

REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Edad materna: un factor de controversia en la trisomía 21

M. Vashist y Neelkamal

Department of Genetics, Maharshi Dayanand University, Haryana, India

Recibido el 1 de marzo de 2011; aceptado el 21 de diciembre de 2012

PALABRAS CLAVE

Trisomía 21;
Aneuploidía;
No disyunción;
Edad materna;
Síndrome de Down

Resumen

Antecedentes: El síndrome de Down (SD) es la aneuploidía autosómica más frecuente en humanos. Se caracteriza por un fenotipo complejo que incluye rasgos faciales característicos y una apariencia esquelética; constituye la malformación congénita/síndrome de retraso mental más diagnosticado. Aunque la edad avanzada de la madre es un factor de riesgo bien establecido para la etiología del SD, sigue habiendo opiniones contrapuestas al respecto.

Objetivo: El estudio se llevó a cabo para descubrir el efecto de la edad materna en la etiología de la trisomía 21.

Material y métodos: Este estudio se realizó contemplando casos de SD de diferentes barrios del estado de Haryana (India). Los casos de SD estaban sujetos a un análisis morfológico y citogenético detallado.

Resultados: En este estudio, más del 80% de los niños con SD habían nacido de madres jóvenes, de < 35 años, y menos del 20%, de madres de > 35 años. Los casos de SD nacidos de madres con edades inferiores a 30 años supusieron el 69,5%. La media de edad de la madre eran 29,5 años. El coeficiente de correlación parcial entre la edad de la madre y el número de casos de SD (manteniendo constante la edad del padre) se calculó como $r = 0,315$.

Conclusión: El resultado de este estudio no es favorable al efecto de la edad materna avanzada en la incidencia de niños con SD. Podemos concluir que el riesgo de casos de SD no solamente se debe a la edad avanzada de la madre y que puede haber otros factores (genéticos y ambientales) que afecten la formación de un cigoto trisómico. Es necesario realizar más estudios para investigar los diferentes factores que regulan la segregación y la recombinación en humanos.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 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.

Introducción

El síndrome de Down es la aneuploidía autosómica más frecuente en humanos y está causado por el desequilibrio de dosis génica, provocado por la trisomía del cromosoma 21. Se caracteriza por un fenotipo complejo que incluye rasgos faciales característicos, una apariencia esquelética, un nivel mental bajo, pérdida auditiva y retraso en el desarrollo¹. Se trata de una enfermedad cosmopolita que se ha notificado en casi todos los países y grupos étnicos. Aunque la edad avanzada de la madre es un factor de riesgo bien fundamentado de la trisomía 21 del síndrome de Down, queda mucho por aprender acerca de cómo afecta la edad materna. Por ejemplo, todavía no se sabe con seguridad si la edad real de la madre o la edad fisiológica del ovario tienen relevancia biológica o clínica. Si la reducción de oocitos a medida que aumenta la edad es lo que determina el efecto de la edad materna; tal como indica Warburton², las mujeres que presenten un número reducido de oocitos por otros motivos podrían tener un riesgo mayor de concebir una trisomía. La frecuencia de no disyunción aumenta con la edad materna. Este riesgo mayor se debe al factor que, a medida que la mujer envejece, afecta de manera adversa al comportamiento meiótico del cromosoma.

En estudios bien documentados se descubrió que, si se excluían los efectos consiguientes de enfermedad vírica, rayos X y otros riesgos, la trisomía 21 libre surge muy a menudo como segundo error meiótico y su frecuencia aumenta con la edad de la madre, es decir, a partir de los 35 años³. Recientemente, se ha demostrado que el 95% de casos de trisomía 21 serían resultado de la no disyunción que se produce en la primera división meiótica del óvulo⁴. Se han propuesto varias teorías para explicar el aumento de frecuencia del síndrome de Down con la edad materna

avanzada. Otra hipótesis propone que los cambios estructurales, hormonales e inmunológicos que se dan en el útero a una edad avanzada generan un entorno menos capaz de rechazar un embrión en desarrollo anómalo⁵. Aunque desde hace tiempo se conoce la causa subyacente de una copia extra del cromosoma 21, la relación entre el fenotipo y el genotipo aún está empezando a comprenderse y todavía no se ha dado respuesta a muchas preguntas sobre la fisiopatología molecular de la enfermedad. Estas y otras hipótesis no se excluyen entre ellas y posiblemente la causa de la relación entre la incidencia de la trisomía 21 y la edad materna avanzada sea una combinación de factores⁶. No obstante, la mayoría de relaciones entre la edad materna y la no disyunción se ha descrito como "uno de los problemas más importantes que deben resolverse" en el síndrome de Down y en la citogenética humana.

Material y métodos

Este estudio se ha llevado a cabo en 200 casos de síndrome de Down de 30 centros de 12 distritos del Estado de Haryana (India). Se tomaron todos los datos de la historia clínica sobre el transcurso del embarazo, la edad de los padres en el nacimiento y en el período neonatal de los pacientes con síndrome de Down. Los casos de síndrome de Down estaban sujetos a un análisis morfológico y citogenético detallado.

