

REVISTA MÈDICA INTERNACIONAL SOBRE LA SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Edat materna: un factor de controvèrsia a la trisomia 21

M. Vashist i Neelkamal*

Department of Genetics, Maharshi Dayanand University, Haryana, India

Rebut l'1 de març de 2011; acceptat el 21 de desembre de 2012

PARAULES CLAU

Trisomia 21;
Aneuploidia;
No disjunció;
Edat materna;
Síndrome de Down

Resum

Antecedents: La síndrome de Down (SD) és l'aneuploidia autosòmica més freqüent en humans. Es caracteritza per un fenotip complex que inclou trets facials característics i una aparença esquelètica; constitueix la malformació congènita/síndrome de retard mental més diagnosticada. Tot i que l'edat avançada de la mare és un factor de risc ben establert de l'etiologia de la SD, encara planteja controvèrsies.

Objectiu: L'estudi es va dur a terme per descobrir l'efecte de l'edat materna en l'etiologia de la trisomia 21.

Material i mètodes: Aquest estudi es va dur a terme en casos de SD de diversos districtes de l'estat de Haryana (Índia). Els casos de SD es van sotmetre a una anàlisi morfològica i citogenètica detallada.

Resultats: En aquest estudi, més del 80% dels nens amb la SD havien nascut de mares joves, de < 35 anys, i menys del 20%, de mares de > 35 anys. Els casos de SD nascuts de mares amb edats inferiors als 30 anys van suposar el 69,5%. La mitjana d'edat de la mare eren 29,5 anys. El coeficient de correlació parcial entre l'edat de la mare i el nombre de casos de SD (mantenint constant l'edat del pare) es va calcular com $r = 0,315$.

Conclusió: El resultat d'aquest estudi no és favorable a l'efecte de l'edat materna en la incidència de nens amb la SD. Podem arribar a la conclusió que el risc de casos de SD no només es deu a l'edat avançada de la mare i que poden haver-hi altres factors (genètics i ambientals) que afectin la formació d'un zigot trisòmic. Calen més estudis per investigar els diferents factors que regulen la segregació i la recombinació en humans.

*Autor per correspondència.

Correu electrònic: neelgenetics@yahoo.com (Neelkamal).

KEYWORDS

Trisomy 21;
Aneuploidy;
Nondisjunction;
Maternal age;
Down's syndrome

Maternal age: a controversial factor in trisomy 21**Abstract**

Background: Down's syndrome (DS) is the most common autosomal aneuploidy in human beings and is characterized by a complex phenotype including characteristic facial features, skeletal appearance and it is most commonly diagnosed congenital malformation/mental retardation syndrome. Although advanced maternal age is a well established risk factor for the etiology of DS, controversy over it still continues.

Objective: The study was carried out to find the effect of maternal age in the etiology of trisomy-21.

Material and methods: Present study has been conducted on DS cases from various districts of Haryana State. DS cases were subjected to detailed morphological and cytogenetic analysis.

Results: In the present study more than eighty percent of DS children were born to young mother's of <35 years and less than twenty percent to mother's age >35 years. DS cases born to mother's of age less than 30 years were 69.5%. Mean age of mother was 29.5 years. Partial correlation coefficient between mother's age and number of DS cases (keeping father age constant) was calculated as $r = 0.315$.

Conclusion: Present study is not in favour of the effect of advanced maternal age on the occurrence of DS child. It can be concluded that risk of DS cases is not only due to the advanced maternal age and some others factors (genetic and environmental) may be involved in the formation of a trisomic zygote. Future studies are required to investigate the various factors that regulate the segregation & recombination in humans.

