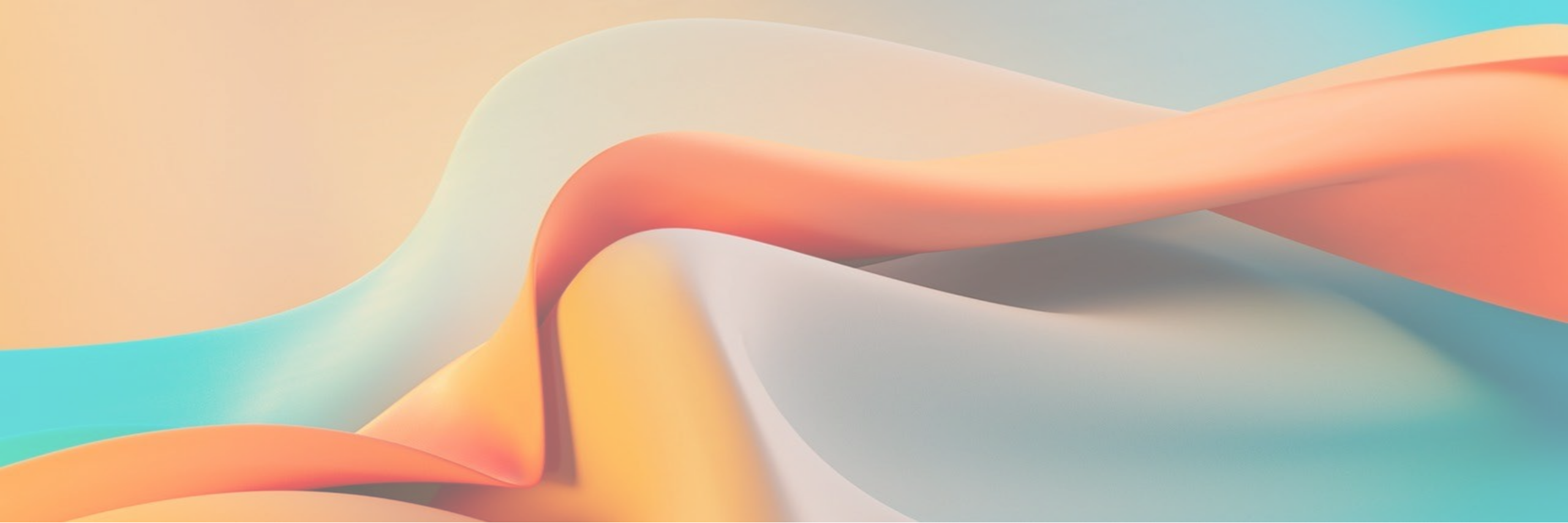
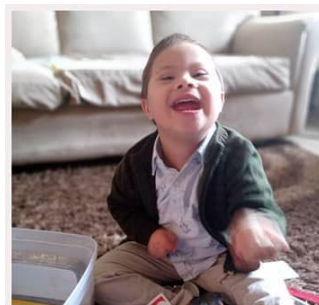




SINDROME DE DOWN: Enfoque Perinatal y Diagnóstico en el Recién Nacido

Dra. Isabel Millar Valenzuela

Servicio Neonatología HPM



OCTUBRE:

Mes de
la Concientización
del
Síndrome de Down



DownUP!
Fundación



Hoja de Ruta

1. Introducción
2. Epidemiología
3. Variantes Genéticas
4. Estudio prenatal
5. Evaluación del Recien NAcido y patologías Asociadas SD

Introducción

- El SD es la condición Cromosómica más común, asociada a discapacidad intelectual y se caracteriza por una variedad de hallazgos clínicos adicionales.
- Su prevalencia va en aumento, según los Reportes del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) Chile tiene una prevalencia del 2,47 por 1000 NV.
- Chile es el país con mayor nacimientos de niños con SD (500 a 600 niños por año)
- Entre los recién nacidos o fetos de gestantes de 35 o más años de edad la incidencia es mucho mayor.
- El diagnóstico antenatal en nuestro país no supera el 40%..
- Las necesidades en Salud, educación, terapéuticas y de acompañamiento hacen necesario una intervención específica e informada desde la etapa Prenatal hasta el envejecimiento.

Epidemiología

- Chile es el país de Latinoamérica con mayor cantidad de Nacimientos de niños con Síndrome de Down (SD).
- EN HPM 2018 incidencia de 5.2 por 1000 NV.
- En Países desarrollados la tasa de nacimientos ha ido en disminución, debido a leyes de aborto que incluyen a esta condición como causal de aborto (tasas <1 /1000rv).

