

# CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

## Alteraciones gastrointestinales en pacientes con síndrome de Down

*Gastrointestinal alterations in patients with Down syndrome*

Verónica Fabiola Morán-Barroso<sup>1</sup>, César A. Gil-Rosales<sup>1</sup>, Constanza García-Delgado<sup>1</sup>, Jaime Nieto-Zermeño<sup>2</sup>, Alfredo Vizcaíno-Alarcón<sup>3</sup>, Aarón Pacheco-Ríos<sup>4</sup>, Mario Pérezpeña-Díazconti<sup>5</sup>

---

Departamentos de <sup>1</sup>Genética Médica, <sup>2</sup>Cirugía, <sup>3</sup>Cardiología, <sup>4</sup>Subdirección de Enseñanza y <sup>5</sup>Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D. F., México.

### Resumen de la historia clínica

Se trató de lactante femenino de siete meses de edad, con los siguientes antecedentes de importancia: madre de 18 años, ama de casa, escolaridad primaria, sin toxicomanías, sana. Padre de 38 años, jornalero, escolaridad primaria, sin toxicomanías, sano. Dos hermanas de 10 y 20 años, sanas. Abuela materna con diabetes mellitus. Resto de antecedentes interrogados y negados.

Era originaria y residente de San Antonio Tlal-tecahuaca, Estado de México. Habitó casa rentada con luz eléctrica, sin drenaje, sin hacinamiento. Alimentada con fórmula de inicio y posteriormente con leche entera; retardo psicomotor leve a moderado; no recibió inmunizaciones. Producto de la gesta III, de embarazo normoevolutivo con control prenatal. Obtenido a término por vía abdominal con somatometría desconocida y sin datos de asfixia perinatal. Se detectó al nacimiento síndrome de Down (SD) y atresia intestinal. A los dos días de vida se practicó

procedimiento quirúrgico tipo Kimura y colostomía por malformación anorrectal sin fístula en Institución de tercer nivel.

Permaneció hospitalizada por un mes ocho días y posteriormente fue referida a este hospital, a los dos meses de vida, al servicio de Cardiología. Se corroboró cardiopatía: persistencia de conducto arterioso (PCA) y comunicación interauricular (CIA), se indicó tratamiento médico con furosemide, captopril, espironolactona y digoxina.

### Internamientos previos

En diciembre de 2004 cursó con neumonía de la comunidad, choque séptico e insuficiencia cardíaca congestiva y requirió manejo en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP), con ventilación mecánica, aminas, amikacina y cefepime.

En enero de 2005 presentó cuadro de gastroenteritis aguda con deshidratación moderada. Recibió piperacilina.

Solicitud de sobretiros: Dr. Mario Pérezpeña Díazconti, Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 06-12-2007.

Fecha de aprobación: 12-12-2007.

Su último ingreso fue el 30 de enero de 2005, por cuadro caracterizado por vómito de contenido gastrohemático en dos ocasiones y sangrado de tubo digestivo bajo abundante por boca proximal de colostomía. Se encontró con hipoactividad, datos de deshidratación moderada, tórax con tiraje intercostal, disociación tóraco-abdominal, hipoventilación en base izquierda, ruidos cardíacos rítmicos con soplo holosistólico grado III/IV. Plurifocal, hipoperfusión periférica de 3". El abdomen era blando, depresible, con colostomía funcional con gasto hemático. A la exploración física con peso de 4.8 kg (percentil -3), talla de 59 cm (percentil -3), perímetro cefálico 36 cm, perímetro abdominal 35 cm, frecuencia cardíaca 134 por min, frecuencia respiratoria 30 por min, tensión arterial 81/54 mm Hg. La biometría hemática inicial mostró hemoglobina (Hb) de 10.8 mg/dL, hematocrito (Hto) 33%, leucocitos 13 700 mm<sup>3</sup> y plaquetas 234 000 mm<sup>3</sup>. Se manejó inicialmente con cargas de solución fisiológica, cefotaxima, dicloxacilina y tratamiento anticongestivo.

Evolucionó hemodinámicamente estable, con adecuada tolerancia a la vía oral, colostomía funcional sin datos de sangrado, pero con persistencia de evacuaciones líquidas. Se indicó fórmula sin lactosa. Evolucionó afebril, bien hidratada, hemodinámicamente estable, con evacuaciones disminuidas de consistencia. Ocho días después de su internamiento presentó descompensación hemodinámica, polipnea, tiraje intercostal y retracción xifoidea, además de datos de congestión. Se indicó furosemide y se transfundió por anemia con Hb de 8.2 mg/dL.

Presentó fiebre hasta 40° C, datos de dificultad respiratoria y broncoespasmo. La placa de tórax mostró atelectasia apical izquierda. Se manejó con mucolítico, fisioterapia y cefepime.

Continuó con aleteo nasal, tiraje intercostal, y a la auscultación se encontró campos pulmonares con estertores subcrepitantes bilaterales y sibilancias generalizadas. Se inició meropenem y vancomicina. El Servicio de Endocrinología diagnosti-

