	2,14	0	-
Nueve:				
1+2+3+4+5+6+7+8+11	50	3,45	0	-
Diez:				
1+2+3+4+5+6+7+8+9+11	58	4,00	0	-
Once:				
1+2+3+4+5+6+7+8+9+10+11	173	11,92	0	-

tasis entre los dedos 1 y 2 de los pies). Dos rasgos sólo se observan en un caso con, como ya hemos comentado, la combinación de hendiduras palpebrales oblicuas y epicanthus palpebral. En los controles, los 11 casos que tenían dos rasgos presentaron combinaciones distintas cada uno, pero en ningún control se observó la combinación de hendiduras palpebrales oblicuas y epicanthus palpebral. Estos dos rasgos, por otra parte, al ser los más frecuentes entre los casos con el síndrome, están presentes en todas las combinaciones más frecuentes de los niños con síndrome de Down, y en la mayoría del resto de combinaciones. El único control con tres rasgos tenía hipotonía, protrusión lingual y diastasis entre los dedos 1 y 2 de los pies.

Hemos analizado las combinaciones más frecuentes en los niños con el síndrome confirmado por el estudio cromosómico y en los que no tenían cariotipo. En ambos grupos las combinaciones más frecuentes fueron siempre las mismas que las observadas para el total de casos (Tabla IV).

Discusión

No son numerosos los estudios que analizan la frecuencia de distintos rasgos clínicos entre los niños con síndrome de Down, y la mayoría de ellos son antiguos^(1,2,8). Esto es debido a que hoy

Tabla V Comparación de los porcentajes con que se presentan los distintos rasgos en niños con síndrome en diferentes estudios

Rasgos	I	II	III	IV	V
1. Hipotonía generalizada	88,4	82	77	46	-
2. Laxitud articular	79,9	-	77	51	47
3. Piel sobrante en la nuca	86,7	94	81	75	-
4. Hendiduras palpebrales oblicuas	98,8	-	80	87	75
5. Epicantus palpebral	91,0	76	-	-	28
6. Orejas displásicas	57,9	78	62	46	-
7. Protrusión lingual	76,7	63	-	-	-
8. Pliegue palmar único	73,3	42	54	56	43
9. Clinodactilia del 5º dedo de manos	55,9	-	58	39	48
10. Pliegue único interfalángico	35,6	-	-	-	-
11. Diastasis entre dedos 1 y 2 de pies	63,7	67	-	-	-

I = ECEMC; II = Warman y Fried (1970); III = Hall (1964); IV = Lee and Jackson (1972); V = Oster (1953).

día el diagnóstico se efectúa en base al estudio cromosómico de todo niño con sospecha clínica del síndrome, mientras que hace años la mayoría de los diagnósticos se basaban en rasgos clínicos. A pesar de ello, creemos que el estudio de la frecuencia y especificidad de diferentes indicadores clínicos puede ser de gran ayuda para el diagnóstico clínico en el momento del nacimiento y la selección de los niños recién nacidos a los que hay que realizar el estudio cromosómico. Establecer un diagnóstico precoz implica poder ofrecer una correcta y pronta información a los padres, impidiendo la prolongación del período de angustia.

En la tabla V comparamos la frecuencia con que hemos encontrado cada uno de los 11 rasgos seleccionados por nosotros, con la frecuencia observada en diferentes estudios. Como podemos apreciar, no todos los estudios incluyen los mismos rasgos. De hecho, Warman y Fried⁽⁶⁾ incluyeron 10 rasgos entre los que se encontraban 7 de los nuestros. Hall⁽⁷⁾ también selecciona 10 rasgos entre los que se encuentran 7 de los nuestros. Igualmente, Lee y Jackson⁽⁸⁾ incluyen 7 de nuestros rasgos entre los 8 que analizan. Por último, Oster⁽⁹⁾ selecciona 10 rasgos entre los que sólo incluye 5 de los estudiados por nosotros. Hemos de tener en cuenta, no obstante, que el trabajo de Oster, aparte de ser muy antiguo, está realizado sobre niños y adultos con síndrome de Down. La mayoría de estos estudios analizaron grupos pequeños de niños con el síndrome. Nuestro trabajo es el primero que aborda una amplia muestra de casos con síndrome de Down y que analiza la especificidad de cada rasgo teniendo en cuenta su prevalencia en la población sana. Esto es importante porque, por ejemplo, el epicantus palpebral es muy frecuente en los niños con síndrome de Down en nuestra población (90,97%) pero con una especificidad relativamente baja (83,5 veces más frecuente en los niños con el síndrome), ya que se observa en el 1,09% de la población sana. Sin embargo, la especificidad de este rasgo será nula en las razas orientales donde porcentajes al-

tísimos de la población sana lo presentan. Esto mismo ocurre para la mayoría de los rasgos estudiados. Por ello, la identificación clínica del síndrome de Down debe basarse en la ocurrencia en un mismo niño de un conjunto de rasgos y anomalías que individualmente no son específicas. Este conjunto de rasgos tendrán mayor valor predictivo para el síndrome si sabemos que tienen una alta especificidad en nuestra población de casos con el síndrome.