Introducció

La síndrome de Down és l'aneuploidia autosòmica més freqüent en humans, causada per un desequilibri de dosi gènica resultant de la trisomia del cromosoma 21 humà, i es caracteritza per un fenotip complex que inclou uns trets facials, una aparença esquelètica, un nivell mental baix, una pèrdua d'oïda i un retard en el desenvolupament característics¹. És una malaltia cosmopolita, notificada en gairebé tots els països i grups ètnics. Tot i que l'edat avançada de la mare és un factor de risc ben establert per a la trisomia 21 de la síndrome de Down, encara queda molt per aprendre sobre els fonaments de l'efecte de l'edat materna. Per exemple, encara no se sap del cert si l'edat real de la mare o l'edat fisiològica de l'ovari té cap rellevància biològica i clínica. Si la reducció d'oòcits a mesura que augmenta l'edat es la base de l'efecte de l'edat materna, tal com suggereix Warburton², les dones amb un nombre menor d'oòcits per altres motius podrien tenir més risc de concebre una trisomia. La freqüència de la no disjunció augmenta a mesura que augmenta l'edat de la mare. Aquest increment del risc es deu al factor que afecta adversament el comportament meiótic del cromosoma a mesura que la dona es fa gran.

Segons estudis ben documentats, si s'exclouen els efectes conseqüents de malaltia vírica, raigs X i altres riscos, molt sovint la trisomia 21 lliure apareix com a segon error meiótic i la seva freqüència s'incrementa amb l'edat de la mare, dels 35 anys endavant³. Recentment s'ha demostrat que el 95% de casos de trisomia 21 serien resultat de la no disjunció que es produeix en la primera divisió meiótica de l'òvul⁴. S'han proposat diverses teories per explicar l'augment de casos de síndrome de Down amb una edat materna

avançada. Una altra hipòtesi indica que els canvis estructurals, hormonal i immunològics que es produeixen a l'úter a una edat avançada dona lloc a un entorn menys capaç de rebutjar un embrió en desenvolupament anòmal⁵. Tot i que de fa temps es coneix la causa subjacent d'una còpia extra del cromosoma 21, la relació entre el fenotip i el genotip encara ara es comença a entendre i queden pendents de resposta moltes preguntes sobre la fisiopatologia de la malaltia. Aquestes i altres hipòtesis no s'exclouen mútuament i és possible que allò que determina la relació entre la freqüència de la trisomia 21 i l'edat materna avançada sigui una combinació de factors⁶. Tot i així, la major part de relacions entre l'edat materna i la no disjunció s'han descrit com "un dels problemes més importants que cal resoldre" en la síndrome de Down i en la citogenètica humana.

Material i mètodes

Aquest estudi s'ha dut a terme en 200 casos de síndrome de Down de 30 centres de 12 districtes de l'Estat d'Haryana (Índia). Es van prendre totes les dades de la història clínica sobre el transcurs de l'embaràs i l'edat dels pares al naixement i al període neonatal dels pacients amb la síndrome de Down. Els casos de síndrome de Down es van sotmetre a una anàlisi morfològica i citogenètica detallada.

Resultats

Es va observar una variació marcada en l'edat de la mare dels nens amb la síndrome de Down: dels 17 als 46 anys. La major part de nens amb la síndrome de Down (23,5%) van

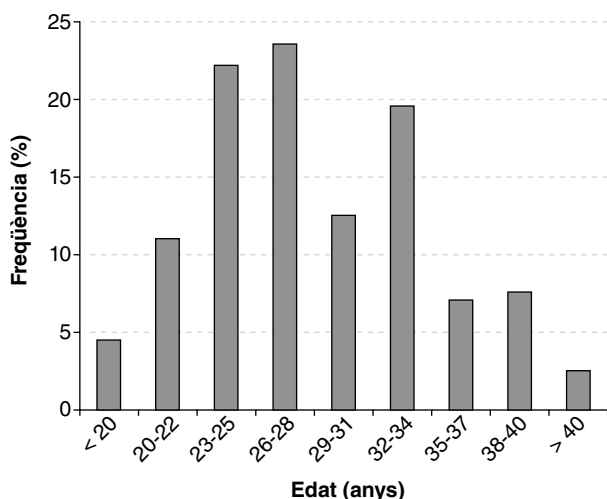


Figura 1 Freqüència en percentatge de l'edat materna en pacients amb la síndrome de Down.