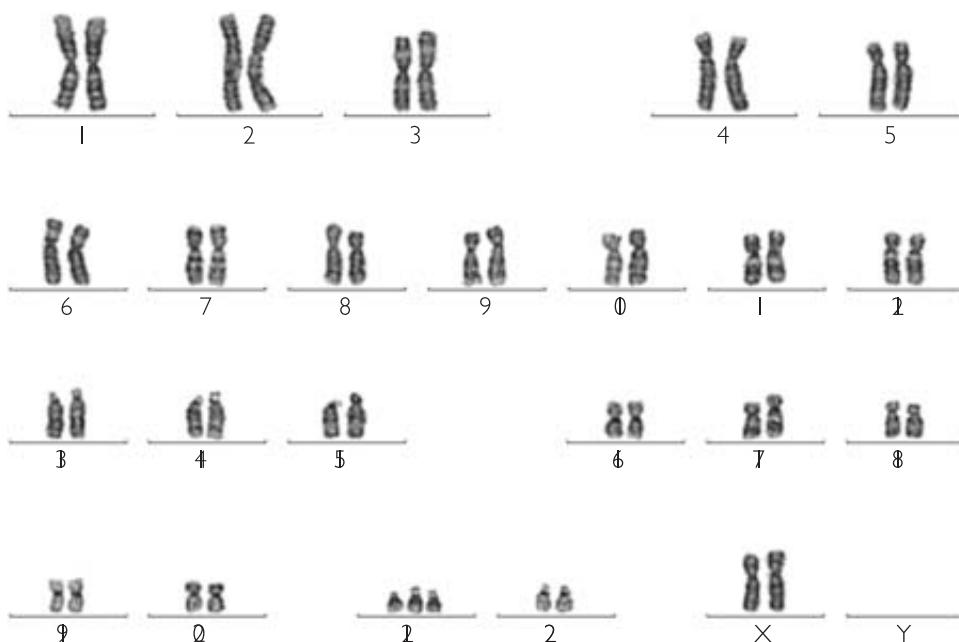
có perfil tiroideo compatible con síndrome eutiroideo enfermo e inició levotiroxina y nutrición parenteral total. Cursó con deterioro ventilatorio con incremento de dificultad respiratoria que requirió de intubación endotraqueal e ingresó a la UTIP. El reporte de cultivos fue negativo. Continuó con anemia persistente con Hb 8.6 mg/dL, Hto 26.5%, leucocitos 6 000 mm<sup>3</sup>, plaquetas 60 000 mm<sup>3</sup>, linfocitos 12%, bandas 18%, segmentados 70%, cultivos negativos. Presentó sangrado abundante por cánula endotraqueal y colostomía. Por laboratorio se encontró: Hb de 4.3 mg/dL, Hto 12.1%, leucocitos 4 700 mm<sup>3</sup>, plaquetas 21 000 mm<sup>3</sup>. Presentó bradicardia que progresó a paro cardioventilatorio irreversible a maniobras de reanimación.

Dra. Verónica Morán (*jefe del Departamento de Genética Médica*)

Se trató de una paciente de 41 días de vida a su primer ingreso en nuestra institución con el diagnóstico de SD o trisomía 21 (T21). Nosotros no conocimos a esta paciente en el departamento de Genética y por esta razón no contamos con el cariotipo. En el departamento de Genética del hospital de tercer nivel en que fue atendida, nos proporcionaron el resultado del cariotipo en sangre, con lo cual pudimos confirmar que se trató de una trisomía regular o libre (Fig. 1).

### Discusión del caso clínico

Dr. Cesar A. Gil Rosales (*Médico residente de tercer año de Pediatría*). Se trató de lactante femenino quien acudió por primera vez a nuestra institución a los 41 días de vida. Haré un abordaje integral de los aspectos que considero más importantes en la evolución de esta niña. Entre los antecedentes de importancia está la edad materna avanzada, que se ha considerado como factor de riesgo para la presentación de SD. El porcentaje de trisomías en todos los embarazos varía de 2% en mujeres menores de 25 años a 35% en mujeres mayores de



**Figura 1.** El cariotipo de la paciente es similar al que mostramos en esta figura. Se le practicó en el centro de tercer nivel en el que fue atendida. Con este estudio se confirmó que la paciente era portadora de una trisomía regular o libre. En la imagen se observa la alteración 47,XX,+21 con técnica de bandas GTG (cortesía de citogenética HIM).

40 años. Se estima que 40% de los casos de T21 son derivados de oocitos en los cuales no hay intercambio meiótico en el cromosoma 21, lo que ocasiona en 94% una trisomía completa y mosaicismos en 3.3%.

En nuestro caso se hizo diagnóstico de SD al nacimiento, y aunque el fenotipo es variable, es lo suficientemente consistente para sospechar el diagnóstico. En el resumen se comenta que tiene facies característica, sin especificar las características clínicas de la paciente (braquicefalia, bráquidactilia, hipotonía, epicanto, puente nasal depurado, boca pequeña, impresión clínica de macroglosia, pliegue cervical redundante, pliegue palmar transverso, clinodactilia del quinto dedo). El SD fue descrito originalmente en 1866 por el médico inglés John Langdon Down, sin embargo, es hasta 1959 cuando Lejeune y Gautier describen la asociación entre el SD y un tercer cromosoma 21.

Hubo un reporte de polihidramnios por ultrasonido a las 28 semanas de edad gestacional (SDG), el cual se ha asociado en 43% de los casos a fetos anormales. La obstrucción intestinal proximal al ligamento de Treitz es la causa hasta en

47%. Singh y col.<sup>1</sup> publicaron un artículo que hace referencia a las malformaciones gastrointestinales más comunes en el SD que son la malrotación intestinal en 71%, atresia duodenal en 57%, además de ano imperforado, divertículo de Meckel, enfermedad de Hirschsprung y gastrosquisis. Nuestra paciente tuvo diagnóstico de envío de atresia intestinal tipo III y malformación anorrectal sin fistula, por lo que se practicó anastomosis tipo Kimura y colostomía, encontrándose además malrotación intestinal. Desconozco la longitud del segmento resecado, dato importante ya que la morbilidad se incrementa con las obstrucciones más distales, sobre todo cuando se involucra la válvula ileocecal, lo que produce malabsorción y proliferación bacteriana en el intestino delgado. La mortalidad se ha asociado a neumonía o sepsis, principalmente en el período postoperatorio, la cual es más frecuente en el caso de la atresia intestinal tipo IIIb. Presentó ruptura prematura de membranas a las 36.5 SDG sin trabajo de parto y fue obtenida por vía abdominal con peso de 2 570 g, y talla 49 cm, con cálculo de Capurro de 40 SDG, lo cual no corresponde a la edad gestacional antes reportada. Desconozco si la primera medición se realizó a través de la fecha de última

menstruación o bien por medio de ultrasonido, ya que se ha demostrado que la medición del diámetro biparietal es un predictor más preciso que la fecha referida.