Los resultados de este trabajo, junto a la uniformidad en la presentación de estos rasgos entre los niños con y sin cariotipo diagnosticados clínicamente de síndrome de Down, indican que los rasgos seleccionados tienen un alto valor predictivo para el diagnóstico de este síndrome.

Hay varios trabajos que analizan la combinación de ciertos rasgos pero sobre grupos no muy grandes de niños con síndrome de Down. Así, Jackson y cols.⁽¹⁾ estudian 25 signos clínicos en un grupo de 291 niños con menos de dos años. Entre sus hallazgos observan que ni el epicantus ni el pliegue palmar único se encuentran entre los más discriminantes. Por otro lado, los niños con menos de cinco de los rasgos estudiados fueron citogenéticamente normales. Igualmente, Fried⁽²⁾, estudiando ocho rasgos concluye que la combinación de seis de ellos es diagnóstica para el síndrome de Down. Existe, pues, un consenso general sobre el hecho de que, sean cuales sean los rasgos que seleccionemos, el diagnóstico clínico no puede basarse en la presencia de uno solo de ellos, sino en la concurrencia de varios. En general, la especificidad diagnóstica de los rasgos va a depender de su frecuencia en la población general de la que provengan los casos. Por ello, el número de rasgos necesarios para el diagnóstico clínico va a variar entre los diferentes estudios aunque consideraran los mismos rasgos.

Según nuestros datos sobre los rasgos incluidos en este estudio, dos rasgos o más pueden ser diagnósticos si dos de los rasgos son hendiduras palpebrales oblicuas y epicantus palpebral. La presencia de ellos o combinaciones de los otros, debe ser considerada como una indicación para el estudio cromosómico inmediato.

Conocer la especificidad diagnóstica de estos rasgos en nuestra población implica confirmar citogenéticamente en el período neonatal la sospecha de síndrome de Down. Esto va a impedir la producción de alarmas innecesarias y de diagnósticos tardíos. Además, y como comentábamos al principio de esta discusión, va a permitir una pronta y correcta información a los padres, minimizando su período de angustia y procurándoles una asistencia precoz. García-Alix y Quero, en un reciente trabajo⁽¹⁰⁾, proponen la asistencia precoz a los padres de un recién nacido con malformaciones congénitas y comentan que los objetivos son «conseguir la aceptación del niño, la comprensión de los problemas de éste, suministrar apoyo emocional a la familia, establecer un marco adecuado para la toma de decisiones y ayudar a los padres en el proceso de readaptación familiar y en la planificación del futuro». Todo esto, unido a la disminución del tiempo de incertidumbre producido por el diagnóstico precoz, redundará en el propio desarrollo del niño afectado.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC que recogieron los datos. Este trabajo se ha realizado, en parte, con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con una ayuda de la Fundación ONCE.

Bibliografía

- 1 Jackson JF, North ER III, Thomas JG. Clinical diagnosis of Down syndrome. *Clin Genet* 1976;**9**:483-487.
- 2 Fried K. A score based on eight signs in the diagnosis of Down syndrome in the newborn. *J Ment Defic Res* 1980;**24**:181-185.
- 3 Martínez-Frías ML. Developmental field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994;**49**:45-51.
- 4 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995;**46**:374-381.
- 5 Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez E, Gayá Moreno F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles del peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 1990;**33**:12-15.
- 6 Warman J, Fried K. The Jerusalem prospective newborn survey of mongolism. Citado por Shapiro (1983). *Am J Med Genet* 1970;**14**:241-269.
- 7 Hall B. Mongolism in newborns: A clinical and cytogenetic study. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1964;**154**:1-95.
- 8 Lee LJ, Jackson JF. Diagnosis of Down syndrome: Clinical versus laboratory. *Clin Pediatr* 1972;**11**:353-356.
- 9 Oster J. «Mongolism». Citado por Shapiro (1983). *Am J Med Genet* 1953;**14**:241-269.
- 10 García-Alix A, Quero Jiménez J. Asistencia del recién nacido con malformaciones congénitas centrada en la familia. Un modelo alternativo de intervención pediátrica. *Bol ECEMC Rev Dismorf Epidemiol Serie III* 1994;**5**:3-16.