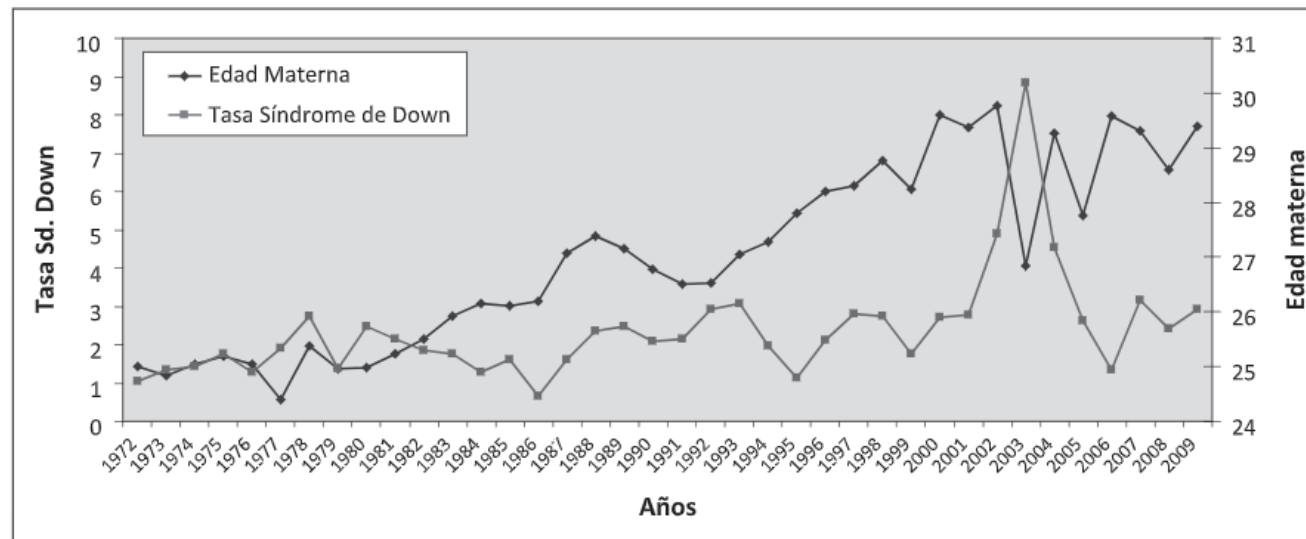


Tabla 4. Tasas de prevalencia al nacimiento de síndrome de Down de los países Sudamericanos del ECLAMC. Período 1998-2005

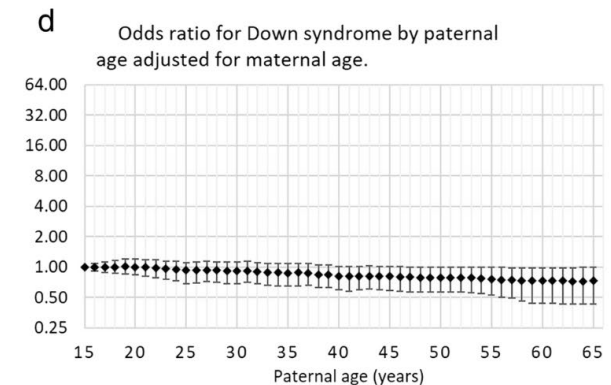
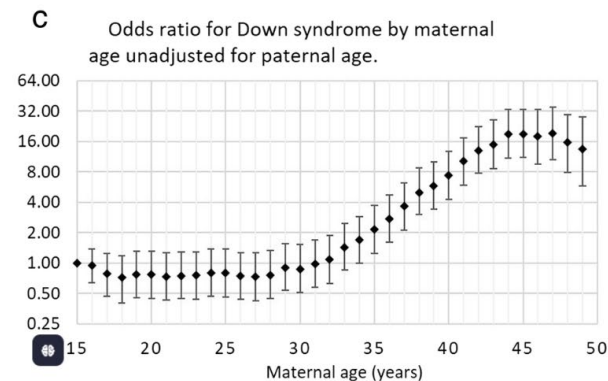
País	Tasa por mil nacimientos
Chile	2,47
Argentina	2,01
Paraguay	1,98
Brasil	1,72
Colombia	1,72
Bolivia	1,55
Venezuela	1,49
Ecuador	1,48
Uruguay	1,32
Hospital Clínico Universidad de Chile	1,88
Total del ECLAMC	1,88

Figura 1. Evolución edad materna y tasa por 1 000 de síndrome de Down HCUCH.

Factores de riesgos

- El principal factor de riesgo es la **Edad Materna**, siendo el único factor etiológico vinculado con problemas cromosómicos de número (monosomías y trisomías)
- La edad de corte donde el riesgo aumenta considerablemente es 35 años.

Edad Materna	Incidenia de Síndrome de Down
Menor de 30 años	Menos de 1 en 1000
30	1 de 900
35	1 de 400
36	1 de 300
37	1 de 250
38	1 de 180
39	1 de 135
40	1 de 105
42	1 de 60
44	1 de 35
46	1 de 20
48	1 de 16
49	1 de 12



Disentangling the roles of maternal and paternal age on birth prevalence of Down syndrome and other chromosomal disorders using a Bayesian modeling approach James A. Thompson. BMC Medical Research Methodology (2019) 19:82

Síndrome de Down

- Es un síndrome que se caracteriza por presentar un conjunto de características comunes:
 - Rasgos físicos particulares
 - Mayor Riesgo de Presentar Malformaciones Congénitas.
 - Mayor vulnerabilidad de desarrollar enfermedades a los largo de la vida
 - Retraso del desarrollo Psicomotor y discapacidad intelectual en grado variable'