Cuenta con diagnóstico por ecocardiograma de PCA, foramen oval amplio e hipertensión pulmonar. En 40-60% de los pacientes con SD se encuentran malformaciones cardiovasculares, lo que contribuye al desarrollo de insuficiencia congestiva, enfermedad vascular pulmonar, neumonía o falla en el crecimiento. Roizen y Patterson<sup>2</sup> publicaron una revisión del SD, en la cual reportan las cardiopatías más comúnmente encontradas en estos pacientes y refieren son aquéllas con defectos del tabique endocárdico, principalmente canal auriculoventricular (AV), comunicación interventricular (CIV) y CIA. Los pacientes con SD cursan con esteroidogénesis fetoplacentaria anormal durante el segundo trimestre, lo cual afecta directamente el desarrollo pulmonar. La hipertensión pulmonar puede ser secundaria al aumento en el flujo pulmonar o por una anomalía estructural denominada displasia alveolar capilar que se asocia con hipoxemia de difícil manejo y hace necesario el tratamiento anticongestivo en estos pacientes.

Desde el punto de vista nutricional, al primer mes de vida, el peso era de 2 800 g, con una ganancia desde el nacimiento de 230 g que la sitúa en el percentil 25 (70%) para peso y entre la 5 y 25 para la talla. Los niños con SD tienen requerimientos calóricos menores a los niños sanos, y en promedio pierden 14% menos calorías. Considero que en este momento existió una pobre ganancia ponderal, por lo que fue indicado el incremento en el aporte energético, hasta 200 kcal/kg/día, que representó el doble de su requerimiento nutricional. A los tres meses de vida, el incremento fue de 1 040 g desde el nacimiento, que indicó aumento de 11 g por día, dentro del percentil 25 para peso, y percentil 75 para talla, lo que aparentemente me hace pensar que estaba mejorando el estado nutricional. Sin embargo, a los seis meses de vida

el peso era de 4 kg, y la talla registrada es 2 cm menor a la previa, lo cual resalta la importancia de la adecuada técnica al medir a los pacientes. En niños menores de dos años es necesario hacerlo en decúbito dorsal mediante un estadímetro y de preferencia entre dos personas.

El peso a los siete meses fue de 4 800 g, y es evidente que la paciente se encontró incluso alejándose del percentil 5 para la edad desde antes del sexto mes. Es importante resaltar que uno de los principales aspectos a considerar en el tratamiento de cualquier paciente internado es el nutricional, que es difícil lograr en pacientes gravemente enfermos.

En el tercer ingreso, parte del padecimiento son crisis convulsivas; se hizo punción lumbar en donde se descartó neuroinfección, sin embargo, se dejó manejo anticonvulsivo con fenobarbital a 5 mg/kg/día. No se reportó que presentara crisis convulsivas durante la revisión, ni la administración de dosis de impregnación de fenobarbital. Aunque no hay evidencia de que el tratamiento con anticonvulsivos previene el desarrollo de epilepsia, ha demostrado prevenir crisis convulsivas febriles recurrentes. La administración de fenobarbital para alcanzar niveles terapéuticos de 15 µg/mL puede prevenir la recurrencia en 90% de los casos. Sin embargo, la administración profiláctica debe ser reservada únicamente para casos raros, en donde se han observado múltiples crisis convulsivas o parálisis focal posterior a la crisis. Es importante mencionar que no se realizaron en los meses subsecuentes mediciones de niveles de fenobarbital, aun cuando se siguió el tratamiento en el ingreso posterior. En 45% de los casos, los niños con SD presentan disfunción de la glándula tiroidea y, aunque la etiología no está bien definida, se ha sugerido una alteración autoinmune hasta en 33%. Se ha observado un incremento de la frecuencia de hipotiroidismo a edades mayores, principalmente posterior a los 15 años. A nuestra paciente se le hizo sustitución con levotiroxina, aun cuando no contamos

en el resumen con niveles de hormonas tiroideas, y puedo sospechar que cursó con cuadro de hipotiroidismo. La sustitución se realizó cuando hemodinámicamente la paciente se encontraba inestable, por lo que puedo sugerir como segunda opción el diagnóstico de síndrome eutiroideo enfermo (se encuentra la T3 baja, con un incremento de la producción de T3 reversa, aun cuando no existe alteración en la TSH), el cual se presenta comúnmente en pacientes gravemente enfermos. Aun cuando la sustitución en estos casos no está del todo sustentada, en pacientes con cardiopatía el uso de hormonas tiroideas mejora la contractilidad cardiaca, lo que mejora su estado hemodinámico.

Al ingreso a nuestro hospital, la paciente cursó con hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina directa, y puedo englobarlo como síndrome colestásico, el cual hace referencia a la elevación de la bilirrubina directa por arriba de 2 mg/dL, o bien más de 20% de la bilirrubina total. Se debe diferenciar la obstrucción biliar extrahepática de la intrahepática, por el pronóstico que esto confiere. Se descartó el origen infeccioso más frecuente con serologías para virus Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), sífilis y herpes negativas. Se realizó valoración por oftalmología, reportándose embriotoxon posterior, lo que podría sugerir un síndrome de Alagille, no cuento con reporte de radiografía en busca de hemivértebras, colangiografía, ni biopsia hepática para sustentar el diagnóstico. Cursó con datos de hepatopatía como: transaminasemia, elevación de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica. Viendo el caso en retrospectiva, puedo asegurar que no se trata de un síndrome de Alagille, ya que existe posterior mejoría de las bilirrubinas y la función hepática, podría sugerir que la hiperbilirrubinemia fue secundaria al proceso infeccioso con el que cursó.