Resultados

Se detectó una variación notable entre la edad de la madre de un niño con síndrome de Down: oscilaba entre los 17 y los 46 años. El máximo de casos (23,5%) de niños con síndrome

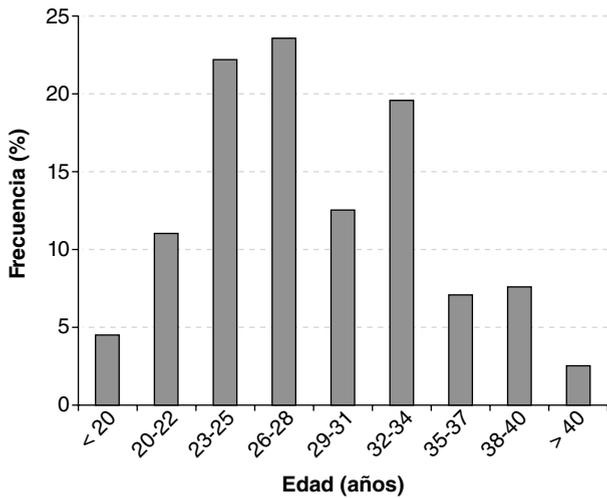


Figura 1 Frecuencia en porcentaje de la edad materna en pacientes con síndrome de Down.

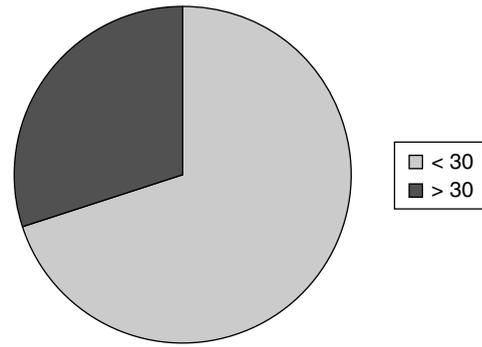


Figura 2 Frecuencia en porcentaje de casos de síndrome de Down con una edad materna < 30 y > 30.

de Down nacieron de madres con 26-28 años (fig. 1). Para conocer el papel de la edad materna en el síndrome de Down, se formaron seis grupos de edades diferentes. En los casos de síndrome de Down, la media de edad de la madre fue de 29,5 años. Los casos de síndrome de Down nacidos de madres menores de 30 años representaron el 69,5%, y en el caso de madres de más de 30 años fue del 30,5% (tabla 1 y fig. 2). El análisis que se realizó teniendo en cuenta la edad y el sexo de los casos de síndrome de Down, en diferentes grupos de edad de los padres, mostró que había más niños varones con síndrome de Down nacidos de padres con 25-30 años. El coeficiente de correlación parcial entre la edad de la madre y el número de casos de síndrome de Down (manteniendo constante la edad del padre) se calculó como $r = 0,315$, lo que mostró que el aumento del riesgo de síndrome de Down no se debía exclusivamente al factor de la edad materna.

En el caso de la trisomía libre, la edad de la madre en el embarazo era de 20-40 años. En el caso de la traslocación y el mosaicismo, las madres tenían de 28 a 34 años (tabla 2). En los casos de trisomía 21 libre, la edad en el embarazo

era inferior a 30 años en el 67,3% de los casos y superior a 30 años en el 27,2% de los casos (tabla 3). En el máximo de casos de trisomía 21 libre (50,2%), la edad de la madre era de 26-30 años (tabla 4). Este estudio respalda la hipótesis de la microcirculación comprometida, que indica que un

Tabla 2 Edad materna en casos analizados citogenéticamente

N.º	Citogenética de casos de síndrome de Down	N.º de casos (%)	Edad de la madre (años)
1	Trisomía 21 libre	94,5	20-40
2	Traslocación 14; 21	1,1	28
3	Mosaico para traslocación 21; 21	1,1	32
4	Mosaico para trisomía 21 libre	1,1	34
5	Citogenética normal con fenotipo de síndrome de Down	2,2	25-28

Tabla 1 Distribución de la edad materna en casos de síndrome de Down (SD) y control (n = 200)

Rango de edad (años)	N.º de madres		Porcentaje	
	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	100,0	100,0

Tabla 3 Citogenética de casos de síndrome de Down y edad materna (< 30 años y > 30 años)

Citogenética	< 30 años	> 30 años
Trisomía 21 libre	(67,3%)	(27,2%)
Traslocación 14; 21	1,1%	—
Mosaico para traslocación 21; 21	—	1,1%
Mosaico para trisomía 21 libre	—	1,1%
Citogenética normal con fenotipo de síndrome de Down	1,1	1,1
Total	(69,5%)	(30,5%)

Tabla 4 Edad materna en casos de trisomía 21 libre

Edad materna (años)	Casos de síndrome de Down (%)	
< 20	(4,9)	
21-25	(12,2)	(67,3)*
26-30	(50,2)	
31-35	(20,1)	(27,2)**
36-40	(7,1)	
> 40	—	

*Edad inferior a 30.

**Edad superior a 30.

factor de riesgo de no disyunción en madres más jóvenes es la presencia de un patrón de intercambio susceptible⁷.