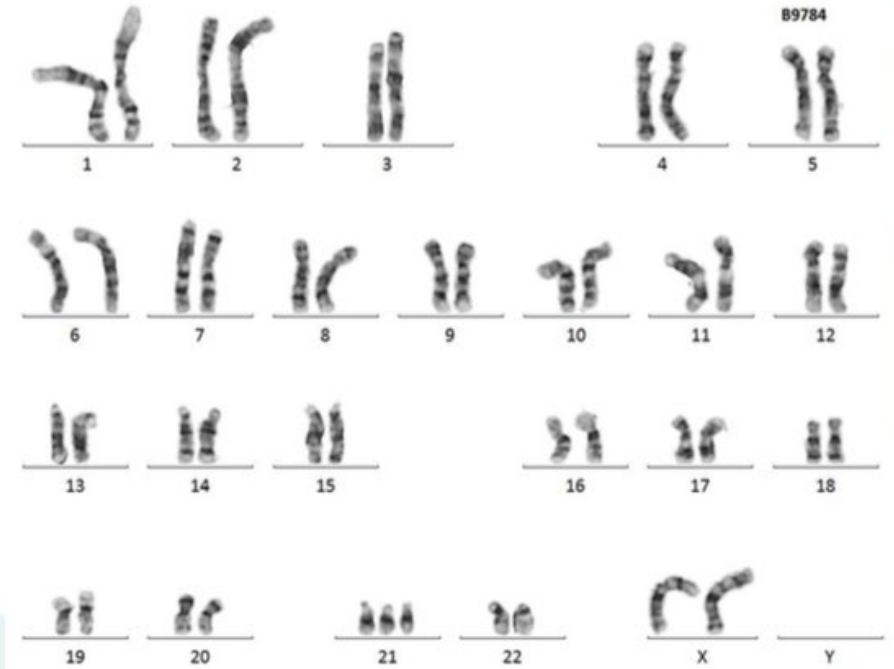
Variaciones Genéticas

Table 1. Chromosomal Basis of Down Syndrome.*		
Chromosomal Feature	Description	Percent of Cases
Meiotic nondisjunction	Occurs in the egg in 95% of cases, and the risk increases with mother's age	96
Translocation	Usually occurs with one chromosome 21 attached to chromosome 14, 21, or 22 In 14/21 translocation, 1 of every 3 cases involves a parental carrier; in 90% of such cases, the carrier is the mother; risk of recurrence is 10–15% with a maternal carrier and 2–5% with a paternal carrier In 21/21 translocation, 1 of every 14 cases involves a parental carrier; in 50% of such cases, the carrier is the father	3–4
Mosaicism	The number of affected cells varies among persons; clinical findings vary widely; there are fewer medical complications and often less severe intellectual disability in cases characterized by mosaicism	1–2
Partial trisomy	Duplication of a delimited segment of chromosome 21 is present	<1

* Information is from Hook⁷ regarding meiotic nondisjunction and translocation, Papavassiliou et al.⁸ regarding mosaicism, and Pelleri et al.⁹ regarding partial trisomy.

Trisomía 21 libre

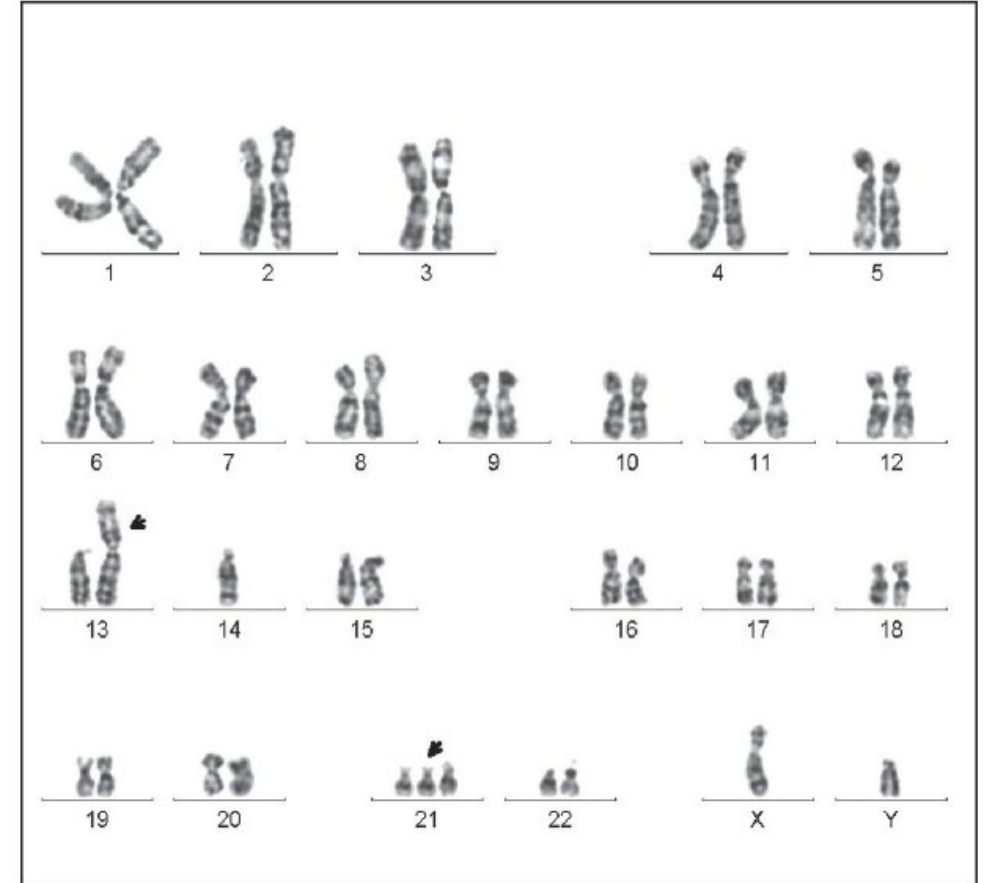
- La Trisomía 21 Libre es la mas frecuente, corresponde al 95% de los casos
- Todas las células del individuo tienen tres cromosomas 21 en vez de dos, y los tres cromosomas 21 se encuentran libres e independientes entre sí.
- Causado por la no disyunción meiótica.
- Ocurre por azar y aumenta a mayor edad de la madre