El motivo de ingreso a nuestro hospital fue la presencia de pausas respiratorias, aparentemente sin repercusión hemodinámica. Las pausas respiratorias son el cese de la respiración por más de

tres segundos, sin contar con criterios de apnea. Es frecuente encontrar en niños sépticos estos eventos respiratorios. Aparentemente, en esta paciente descartamos como etiología el origen infeccioso. En los niños con SD son frecuentes las apneas obstructivas del sueño, por dos factores: primero que la faringe puede estar obstruida por hiperplasia linfoide aunada a la macroglosia y segundo que los músculos faríngeos están hipotónicos. Desde los primeros días de vida, la paciente presentó complicaciones infecciosas, inicialmente sepsis neonatal en el hospital de referencia, al cual se le da cobertura con cefotaxima y vancomicina, que considero se trata de un esquema antibiótico de muy amplio espectro para la edad y las características clínicas, que no cubre por completo los microorganismos involucrados con mayor frecuencia.

Al ingreso a nuestro hospital, la paciente se encontraba con datos de respuesta inflamatoria sistémica, que aunado a las pausas respiratorias nos obliga a descartar un proceso infeccioso. En el abordaje inicial contamos con biometría hemática con leucocitos normales y predominio de linfocitos, y líquido cefalorraquídeo normal. Sin embargo, se encuentra incompleto el protocolo de estudio ya que no hay reporte de examen general de orina, ni de cultivos.

A su segundo ingreso, la paciente cursó con gastroenteritis y se reportan leucocitos en moco fecal con predominio de polimorfonucleares, que sugieren diarrea inflamatoria de probable etiología bacteriana; se inició tratamiento con cefotaxima y amikacina, completando cuatro días, considero nuevamente que se trata de un esquema demasiado amplio para el cuadro. Cursó con hiperkalemia y persistió con creatinina elevada; sin embargo, en este ingreso la paciente presentó deshidratación, lo cual sugiere insuficiencia renal de origen prerrenal.

Durante el tercer ingreso presentó neumonía adquirida en la comunidad y se inició cobertura con ampicilina. Sin embargo, debida a la evolu-

ción desfavorable se amplió el esquema antibiótico con cefotaxima, dicloxacilina y claritromicina, para cubrir neumonía complicada. La gasometría arterial mostró  $PO_2$  de 55, único criterio al momento para la intubación. A pesar de lograr la extubación al cuarto día, presentó deterioro ventilatorio y hemodinámico por lo que nuevamente se intubó e ingresó a terapia intensiva, en donde requirió apoyo con dobutamina y norepinefrina. Permaneció estable ocho días, cumplió esquema antibiótico y se egresó. Dos días después reingresó por cuadro de vómito y evacuaciones diarreicas de 18 horas de evolución; a pesar de que en el resumen se refiere que tiene únicamente deshidratación leve, clínicamente se reportó taquicardia, taquipnea, hipotensión arterial e hiporreactividad, si bien la tensión arterial se mantuvo en cifras normales. Se reportó resultado de *rotatest* positivo y se inició cobertura con cefotaxima, posteriormente se agregó piperacilina y tazobactam, completó cuatro días de manejo. El foco se encontró a nivel enteral, de etiología viral, por lo que no hay justificación para el manejo. A las 48 horas reingresó por vómito con estrías sanguinolentas, fiebre y hemorragia por la colostomía cuantificada en 600 mL. Si consideramos que el volumen circulante aproximado es de 360 mL la perdida en esta paciente es casi el doble, lo cual justifica el estado de choque en el que se encontró. Hay dos puntos a considerar hasta este momento: primero, requirió manejo de choque con dos cargas de cristaloide, el manejo de líquidos subsiguiente a 100 mL/kg/día únicamente cubría los requerimientos basales, además continuó el manejo anticongestivo con el paciente chocado, lo que se vio reflejado en la acidosis metabólica persistente que se manejó con corrección de bicarbonato. Segundo: es la quinta ocasión que el motivo de hospitalización es un proceso infeccioso, y nuevamente se inicia un esquema antibiótico inferior al de la hospitalización previa, además de que en las dos últimas hospitalizaciones el tiempo de egreso no es mayor a 48 horas.

Los pacientes con SD cursan con inmunodeficiencia combinada. A nivel celular se ha encon-

trado alteración en la quimiotaxis y disminución de actividad fagocítica de los neutrófilos, así como disminución en la actividad de los linfocitos citotóxicos. A nivel humorar hay alteración en la concentración sérica en las subclases de IgG, principalmente IgG2 e IgG4, lo cual predispone a infecciones recurrentes de las vías respiratorias, ya que son los responsables de la respuesta a los antígenos polisacáridos bacterianos, principalmente de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. De acuerdo a Garrison y col.,<sup>3</sup> los pacientes con SD tienen una mortalidad secundaria a sepsis 30% mayor, comparada con la población general.

Se refiere que reinició la vía oral y posteriormente presentó descompensación hemodinámica con el hallazgo radiológico de atelectasia apical derecha, lo que podría sugerir un episodio de broncoaspiración. En la biometría se reportó leucopenia, por lo que se inicia cefepime y se progresó rápidamente a meropenem por presencia de dificultad respiratoria y picos febriles. Finalmente, ingresó a terapia intensiva con apoyo ventilatorio y manejo de aminas no especificado, clínica y radiográficamente cursó con síndrome de dificultad respiratoria aguda con un índice de Kirby menor a 200, así como datos de coagulopatía por consumo con hemorragia persistente que culminó en choque hipovolémico, fibrilación ventricular y paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación.

Mis diagnósticos finales son: 1. Lactante menor femenino con desnutrición crónica moderada (déficit 32%); 2. SD; 3. Atresia intestinal tipo III; 4. Malrotación intestinal; 5. MAR sin fistula; 6. PCA, hipertensión pulmonar, foramen oval amplio; 7. Neumonía nosocomial; 8. Atelectasia apical derecha; 9. Sangrado de tubo digestivo bajo; 10. Choque hipovolémico; 11. Choque séptico; 12. Coagulación intravascular diseminada; y 13. Síndrome de dificultad respiratoria.