Discusión

Aunque Penrose⁸ descartó la edad materna por considerarla poco importante en la etiología del síndrome de Down, sigue viva la polémica sobre la edad materna, sobre todo porque no se han obtenido datos ambiguos que respalden o rechacen la teoría^{9,10}. Los factores importantes en la concepción de trisomías son la fecundación tardía, la edad materna avanzada y la mayor asociación de satélites¹¹. Otros factores descubiertos como causantes de la no disyunción incluyen mutágenos físicos, biológicos y químicos⁶. La afirmación más aceptada es que el riesgo de enfermedad aumenta de forma exponencial con el envejecimiento de la madre, reconocida por primera vez por Shuttleworth (1909). En este estudio, el análisis de pacientes con síndrome de Down reveló que la media de edad materna era de 29,5 años. En los estudios occidentales, la media de edad materna en la concepción de un niño con síndrome de Down fue de 34,4 años¹². Debe haber otros factores que afecten al nacimiento de niños con síndrome de Down. En otro estudio, el porcentaje de trisomías en todos los embarazos clínicamente reconocidos oscilaba entre el 2% para mujeres menores de 25 años y el 35% para mujeres mayores de 40 años⁷. Por el contrario, unos informes de Suecia revelaron que, a pesar del aumento de la edad materna, no había aumento del número de nacimientos de niños con síndrome de Down¹³.

Este estudio revela que más del 80% de niños con síndrome de Down nacieron de madres menores de 35 años, y menos del 20% nacieron de madres mayores de 35 años (tabla 5)^{14,15}. El resultado de este estudio no es favorable al efecto de la edad materna en la incidencia de niños con síndrome de Down. Por lo tanto, la explicación de Shuttleworth no da respuesta a los casos de nacimiento de niños con síndrome de Down de madres jóvenes. Recientemente se ha demostrado que el 95% de casos de trisomía 21 sería resultado de la no disyunción que se produce en la primera división

meiótica del óvulo¹⁶. Junto con la edad materna avanzada, el patrón de recombinación alterado es el único factor que concuerda con la no disyunción meiótica materna¹⁷.

La explicación del mayor riesgo de no disyunción en la edad materna se sugiere por la hipótesis de que la profase de meiosis muy larga, en el estado de animación suspendida del óvulo antes de la 1.ª división meiótica en la ovulación, altera la segregación del cromosoma resultante de la no disyunción¹⁸. La hipótesis de la microcirculación comprometida explica la aparición de aneuploidía en oocitos primarios y secundarios, células precursoras espermáticas, células tumorales y embrionarias. Esto también explica por qué las mujeres de todas las edades reproductivas pueden tener un hijo con síndrome de Down¹⁹. Por otro lado, también se indicó que el mayor factor de riesgo para la no disyunción en mujeres jóvenes es la presencia de un patrón de intercambio susceptible. Se lanzó la hipótesis de que el entorno y las agresiones relacionadas con la edad se acumulan en el ovario a medida que la mujer envejece, lo que lleva a la segregación deficiente de oocitos con patrones de intercambio estables. Es el riesgo causado por la recombinación de factores independientes que estaría más influido por una edad más avanzada, lo que lleva al efecto observado de la edad materna⁷.

Un motivo de la necesidad imperiosa de entender mejor las causas de no disyunción y del efecto de la edad materna es que muchas mujeres profesionales están retrasando el embarazo hasta mediados de los 30 años o más tarde, que es cuando aumenta de manera significativa el riesgo de tener niños con trisomía. En algunas poblaciones, ya se ha indicado que este retraso del embarazo empieza a producir un aumento detectable de la incidencia de síndrome de Down²⁰. Se requieren muchos más datos sobre la incidencia de trisomía en hijos de madres muy jóvenes. Esto ayudaría a determinar si el efecto de la edad materna sólo atañe a mujeres de edades reproductivas más avanzadas, una creencia actual muy generalizada. Estos datos también servirían para evaluar mejor la hipótesis relativa al desequilibrio hormonal. Es necesario un enfoque multidisciplinario para conocer la inducción de la trisomía y la influencia de la edad materna. Pueden tenerse en cuenta los enfoques moleculares para los clásicos de bioquímica, biología celu-

Tabla 5 Edad materna y porcentaje de casos de síndrome de Down (SD) en la India

Rango de edad (años)	SD en otras partes de India (%)	SD en este estudio (%)	Controles (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

lar, citogenética, epidemiología, genética y fisiología. Esperamos que finalmente pueda identificarse el conocimiento de cuál es la causa de la aneuploidía natural y que puedan prevenirse daños posteriores en el oocito.

Financiación

Financiado por UGC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Arpan y a otros centros de niños con retraso mental del Estado de Haryana (India), a padres y tutores que hayan aportado información y cooperación de manera tan dispuesta. El trabajo está en parte financiado por la UGC (beca de proyectos de investigación mayores de la comisión de becas de la Universidad) y por el ICMR (beca de proyectos del consejo indio de investigación médica, 5/4-4/13/M/2006-NCD-1).

Bibliografía

- 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.