47 XX +21 - 47 XY + 21

Traslocación Robertsoniana

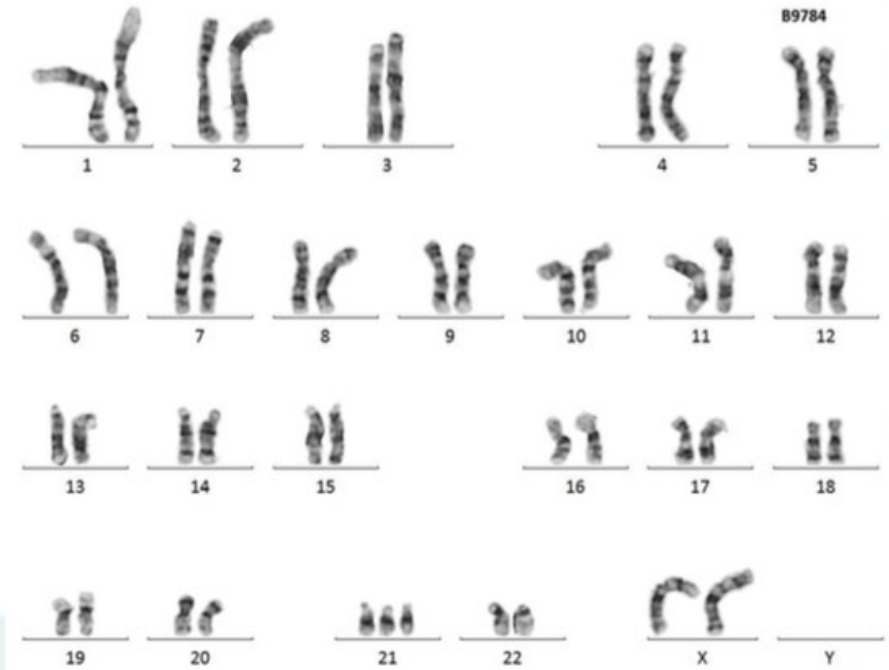
- La Traslocación Robertsoniana ocurre en baja frecuencia 3-4 %.
- Corresponde a la traslocación del cromosoma 21q y el brazo largo del cromosoma 14 – 22 frecuentemente)
- Es una variante que puede ser Heredada por uno de los padres (portador) o en su mayor frecuencia ocurrir de Novo.
- Es recomendable solicitar a los padres un Cariograma.



46 XX +21t (14;21) - 46 XY +21t(14;21)

Mosaico

- Ocurre en un 1 a 2% de los casos.
- Se produce por una No disyunción en una división mitótica tras la formación del cigoto.
- En un individuo hay células trisómicas y disómicas.
- Fenotipo más benigno que en pacientes con trisomía típica.



46 XX / 47 XX +21 - 46 XY / 47 XY
+21

Riesgo de Recurrencia

TABLA 5. *Riesgo de recurrencia de SD*

Cariotipo del afectado	Cariotipos parentales	Riesgo de recurrencia
Trisomía 21 libre (Línea pura)	Normales	Alrededor del 1%
Translocación con cromosomas 13, 14, 15 ó 22	Normales	1%*
	Madre portadora	10%-15%
	Padre portador	2%-3%
Translocación con otro cromosoma 21	Normales	1%-2%*
	Madre o padre portador	100%
Mosaicismo	Normales	Igual al de T21 en línea pura**

* Asume la posibilidad de un mosaicismo gonadal en los progenitores.

** Asume un origen similar al de la T21 en línea pura.



Estudio Prenatal

La tasa de Diagnóstico Prenatal es variable, depende de Protocolos de pesquisa prenatal y de diagnóstico citogenético disponible.

En Chile la Tasa de diagnóstico antenatal es baja, no supera el 40%.

Se recomienda realizar Tamizaje prenatal mujeres con factores de Riesgo:

- Edad Materna > 35 años
- Hijo previo con S. Down
- Antecedente de Abortos recurrentes.

FIGURA 1. SUGERENCIA DE TAMIZAJE PRENATAL

ETAPA DE TAMIZAJE: PROBABILIDAD DE QUE UN FETO TENGA SÍNDROME DE DOWN



*Huesos largos cortos, foco hiperecogénico cardíaco, quiste de plexo coroideo, pielectasia hiperecogenicidad intestinal, arteria umbilical única, malformaciones congénitas

Edad Materna

Traslucencia Nucal

Marcadores Hormonales Maternos

(PAPP-A bajo – β HCG elevado)

11 – 13+6 semanas

Detección del 90%.

FINAL RESULTS SUMMARY

Result	Fetal Sex	Fetal Fraction
HIGH RISK for Trisomy 21	Female	12.7%
		

This is a screening test only. Genetic counseling and diagnostic testing should be offered to further evaluate these findings.