*Dr. Ricardo Muñoz-Arizpe.* El paciente llegó a la Institución con elevación de la creatinina san-

guínea de 0.8 mg/dL, que luego se incrementó a 1.0 mg/dL, desconocemos si esto fue debido a que la función renal se encontraba alterada, o bien, si la creatinina aumentó por otras causas. Es cierto que el paciente pudo presentar malformaciones urológicas y renales congénitas que clínicamente se manifestaron como insuficiencia renal crónica.<sup>4</sup> Posiblemente al ingreso se agregó una insuficiencia renal aguda. Todo esto no se demostró debido a que no se estudió al paciente en este contexto, y existe la posibilidad de que la elevación de la creatinina en sangre fuese debido a causas diferentes a la insuficiencia renal, tales como la edad o la presencia de cromógenos como la bilirrubina, que interfieren con la determinación de la creatinina. A pesar de que la creatinina se redujo a 0.4 mg/dL en los días posteriores, no debe considerarse como una cifra normal, ya que a esta edad la cifra normal no rebasa 0.20 a 0.25 mg/dL. En el segundo ingreso, el motivo de la hospitalización fue la presencia de diarrea. Probablemente la paciente llegó deshidratada debido a que tenía hipernatremia, lo cual es difícil de concebir sin deshidratación. Además, se determinó hiperclorolemia con un cloro en sangre de 117 mEq/L. Analizamos la velocidad de filtración glomerular que se determinó en forma indirecta por medio de la fórmula de Schwartz, la cual nos proporciona una depuración de 17 mL/min/m<sup>2</sup> SC, con creatinina de 1.5 mg/dL y la constante de 0.45. Sin embargo, la relación U/P (urinaria/plasmática) de creatinina da una cifra normal de 29. En apoyo de esta hipótesis se encuentra el hecho de que la fracción excretada del sodio filtrado (FENA) es de 0.7% y la del cloro (FEClor) es de 0.2%, ambas normales, que indican que la reducción del volumen urinario no es secundaria a insuficiencia renal, sino por deshidratación. Se sugirió que a favor de la presencia de insuficiencia renal el paciente también retuvo potasio. Sin embargo, la fracción excretada del potasio filtrado fue de 82.7%, cifra muy elevada, lo que comprueba que no se retuvo potasio por los riñones. Al contrario, el potasio se eliminó en grandes cantidades en presencia de hipercalemia,

la cual posiblemente fue secundaria a la presencia de acidosis metabólica, ya que como fenómeno amortiguador, se introducen hidrogeniones a las células, y en su lugar se extraen iones potasio al espacio extracelular.<sup>5</sup>

### Hallazgos histopatológicos

Dr. Mario Pérezpeña-Díazconti (jefe de Servicio del Departamento de Patología). En el estudio *post mortem* la paciente pesó 4 000 g para un esperado de 7 850 g, con talla de 59 cm para un esperado de 65 cm. La facies era dismórfica, con implantación baja de pabellones auriculares, hipertelorismo, epicanto, fisuras palpebrales oblicuas, braquicefalia, puente nasal deprimido, boca pequeña, macroglosia, pliegue cervical redundante; en extremidades hubo braquidactilia, pliegue palmar transverso y clinodactilia del quinto dedo. En el abdomen se encontraron dos bocas de colostomía en el flanco izquierdo. A la apertura de cavidades, el cerebro tenía peso menor a lo esperado (Fig. 2), el diámetro anteroposterior estaba disminuido a expensas de la compresión de los lóbulos frontales y occipitales, el opérculo estaba abierto y la circunvolución temporal era hipoplásica.



**Figura 2.** En el encéfalo, el diámetro anteroposterior es corto, el opérculo está abierto y la temporal superior es hipoplásica. Pesó 500 g para un esperado de 691g.



**Figura 3.** Las válvulas cardiacas tienen un aspecto redundante, que corresponde a degeneración mixomatosa. Además hubo persistencia del conducto arterioso.



**Figura 4.** Las alteraciones de migración del páncreas ventral dan como resultado un páncreas que rodea completamente al duodeno, condición llamada páncreas anular, como el encontrado en la paciente. Éste puede ser asintomático o provocar obstrucción en cualquier etapa de la vida. En la fotografía se observa el páncreas anular, un segmento de duodeno y la mucosa gástrica en la parte superior.

En el corazón hubo PCA y degeneración mixomatosa de las válvulas cardíacas (Fig. 3). En la cavidad abdominal se encontró páncreas anular (Fig. 4), hepatomegalia y esplenomegalia congestiva, y 100 mL de sangre en el estómago. Además de las bocas de colostomía, la proximal a 45 cm de la válvula ileocecal, y la distal a 12 cm del recto, se encontró malformación anorrectal sin fístula.

#### **Cuadro 1. Alteraciones gastrointestinales asociadas a síndrome de Down**

##### **Alteraciones embriológicas y estructurales**

- Anorrectales
  - Estenosis
  - Ano imperforado
- Duodenales o yeyunales
  - Estenosis
  - Atresia
- Enfermedad de Hirschsprung

##### **Alteraciones de motilidad y coordinación**

- Dificultad para la alimentación
- Constipación
- Diarrea del recién nacido
- Reflujo gastroesofágico
- Litiasis vesicular

##### **Alteraciones autoinmunes**

- Enfermedad celíaca
- Hepatitis

la y ano imperforado. Recientemente se ha descrito un aumento en la incidencia de alteraciones gastrointestinales en niños con SD,<sup>6,7</sup> éstas se pueden englobar en tres categorías, las embriológicas o estructurales, las de motilidad y coordinación, y las autoinmunes (Cuadro 1). Nuestra paciente presentó alteraciones de las consideradas en el primer grupo con atresia intestinal, páncreas anular y ano imperforado. Usualmente, estos pacientes tienen excelente evolución después del tratamiento quirúrgico. En los pacientes con enfermedad de Hirschsprung, es indispensable excluir el diagnóstico de ano imperforado, y se considerará esta enfermedad cuando el niño con SD presente por más de 24 horas meconio, y aunque se presenta en forma temprana, hasta 50% de los niños con enfermedad de Hirschsprung y SD presentan síntomas después del primer mes. El diagnóstico se hará por medio de biopsia colónica.<sup>7,8</sup>