néixer d'una mare de 26-28 anys (fig. 1). Per tal de descobrir el paper de l'edat materna en la síndrome de Down, es van fer sis grups d'edats diferents. La mitjana d'edat de la mare era de 29,5 anys. Els casos de síndrome de Down nascuts de mares de menys de 30 anys representaven el 69,5%, i els de mares de més de 30 anys suposaven el 30,5% (taula 1 i fig. 2). Tenint en compte l'edat i el sexe dels casos de síndrome de Down en diferents grups d'edats dels pares, l'anàlisi realitzada va mostrar que hi havia més nens homes amb síndrome de Down nascuts de pares amb 25-30 anys. El coeficient de correlació parcial entre l'edat de la mare i el nombre de casos de síndrome de Down (mantenint constant l'edat del pare) es va calcular com $r = 0,315$, cosa que demostrava que l'augment del risc de síndrome de Down no es devia exclusivament al factor de l'edat materna.

En el cas de la trisomia lliure, l'edat de la mare en l'embaràs era de 20-40 anys. En el cas de la translocació i el mosaïcisme, les mares tenien de 28 a 34 anys (taula 2). En els casos de trisomia 21 lliure, l'edat en l'embaràs era de menys de 30 anys en el 67,3% dels casos i de més de 30 anys en el 27,2% dels casos (taula 3). En la majoria de casos de trisomia 21 lliure (50,2%), l'edat de la mare era de 26-30

Taula 1 Distribució de l'edat materna en casos de síndrome de Down (SD) i control (n = 200)

Interval d'edat (anys)	Nombre de mares		Percentatge	
	SD	Control	SD	Control
< 20	9	15	4,5	7,5
21-25	60	71	30,0	35,5
26-30	70	86	35,0	43,0
31-35	27	16	13,5	8,0
> 35	34	12	17,0	6,0
Total	200	200		

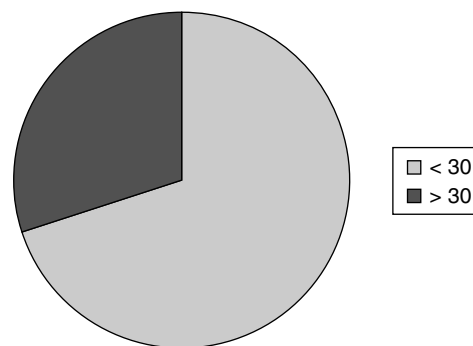


Figura 2 Freqüència en percentatge de casos de síndrome de Down amb una edat materna < 30 i ≥ 30.

anys (taula 4). Aquest estudi recolza la hipòtesi de la micro-circulació compromesa, que indica que un factor de risc de no disjunció en mares més joves és la presència d'un patró d'intercanvi susceptible⁷.

Taula 2 Edat materna en casos analitzats citogenèticament

N.º	Citogenètica de casos de síndrome de Down	Nombre de casos (%)	Edat materna (anys)
1	Trisomia 21 lliure	94,5	20-40
2	Translocació 14; 21	1,1	28
3	Mosaïc per translocació 21; 211	1,1	32
4	Mosaïc per trisomia 21 lliure	1,1	34
5	Citogenètica normal amb fenotip de síndrome de Down	2,2	25-28

Taula 3 Citogenètica de casos de síndrome de Down i edat materna (< 30 anys i ≥ 30 anys)

Citogenètica	< 30 anys	≥ 30 anys
Trisomia 21 lliure	(67,3%)	(27,2%)
Translocació 14; 21	1,1%	—
Mosaïc per translocació 21; 211	—	1,1%
Mosaïc per trisomia 21 lliure	—	1,1%
Citogenètica normal amb fenotip de síndrome de Down	1,1	1,1
Total	(69,5%)	(30,5%)

Taula 4 Edat materna en casos de trisomia 21 lliure		
Edat materna (anys)	Casos de síndrome de Down (%)	
< 20	(4,9)	
21-25	(12,2)	
26-30	(50,2)	(67,3)*
31-35	(20,1)	
36-40	(7,1)	(27,2)**
> 40	—	
*Edat de menys de 30.		
**Edat de més de 30..		