Panorama analyzes DNA from the placenta. In some cases placental DNA can differ from that of the fetus; therefore, no irreversible decisions should be made based upon results of this screening test alone.

RESULT DETAILS: ANEUPLOIDIES

Condition tested ¹	Result	Risk Before Test ²	Risk After Test ³
Trisomy 21	High Risk	1/89	95/100
Trisomy 18	Low Risk	1/208	<1/10,000
Trisomy 13	Low Risk	1/654	<1/10,000
Monosomy X	Low Risk	1/255	<1/10,000
Triploidy	Low Risk		

RESULT DETAILS: MICRODELETIONS

Condition tested ¹	Result	Risk Before Test ²	Risk After Test ⁴
22q11.2 deletion syndrome	Low Risk	1/2,000	1/12,000
1p36 deletion syndrome	Low Risk	1/5,000	1/12,400
Angelman syndrome	Low Risk	1/12,000	1/16,600
Cri-du-chat syndrome	Low Risk	1/20,000	1/57,100
Prader-Willi syndrome	Low Risk	1/10,000	1/13,800

1. Excludes cases with evidence of fetal and/or placental mosaicism. 2. Based on maternal age, gestational age, and/or general population, as applicable. References available upon request. 3. Risk after test for aneuploidy incorporates results from the Panorama algorithm and data from a published population study of over 1 million women [DiNonno et al.J.Clin.Med.2019.Aug.26;8(9):1311.doi:10.3390/jcm8091311] and are reported as PPVs (high risk) and NPVs (low risk). Maternal age and fetal fraction are utilized in this calculation; however, the "risk after test" may not reflect the actual PPVs for this patient, as additional risk factors, including but not limited to: results of other screening, ultrasound findings, and personal/family history, are not included in the risk assessment. 4. Risk after test for microdeletion(s) incorporates results from the Panorama algorithm and data from multiple studies [Dar P et al. Cell-free DNA screening for prenatal detection of 22q11.2 deletion syndrome. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2022), <https://doi.org/10.1016/j.jajog.2022.01.002>; Martin et al. Clin Genetics. 2017 Jul 11; Wapner R J et al. Am J Obstet Gynecol. 2015 Mar;212(3):332.e1-9] and are reported as PPVs (high risk) and NPVs (low risk). Risks for microdeletions are independent of maternal age and fetal fraction is utilized in this calculation; however, the "risk after test" may not reflect the actual PPV for this patient, as additional risk factors, including but not limited to: results of other screening, ultrasound findings, personal/family history, are not included in the risk assessment.

OVERALL TEST SPECIFICATIONS FOR PANORAMA

The information in the table below relates to the general performance of the test.

Sensitivity is the ability to correctly identify a truly high risk case as high risk. For example, in a group of Trisomy 21 cases, Panorama will correctly identify more than 99% of those cases.

Specificity is the ability to correctly identify an unaffected case as low risk.

Positive Predictive Value (PPV) is the likelihood the result says high-risk and the fetus is actually affected. For example, when Panorama shows a high-risk result for Trisomy 21, there is a 95% chance that the fetus is affected by Trisomy 21. In other words, 5% of the time, you may get a high-risk result when the fetus is not affected by Trisomy 21.

Negative Predictive Value (NPV) is the likelihood the result says low-risk and the fetus is truly not affected.

Condition	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV	NPV
Trisomy 21 ^{1,2}	>99% (CI 97.8-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	95%	>99.99%*
Trisomy 18 ^{1,2}	98.2% (CI 90.4-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	91%	>99.99%*
Trisomy 13 ^{1,2}	>99% (CI 87.2-100)	>99% (CI 99.8-100)	68%	>99.99%*
Monosomy X ^{1,2}	94.7% (CI 74.0-99.9)	>99% (CI 99.7-100)	78%	>99.99%*
Triploidy ^{3,4}	>99% (CI 66.4-100)	>99% (CI 99.5-100)	5.3%	>99.99%*
XXX, XXY, XYY ^{5 **}	73.1% (CI 61.0-85.1)	99.9% (CI 99.90-99.99)	86.4%	99.87%
22q11.2 deletion syndrome ⁶	83.3% (CI 51.6-97.9)	>99% (CI 99.91-99.98)	53%***	99.9% (CI 99.9-100)****
1p36 deletion syndrome ^{7,8}	>99% (CI 2.5-100)	>99% (CI 99.1-100)	7-17%****	99.98-99.99%****
Angelman syndrome ^{7,8}	95.5% (CI 77.2-99.9)	>99% (CI 99.1-100)	10% ***	>99.99%
Cri-du-chat syndrome ^{7,8}	>99% (CI 85.8-100)	>99% (CI 99.1-100)	2-5%****	>99.99%
Prader-Willi syndrome ^{7,8}	93.8% (CI 69.8-99.8)	>99% (CI 99.1-100)	5%	>99.99%
Female	>99.9% (CI 99.4-100)	>99.9% (CI 99.5-100)		
Male	>99.9% (CI 99.5-100)	>99.9% (CI 99.4-100)		