Los problemas de motilidad y coordinación son muy comunes en estos niños, y el manejo médico mejora sus condiciones. Ocasionalmente se requie-

re hacer biopsia de esófago para demostrar reflujo gastroesofágico. Los problemas autoinmunes como la enfermedad celíaca se presentan alrededor de los ocho años, los síntomas mejoran con dieta libre de gluten. La biopsia es necesaria para descartar giardiasis, y mostrar los cambios característicos de enfermedad celíaca.<sup>8</sup>

Continuando con los hallazgos del estudio *post mortem* los pulmones mostraban hemorragia reciente y antigua en los espacios alveolares con macrófagos que contenían hemosiderina en su citoplasma, además hay infiltrado inflamatorio de linfocitos y leucocitos polimorfonucleares. En el hígado había desorganización focal del patrón trabecular de los hepatocitos con formación pseudoglandular, congestión y esteatosis macrovesicular, predominantemente periportal. En el bazo y corteza renal se observó congestión, en este último había además material basófilo en la luz de algunos túbulos. En las bocas de colostomía existía fibrosis de la pared e infiltrado inflamatorio de linfocitos y células plasmáticas leves.

Los cortes de encéfalo mostraron disminución en el número de neuronas en la corteza frontal, los límites entre sustancia gris y blanca no eran precisos.<sup>9</sup> Los diagnósticos anatómicos finales se enlistan en el cuadro 2.

Dr. Alfredo Vizcaíno Alarcón (jefe del Departamento de Cardiología). La frecuencia de cardiopatía congénita en niños con SD en nuestro medio se estableció en un estudio de este Instituto de 1 073 casos, siendo de 50%.<sup>10</sup> La mayoría de ellos no presentan datos muy ostensibles a la exploración física de cardiopatía. Por tal motivo sugerimos que la ecocardiografía forme parte de la evaluación integral de todo niño con SD, sobre todo si se encuentra en un estado clínico comprometido. En nuestros pacientes encontramos que la incidencia de la PCA ocupaba el segundo lugar en frecuencia, a diferencia de casuísticas extranjeras en la que no tienen un lugar relevante, sugiriendo que el bajo contenido de O<sub>2</sub> ambiental propio de sitios a grandes alturas como la

## Cuadro 2. Diagnósticos anatopatológicos

### Enfermedad principal

Síndrome de Down

- Facies dismórfica
- Implantación baja de pabellones auriculares
- Hipertelorismo
- Epicanto
- Fisuras palpebrales
- Pliegue transversal
- Persistencia del conducto arterioso (0.6 cm de diámetro)
- Degeneración mixomatosa de las válvulas cardíacas
- Historia clínica de retardo en el desarrollo
- Atrofia cerebral a expensas de atrofia de lóbulos frontales
- Atresia intestinal corregida quirúrgicamente (operación de Kimura e ileostomía fuera del HIM)
- Páncreas anular
- Malformación anorrectal sin fistula

### Alteraciones concomitantes

- Estado postcolostomía
- Sangre en estómago (100 mL)
- Desnutrición de III grado
- Neumonía agua
- Hemorragia pulmonar
- Esteatosis macrovesicular
- Esplenomegalia congestiva
- Nefrocalcinosis

Causa de muerte. Choque hipovolémico

Ciudad de México, favorezca la permeabilidad de PCA en lugar de su cierre esperado después del nacimiento.

Por otra parte, revisando a otro grupo de pacientes, 515 casos vistos entre 1943 y 1973, encontramos que las causas de muerte más frecuente en SD eran la infección y las anomalías congénitas extracardiacas graves, sobre todo las gastrointestinales, como las que presentó el caso actual. En cambio, las cardiopatías congénitas rara vez son causa primaria de muerte a pesar de ser algunas de ellas sumamente graves, como el canal aurículo-ventricular completo, frecuente en niños con SD. La razón de ello estaba en que los niños

con esta trisomía conservan elevada su resistencia vascular pulmonar (RVP) por vasoconstricción arteriolar secundaria a hipoxemia crónica, a su vez causada por hiperventilación alveolar debida a la limitación respiratoria del niño hipotónico y a la obstrucción causada por las características de las vías aéreas superiores y macizo facial propios de este síndrome.

Nuestro caso no cursó con esta protección. La PCA que era grande cursó con una RVP baja que favoreció la pléthora pulmonar e insuficiencia cardiaca. Las infecciones pulmonares repetitivas que presentó el paciente impedían en ese momento el tratamiento quirúrgico de la PCA. Este caso nos ilustra la importancia que tiene la solución quirúrgica precoz de una lesión cardiaca que para el caso de la PCA tiene un riesgo quirúrgico muy bajo. De esta forma se habrían evitado las infecciones favorecidas por la cardiopatía que fueron, eventualmente, las que causaron la muerte del paciente.

*Dr. Jaime Nieto Zermeño* (Subdirector de Asistencia Quirúrgica). El Cirujano Pediatra asocia inmediatamente al niño con SD con obstrucción intestinal en duodeno. El diagnóstico se puede hacer de manera prenatal, en el período neonatal inmediato o tardíamente uno o dos días después de nacer.

El diagnóstico prenatal es fácil de hacer, primero porque es la malformación digestiva más frecuentemente asociada a SD, y en segundo lugar, como la presencia de polihidramnios nos debe hacer pensar en obstrucción intestinal, particularmente alta, el ultrasonido prenatal permite además identificar la obstrucción duodenal al detectar un gran estómago y un enorme duodeno llenos de líquido.

En el momento de nacer, el aumento del contenido gástrico, particularmente de color verde, obliga a tomar una radiografía en posición vertical que muestra la clásica imagen de doble burbuja.