Discussió

Tot i que Penrose⁸ va descartar l'edat materna per considerar-la poc important en l'etiologia de la síndrome de Down, continua la polèmica sobre l'edat materna, principalment perquè no s'han obtingut dades ambigües que recolzin o rebutgin la teoria^{9,10}. Els factors importants en la concepció de trisomies són la fecundació tardana, l'edat materna avançada i l'augment de l'associació de satèl·lits¹¹. D'altres factors causants de la no disjunció segons les troballes inclouen mutàgens físics, biològics i químics⁶. L'afirmació més acceptada és que el risc de malaltia augmenta de manera exponencial amb l'envelliment de la mare, reconeguda per primer cop per Shuttleworth (1909). En aquest estudi, l'anàlisi de pacients amb la síndrome de Down va revelar que la mitjana d'edat materna era de 29,5 anys. En els estudis occidentals, la mitjana d'edat materna en la concepció d'un nen amb la síndrome de Down va ser de 34,4 anys¹². Han d'haver-hi altres factors que afectin el naixement de nens amb la síndrome de Down. En un altre estudi, el percentatge de trisomies en tots els embarassos clínicament reconeguts oscil·lava entre el 2% per a dones més joves de 25 anys i el 35% per a dones més grans de 40 anys⁷. Al contrari, uns informes de Suècia van revelar que, malgrat l'augment de l'edat materna, el nombre de naixements de nens amb síndrome de Down no havia augmentat¹³.

Aquest estudi revela que més del 80% de nens amb la síndrome de Down van néixer de mares més joves de 35 anys i menys del 20% van néixer de mares més grans de 35 anys (taula 5)^{14,15}. El resultat d'aquest estudi no és favorable a l'efecte de l'edat materna en la incidència de nens amb la síndrome de Down. Per tant, l'explicació de Shuttleworth no dona resposta als casos de naixement de nens amb la síndrome de Down de mares joves. Recentment es va demostrar que el 95% de casos de trisomia 21 seria resultat de la no disjunció que es produeix en la primera divisió meiotica de l'òvul¹⁶. Juntament amb l'edat materna avançada, el patró de recombinació alterat és l'únic factor que concorda amb la no disjunció meiotica materna¹⁷.

L'explicació de l'augment del risc de no disjunció segons l'edat materna s'indica per mitjà de la hipòtesi que la profase de meiosi molt llarga, en l'estat d'animació suspesa de

l'òvul abans de la 1.ª divisió meiotica en la ovulació, altera la segregació del cromosoma resultant de la no disjunció¹⁸. La hipòtesi de la microcirculació compromesa explica l'aparició d'aneuploidia en oòcits primaris i secundaris, cèl·lules precursors espermatiques, cèl·lules tumorals i embrionàries. Això també explica per què les dones de totes les edats reproductives poden tenir un fill amb la síndrome de Down¹⁹. D'altra banda, també es va suggerir que el factor de risc més gran per a la no disjunció en dones joves és la presència d'un patró d'intercanvi susceptible. Es va llençar la hipòtesi que l'entorn i les agressions relacionades amb l'edat s'acumulen en l'ovari a mesura que la dona es fa gran, cosa que causa la segregació deficient d'oòcits amb patrons d'intercanvi estables. És el risc degut a la recombinació de factors independents que estaria més influït per una edat més avançada, la qual cosa dona lloc a l'efecte observat de l'edat materna⁷.

Un motiu de la urgència d'entendre millor les causes de no disjunció i de l'efecte de l'edat materna és que moltes dones professionals estan retardant l'embaràs fins a la mitjana dels 30 anys o més tard, que és quan augmenta de manera significativa el risc de tenir nens amb trisomia. En algunes poblacions ja s'ha descrit que aquest retard de l'embaràs comença a produir un augment detectable de la incidència de la síndrome de Down²⁰. Calen moltes més dades sobre la incidència de trisomia en fills de mares molt joves. Això ajudaria a determinar si l'efecte de l'edat materna només afecta dones d'edats reproductives més avançades, una creença actual molt generalitzada. Aquestes dades també servirien per avaluar millor la hipòtesi relativa al desequilibri hormonal. Cal una visió multidisciplinària per conèixer la inducció de la trisomia i la influència de l'edat materna. Es poden tenir en compte les visions moleculars per a les clàssiques de bioquímica, biologia cel·lular, citogenètica, epidemiologia, genètica i fisiologia. Esperem que finalment es pugui identificar la causa de l'aneuploidia natural i es puguin prevenir danys posteriors en l'oòcit.