1. Dar P et al. Am J Obstet Gynecol. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajog.2022.01.019>
2. DiNonno W et al. J. Clin Med. 2019. 26:8(9):1311. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8091311>
3. Nicolaides KH et al. Fetal Diagn Ther. 2014. 35(3):212-7. doi: <https://doi.org/10.1159/000355655>
4. Curnow KJ et al. Am J Obstet Gynecol. 2015. 212(1):79.e1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajog.2014.10.012>
5. Martin K et al. ISPD 25th International Conference: June, 2021
6. Dar P et al. Am J Obstet Gynecol. 2022. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajog.2022.01.002>
7. Martin K et al. Clin Genet. 2018. 93(2):293-300. doi: <https://doi.org/10.1111/cge.13098>
8. Wapner RJ et al. Am J Obstet Gynecol. 2015. 212(3):332.e1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jajog.2014.11.041>

* Ongoing clinical follow-up is performed to ensure the NPV does not fall below the quoted value but follow up is not obtained for all low risk calls.
** Sex chromosome abnormalities are only reported when identified.
*** PPV for 22q11.2 deletion syndrome and Angelman syndrome in published studies was 53% and 10% respectively when no ultrasound anomalies were seen and was up to 100% when ultrasound anomalies were seen prior to testing.
**** Dependent upon fetal fraction. For 22q11.2 deletion syndrome, only the paternal allele is evaluated at FF ≤ 6.5%. For 1p36 deletion syndrome and Cri-du-chat syndrome, only the paternal allele is evaluated at FF < 7%. For Angelman syndrome, no risk assessment is reported at FF < 7%. For Prader-Willi syndrome, no risk assessment is reported at FF ≤ 2.8%.
Test specifications above are applicable to singleton and monozygotic twin pregnancies only. For additional information, please visit: www.natera.com/panorama-test/test-specs



Recién Nacido con Síndrome de Down

Características Físicas:

Hipotonía
Perfil facial plano
Piel marmórea
Nariz pequeña y puente nasal bajo
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba (ojos almendrados)
Manchas de Brushfield en la periferia del iris
Pliegues epicánticos
Orejas pequeñas, lóbulos auriculares pequeños o ausentes
Boca pequeña y lengua protruyente
Braquicefalia, cuello corto y piel redundante en zona posterior del cuello
Hiperlaxitud de articulaciones
Pliegue palmar único, hipoplasia de falange media del 5to dedo y clinodactilia
Espacio aumentado entre primer y segundo orjejo
Pelo fino, suave y liso
Genitales externos pequeños



Momento de Informar la Noticia...