Yo creo que en este caso hubo un error de trans-

cripción en el envío, ya que se refiere que fue operado de una atresia intestinal tipo III, y lo que tenía era un páncreas anular como lo mostró Pérez-peña. La corrección para esta anomalía es la técnica de Kimura que es muy sencilla y que consiste básicamente en efectuar una incisión transversal en el asa proximal y una longitudinal en el asa distal, y se invierten los ángulos, esto permite que la anastomosis se amplíe por completo. Es precisamente la técnica de Kimura la que se utiliza en la oclusión duodenal congénita, tenga páncreas anular o sea una atresia.

*Dr. Aarón Pacheco Ríos* (Subdirector de Enseñanza). Con relación al SD y la susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones, el Dr. Vizcaíno ya comentó el hecho de que estos niños tienen mayor riesgo de mortalidad por infecciones, particularmente por aquellas que afectan las vías respiratorias.

Los reportes iniciales para explicar por qué estos pacientes tienen mayor riesgo de infecciones fueron realizados hace ya varios años, cuando se describió que estos niños tenían una frecuencia mayor de estado de portador de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, demostrándose que estos pacientes tienen diversas anomalías, tanto morfológicas como funcionales a nivel del timo.<sup>11</sup>

En la actualidad, se sabe que estos niños tienen anormalidades en los linfocitos T y B, además de anormalidades a nivel de los fagocitos, con incapacidad para responder adecuadamente a estímulos quimiotácticos.<sup>12</sup>

Hay diversos estudios de varios marcadores inmunológicos y actividades funcionales en niños con SD; estas observaciones demuestran múltiples anormalidades, incluyendo sobre-expresión en el timo de LFA1 e ICAM-1.

Recientes observaciones han podido demostrar un aspecto nuevo con relación al SD y el sistema inmune; en estos niños se ha documentado la presencia de un nuevo miembro de la super familia

de las inmunoglobulinas, conocido como molécula de adhesión celular del SD (DSCAM por sus siglas en inglés) identificada en el cromosoma 21q22.2-22.3, la cual explicaría algunos de los problemas inmunológicos observados en estos casos; sin embargo, se desconoce en la actualidad cuál es el papel que juegan estas anomalías inmunológicas en la presentación clínica de las infecciones.

Diversos estudios han demostrado el riesgo de muerte por sepsis en niños con SD, incluso después de controlar algunos factores potencialmente confusores (demográficos, etiológicos o condiciones concomitantes), los organismos más comúnmente identificados son especies de *Staphylococcus*; por tal razón habrá que pensar en estos agentes en este tipo de pacientes.

Con relación al manejo de las infecciones gastrointestinales, es necesario hacer hincapié que no debemos utilizar antibióticos en forma habitual en estos casos, sino guiarnos por las recomendaciones de utilización de suero oral (OMS) y manejo dietético, no así para otro tipo de problemas infecciosos como serían los de vías respiratorias.

*Dra. Constanza García Delgado* (médico adscrito al Departamento de Genética). Queremos aprovechar esta ocasión para mencionar el hecho de que acaba de salir publicado, por parte de la Secretaría de Salud, un manual de atención integral a la persona con SD o T21. Es un lineamiento técnico oficial, en donde, por parte de nuestra institución en la elaboración del mismo, participaron los Departamentos de Genética y de Rehabilitación, así como también por parte del Instituto Mexicano del Seguro Social del Centro Médico Nacional, recomendamos su lectura.<sup>13</sup>

Siempre se ha hablado de Langdon Down como el primero en describirlo pero en realidad no fue él, sino un médico de apellido Séguin. En 1959, Lejeune encontró cuál era la causa de esta alteración cromosómica, Polani en 1960 encontró que estaba asociado a una translocación y Clark, en 1961, encontró que existe mosaicismo. Uno de

cada 700 a 800 niños nace con esta alteración. El fenotipo es muy característico, son niños que tienen una cara agradable, se heredan las características en particular que condiciona el tener un cromosoma 21 extra más las características propias de la familia. El caso particular que nos ocupa, en donde el papá tenía 36 años y la mamá 37 años a la concepción, con dos hijos previos y la propósita de 41 días de edad, consideramos que a la edad en que fue concebida por su madre, había una incidencia reportada de 1:218. La incidencia va aumentando a medida que aumenta la edad. En la gran mayoría de los casos se debe a una no disyunción, en 80% de los casos ésta es de origen materno, y en 20% existe no disyunción paterna. En este caso tenemos una niña con cariotipo con T21 libre o regular. Preferimos llamarla libre porque muchas veces cuando uno utiliza el término regular que es como viene en la literatura anglosajona, los papás se confunden. Es muy importante señalar que si se desea un nuevo embarazo, el riesgo de repetición en esta familia, en donde el reporte cromosómico es 47,XX+21, sería de 1 a 2%, pero en este caso en donde la mamá y el papá tienen una edad mayor de 35 años, se matiza por la edad, existiendo la posibilidad de hacer diagnóstico prenatal.

La T21 también puede presentarse por translocación, la más frecuente es de un cromosoma 14 a un 21, recordando que una translocación robertsoniana es resultado de la fusión de los brazos largos de los dos cromosomas acrocéntricos con la pérdida de los brazos cortos. Al encontrarse esta alteración, debe considerarse la posibilidad de que uno de los progenitores, puede ser el padre o la madre, sea portador balanceado de esta alteración, lo que tiene inferencia sobre sus posibles gametos. Podría haber: a) gametos normales, b) gametos como los del progenitor, serían individuos igualmente portadores, es decir el fenotipo es normal, pero son portadores de esta alteración. Puede haber niños con T21 y pueden formarse gametos que al momento de la fecundación son incompatibles con la vida, muchos de estos casos

son abortos espontáneos, el cual es un proceso de selección natural y no hay efecto en la edad materna. Siempre que encontramos translocaciones hay que hacer estudio cromosómico a los papás, y de ser así, el reporte es: 45,XX ó 45,XY con la translocación t(14;21). Ya que puede haber gametos normales, balanceados o no balanceados, entonces el riesgo es real si uno de los padres es portador, en el caso de las mamás es de 10 a 15% y en caso de los padres es menor, de 3 a 5%. También puede haber translocaciones t(21;21), en estos casos el riesgo es mayor, ya que, o son abortos o son niños con T21, es decir, 100% de los recién nacidos vivos tendrían la alteración de la T21; c) mosaicos, e indica la presencia de dos líneas celulares con 46 cromosomas una y otra con 47, y también es un problema de no disyunción postcigótica y puede ocurrir en un producto normal o en un producto trisómico que pierde el cromosoma 21 extra, y solamente 3% de los casos es debido a esta alteración cromosómica. Influyendo también la edad materna avanzada; d) puede haber casos de T21 por isocromosoma de los brazos largos del cromosoma 21 y entonces se debe a la división transversal del centrómero que origina la pérdida de uno de los brazos y la duplicación del otro.