Financiació

Financiat per UGC.

Taula 5 Edat materna i percentatge de casos de síndrome de Down (SD) a l'Índia			
Interval d'edat (anys)	SD en altres parts de l'Índia (%)	SD en aquest estudi (%)	Controls (normal) (%)
< 20	6-8	4,5	7,5
21-25	38-43	30,0	35,5
26-30	21-30	35,0	43,0
31-35	12-18	13,5	8,0
36-40	4-8	15,0	4,0
> 40	0-3	2,0	2,0

Conflicte d'interessos

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interessos.

Agraïments

Els autors agraeixen a Arpan i a altres centres de nens amb retard mental de l'Estat d'Haryana (Índia), a pares i tutors que hagin aportat informació i cooperació de manera tan sol·lícita. El treball l'han finançat en part la UGC (beca de projectes d'investigació principals de la comissió de beques de la Universitat) i l'ICMR (beca de projecte del consell indi d'investigació mèdica, 5/4-4/13/M/2006-NCD-1).

Bibliografia

- Girirajan S. Parental-age effects in Down syndrome. *J Genetics*. 2009;88:1-7.
- Warburton D. The effect of maternal age on the frequency of trisomy: change in meiosis or in utero selection. *Prog. Clinical Biological Res.* 1989;311:165-81.
- Lejeune J. Chromosome in trisomy 21. *Ann NY Acad Sci.* 1970; 171:381.
- Pangalos C, Avramopoulos D, Blouin JL, Raoul O, De Blois MC, Marguerite P. Understanding the mechanism(s) of mosaic trisomy 21 by using DNA polymorphism analysis. *Am J Hum Gene.* 1994;54:473-81.
- Epstein CJ. Down syndrome (trisomy 21). En: Scriver CR, Beaudet ALSly, WS Valle D (eds). *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1223-56.
- Ghalib MA, Isaac GS. Paternal consanguinity in Down syndrome. *Ann Natl Acad Med Sci (India)*. 1991;27:43-6.
- Lamb NE, Shaffer KJ, Feingold E, Sherman S L. Association between maternal age and meiotic recombination for trisomy 21. *Am J Hum Genet.* 2005;6:91-9.
- Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet.* 1933;27:219-4.
- Carothers AD. Controversy concerning paternal age effect in 47, + 21 Down syndrome. *Hum Genet.* 1988;78:384-5.
- Hook EB, Cross PK. Factual statistical and logical issues in the search for paternal age effect for Down syndrome. *Hum Genet.* 1990;85:387-8.
- Fox D, Sindwani V. Satellite association. *Karyogram.* 1985;11:3.
- De Grouchy J, Turleau C. *Clinical atlas of human chromosomes*. New York: John Wiley and Sons; 1983. p. 319.
- Frid C, Drott P, Otterblad Olausson P, Sundelin C, Anneren G. Maternal and neonatal factors and mortality in children with Down syndrome born in 1973-1980 and 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2004;93:106-12.
- Suttur SM, Nallur BR. Influence of advanced age of maternal grandmothers on Down syndrome. *BMC Med Genet.* 2006;7:4.
- Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, Babu Rao V, Uma Devi B, Sujatha M, et al. Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J Hum Genet.* 2001;46:347-50.
- Kotzot D, Schinzel AA. Paternal meiotic origin of der (21;21) (q10;q10); mosaicism [46,xx/46,xx, der (21;21) (q10;q10); +21] in a girl with mild Down syndrome. *European J Hum Genet.* 2000;8:709-12.
- Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13:221-7.
- Snusted DP, Simmons MJ. Variation in chromosome number and structure. In: *Principle of genetics*. 2nd ed. John Wiley and sons, Inc.; 2000. p. 150-1.
- Gualden ME. Maternal age effect: the enigma of Down syndrome and other trisomic conditions. *Mut Res.* 1992;296:69-88.
- Staples AJ, Sutherland GR, Haan EA, Clisby S. Epidemiology of Down syndrome in South Australia. *Am J Med Genet.* 1991;49: 1014-24.