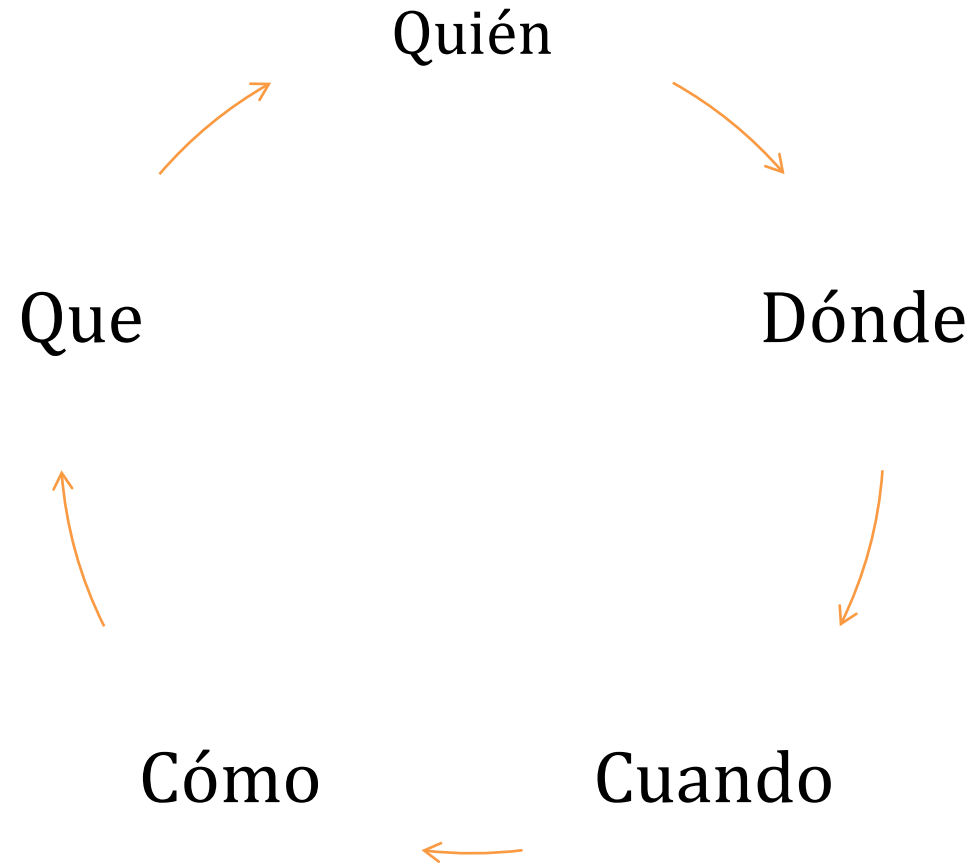


Tabla 1: Recomendaciones para entregar adecuadamente la noticia del diagnóstico

Quién	El profesional de la salud presente con mayor experiencia en SD. Es ideal que sea el obstetra o pediatra neonatólogo, quienes se pueden hacer acompañar por matrona o enfermera con experiencia en personas con SD o NANEAS.
Dónde	En un lugar cómodo y privado, idealmente fuera de la sala de partos, en una sala de recuperación, sin otros pacientes a su alrededor y libre de interrupciones.
Cuándo	En forma inmediata, apenas se sospecha el diagnóstico, una vez que la madre se encuentre recuperada del parto (nunca durante el alumbramiento o sutura de cesárea)
Cómo	En presencia de ambos padres, felicitándolos por el nacimiento de su hijo o hija, nombrando al recién nacido por su nombre y comentando la sospecha diagnóstica de SD basado en los hallazgos del examen físico. Entregar información de forma sensible y preocupada, pero con seguridad y franqueza, con lenguaje neutral, entendible, claro y conciso. Evitar juicios de valor y términos anticuados y/u ofensivos
Qué	Información actualizada y balanceada respecto a aspectos positivos y las dificultades en torno a las personas con SD. Acotarse a la información esencial (evitar proyectarse a largo plazo en esta primera conversación). Entregar material escrito (manual de supervisión de salud y manual de atención Temprana). Entregar listado de instituciones que prestan servicios de atención temprana. Entregar contacto con agrupaciones de padres.

Condiciones Médicas Asociadas

Table 3. Incidence of Coexisting Medical Conditions in Patients with Down Syndrome (DS).^{a,*}

Condition	Incidence	Study
	%	
Congenital heart disease	44 (Including stillbirths)	Freeman et al. ¹⁶
Atrioventricular septal defect†	45	
Ventricular septal defect	35	
Secundum atrial septal defect	8	
Tetralogy of Fallot	4	
Patent ductus arteriosus	7	
Pulmonary hypertension	1.2–5.2	Weijerman et al. ¹⁷
Infections, especially respiratory, due in part to immunodeficiencies	Deaths due to infection, 34–40	O'Leary et al. ¹⁸
Hearing deficits		Kreicher et al., ¹⁹ Park et al. ²⁰
Conductive	84	
Sensory	2.7	
Mixed	7.8	
Hematologic and oncologic disorders		
Transient abnormal myelopoiesis	≤10 (Resolves spontaneously but is associated with a 20–30% risk of AML)	Taub et al. ²¹
Leukemia and tumors	2–3 (Patients with DS are protected against most solid tumors; only testicular cancer is more frequent in such patients than in the general population)	Hasle et al. ²²
Anemia or iron deficiency	Anemia, 2.6; iron deficiency, 10.5 (masked by macrocytosis and elevated MCH)	Dixon et al. ²³
Sleep disorders	65	Hoffmire et al. ²⁴
Thyroid abnormalities		Pierce et al. ²⁵
Congenital hypothyroidism	1–2	
Hypothyroidism and Hashimoto's disease in adults	50	
Dysphagia	55	Jackson et al. ²⁶
Neurodevelopmental disorders		Stafstrom et al. ²⁷
Seizures	5–8	
Partial seizures	2–13	
Infantile spasms	2 to 5	
Disintegrative disorder‡		Worley et al. ²⁸
Moyamoya disease§		Kainth et al. ²⁹
Dementia	At <40 yr of age, <5; by 65 yr of age, 68–80	Wiseman et al. ³⁰
Autism	7–16	DiGiuseppi et al. ³¹
Celiac disease	5.4	Szaflarska-Poplawska et al. ³²
Gastrointestinal anomalies	6	Stoll et al. ³³
Juvenile idiopathic arthritis	<1	Juj et al. ³⁴
Orthopedic problems	2.8	Brockmeyer, ³⁵ Caird et al. ³⁶
Visual problems	56.8	Roizen et al. ³⁷

* The incidence percentages are approximate and are from the cited studies, most of which involved large case series. The percentages for subcategories represent the incidence among infants with that particular condition. For example, among patients with congenital heart disease, the incidence of atrioventricular septal defect is 45%. AML denotes acute myeloid leukemia, and MCH mean corpuscular hemoglobin.

† Atrioventricular septal defect is also known as endocardial cushion defect.

‡ The definition of the criteria associated with disintegrative disorder is under development.

§ The prevalence of DS among patients with moyamoya disease is 26 times as high as the prevalence of DS in the general population.²⁹

Table 2. Perinatal Assessment of Infants with Down Syndrome.*

Karyotype or review of amniocentesis or chorionic villus sampling

Complete blood count with differential

Blood thyrotropin level (included in newborn screening in some U.S. states)

Echocardiogram, even if obtained prenatally

Identification of gastrointestinal anomalies

* Information is from the Committee on Practice Bulletins — Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine¹¹ and Bull.¹⁵

Evaluación en el Recién Nacido.

TABLA 19. EVALUACIONES PARA TODO RECIÉN NACIDO/A CON SÍNDROME DE DOWN

Problemas de salud	Evaluación
Confirmación diagnóstica	Cariograma
Hipotiroidismo congénito	TSH, T4 libre, T3
Cataratas congénitas	Rojo pupilar
Poliglobulia, citopenias, trastorno mieloproliferativo transitorio del RN	Hemograma
Hipoacusia sensorineural	Tamizaje de audición
Cardiopatía congénita	Ecocardiograma Doppler
Atresias intestinales	Corroborar indemnidad del tracto digestivo clínicamente
Trastorno succión-deglución	Evaluación del acople y transferencia de leche
Otras malformaciones congénitas sospechadas por hallazgos ecográficos prenatales	Acorde con los hallazgos, confirmar con ecografía postnatal. Ej.: pielectasia renal, realizar ecografía renal

Fuente: Elaborado por Dra. Macarena Lizama y Programa Nacional de Salud de la Infancia, MINSAL, 2021.