A medida que se desarrollaron los estudios a nivel molecular se describió la anormalidad menos frecuente en T21; e) la duplicación de la región crítica 21q22 y se caracteriza por tener triplicada la región del cromosoma relacionada al fenotipo, en estos casos lo que veríamos ópticamente son 46 cromosomas, y ocasionalmente los padres podrían ser portadores sanos.<sup>14-16</sup> En mayo de 2000 se publicó en *Nature* la relación de los genes que se encuentran en el cromosoma 21, en el cual hasta el momento se reportan 127 genes conocidos, 98 por predecir y 59 pseudogenes, es decir que todavía nos falta mucho por aprender de estas entidades.

El fenotipo de los niños es conocido, en la etapa de recién nacido pueden tener hipotonía, bráquicefalia, cuello corto, puente nasal plano, pabellones auriculares de baja implantación,

manchas de Brushfield, tendencia a mantener la boca abierta y sacar la lengua, el epicanto interno es una característica que desaparece al paso de los años, a medida que crecen los niños es menor, puede haber fisuras palpebrales desviadas hacia arriba y afuera, las manos cortas y anchas, la línea transversa puede ser completa, clinodactilia del quinto dedo, separación entre primero y segundo dedos de los pies, retardo mental, y cuando hay una alteración cromosómica se rompe la homeostasis y puede haber malformaciones a cualquier nivel, en nuestro caso este niño tenía malformación cardiaca y gastrointestinal, y la supervivencia con niños sin cardiopatía al año es de 90% y con cardiopatía es de 76.3%, y al paso del tiempo, obviamente los niños que no tienen cardiopatía, van a tener un mejor pronóstico y también tendremos un mayor conocimiento. Los mecanismos patogenéticos se desconocen con precisión, sabemos que los genes que están en el cromosoma 21 de más, tienen que ver con daño oxidativo y alteración con metabolismo antioxidante, en fetos hay condrogénesis y expresión anormal de la colágena VI y niveles aumentados del factor de metástasis e invasión tumoral y expresión diferente de los genes tumor supresor entre otros. Finalmente, insistimos en que la aceptación, comprensión y cariño que se les brinde a estas personas es lo más importante para su desarrollo integral en una sociedad que los incluya, considerando lo anterior como una responsabilidad compartida entre los padres, familiares, los médicos, las instituciones y obviamente la sociedad. Se supone que mientras más educada es una sociedad, mejor acepta a la gente que es diferente, entre ellos a estos niños, todos estamos comprometidos en esta institución, no solamente con estos niños sino con todos.

## Conclusión

*Dra. Morán.* La trisomía más frecuente en nuestra consulta es el SD o T21; dentro de nuestro abordaje se debe incluir el estudio del cariotipo, como

ya se ha mencionado, con los fines de tener el diagnóstico citogenético y para otorgar el asesoramiento genético.

## Referencias

1. Singh MV, Richards C, Bowen JC. Does Down syndrome affect the outcome congenital duodenal obstruction? *Pediatr Surg Int.* 2004; 20: 580-9.
2. Roizen NJ, Patterson D. Down syndrome. *Lancet.* 2003; 361: 1281-9.
3. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J Pediatr.* 2005; 147: 723-5.
4. Barrat TM, Niaudet P. Clinical evaluation. En: Avner ED, Harms WE, Niaudet P, editores. *Pediatric nephrology*, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 387.
5. Siegel NJ, Scott K, Van W, Deverajan P. Pathogenesis of acute renal failure. En: Avner ED, Harms WE, Niaudet P, editores. *Pediatric nephrology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p. 1223.
6. Cleves MA, Hobbs CA, Cleves PA, Tilford JM, Bird TM, Robbins JM. Congenital defects among live born infants with Down syndrome. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79: 657-63.
7. Quinn FM, Surana R, Puri P. The influence of trisomy 21 on outcome in children with Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg.* 1994; 29: 781-3.
8. Swigonski NL, Kuhlenschmidt HL, Bull MJ, Corkins MR, Downs SM. Screening for celiac disease in asymptomatic children with Down syndrome: cost-effectiveness of preventing lymphoma. *Pediatrics.* 2006; 118: 594-602.
9. van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. *Pediatrics.* 2006; 118: 1633-9.
10. Vizcaíno-Alarcón A, Ortega-López R. Etiología de las cardiopatías congénitas. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1974; 31: 373-83.
11. Douglas S. Down syndrome: immunologic and epidemiologic associations-enigmas remain. *J Pediatr.* 2005; 147: 723-5.
12. Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol.* 1996; 78: 209-14.
13. Lineamiento técnico 2007. Atención integral de la persona con síndrome de Down. México, D. F.: Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva; 2007.
14. Hattori M. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature.* 2000; 405: 311-9.
15. Rachidi M, Lopes C. Mental retardation in Down syndrome: from gene dosage imbalance to molecular and cellular mechanisms. *Neurosci Res.* 2007; 59: 349-69.
16. Benn PA, Campbell WA, Zelop CM, Ingardia C, Egan JF. Stepwise sequential screening for fetal aneuploidy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 312.e1-312.e5.