Cardiopatías Congénitas en SD

- Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en personas con SD.
- La cardiopatía congénita es la afección cardiovascular más común, presente en hasta el 50% de las personas con síndrome de Down y contribuyendo a un pronóstico desfavorable.
- Dentro de los factores de riesgos encontramos: tabaquismo materno, la obesidad y la falta de suplementación con ácido fólico en el embarazo.
- Canal AV y CIV son las más frecuentes.
- Ante la sospecha prenatal de SD, realizar

Ecocardiograma Fetal en el 2do Trimestre

Condition	Incidence	Study
	%	
Congenital heart disease	44 (Including stillbirths)	Freeman et al. ¹⁶
Atrioventricular septal defect†	45	
Ventricular septal defect	35	
Secundum atrial septal defect	8	
Tetralogy of Fallot	4	
Patent ductus arteriosus	7	

Cardiopatía Congénita en SD

Table 2. Risk of Pulmonary Vascular Disease and Recommendations Regarding Timing and Type of Repair for Different Forms of Congenital Heart Disease

Congenital heart defect	Type of repair	Timing of repair	Potential for pulmonary vascular disease
Atrial septal defect	Interventional/surgical	Early if large	–
Ventricular septal defect	Interventional/surgical	Early if large	++
Atrioventricular septal defect	Surgical	Early	+++
Patent ductus arteriosus	Interventional/surgical	Early if large	++
Tetralogy of Fallot	Surgical	Early	+/-

Large posttricuspid shunts (eg, in ventricular septal defect, atrioventricular septal defect, patent ductus arteriosus) have a significant potential for causing pulmonary vascular disease, especially in individuals with Down syndrome, and therefore early repair (surgical or percutaneous) is recommended within the first 6 months of life. Pretricuspid shunts (eg, in atrioventricular septal defect) may require repair later in life depending on the size of the defect and severity of the shunt. In individuals with tetralogy of Fallot, the type and timing of intervention (initial palliation versus direct repair) depends on the anatomic characteristics (eg, severity of right ventricular outflow tract obstruction, size of pulmonary arteries).

Alteraciones Hematológicas en SD

- De las alteraciones Hematológicas más frecuentes en el periodo de Recien nacido son:
 - Neutrofilia (80%) - Neutropenia
 - Policitemia (63%)
 - Trombocitopenia (34%)
- Son leves, se deben habitualmente a la hipoxemia intraútero en los casos de RCIU, se resuelven espontáneamente dentro de las primeras 3 semanas de vida.
- Leucemia 1% poco frecuente, pero mayor riesgo de LLA y LM.

Hematologic and oncologic disorders		
Transient abnormal myelopoiesis	≤10 (Resolves spontaneously but is associated with a 20–30% risk of AML)	Taub et al. ²¹
Leukemia and tumors	2–3 (Patients with DS are protected against most solid tumors; only testicular cancer is more frequent in such patients than in the general population)	Hasle et al. ²²
Anemia or iron deficiency	Anemia, 2.6; iron deficiency, 10.5 (masked by macrocytosis and elevated MCH)	Dixon et al. ²³

Alteraciones Hematológicas

Mielopoyesis Anormal Transitoria:

- Puede presentarse en el 10% de los Recien Nacidos con Síndrome de Down.
- Producido por mutaciones en el gen del factor de transcripción hematopoyético GATA1 y solo se observa junto con la trisomía 21.
- Presentación Fetal: pronóstico Ominoso (hidrops Fetal, anemia severa, hepatoesplenomegalia (infiltración de células blásticas)
- Presentación Neonatal: leucocitosis considerablemente elevada con blastos circulantes y trombocitopenia, puede ser asintomáticos o sintomáticos: hematomas, infiltrados cutáneos, derrames exudativos (pleurales, pericárdicos y ascitis), dificultad respiratoria y hepatomegalia
- Resolución espontánea dentro de 3 meses. Algunos casos requiere manejo con QMT (citarabina)
- Mortalidad hasta 20%. Riesgo Leucemia a 4 años : 30%

Alteraciones Tiroideas

Thyroid abnormalities		Pierce et al. ²⁵
Congenital hypothyroidism	1–2	
Hypothyroidism and Hashimoto's disease in adults	50	

- La disfunción tiroidea es la anomalía endocrina más común en niños con SD. En comparación con la población general, la disfunción tiroidea es 25–38 veces más frecuente en la población con SD.
- **Hipotiroidismo Congénito 1- 2%**
- **Hipotiroidismo Subclínico 7 - 40%**
- Hipotiroidismo Adquirido (Enfermedad de Hashimoto)
- Hipertiroidismo (Enfermedad de Graves) 0.2%

Table 1. Endocrinal dysfunctions in children with Down syndrome

Thyroid dysfunction

- Congenital hypothyroidism
- Subclinical hypothyroidism
- Acquired hypothyroidism
- Hyperthyroidism

Diabetes mellitus

- Type 1 diabetes mellitus
- Type 2 diabetes mellitus

Short stature

Obesity

Vitamin D deficiency

Low bone mineral density

Gonadal dysfunction

- Cryptorchidism
- Hypogonadism

Alteraciones Tiroídeas en el RN SD

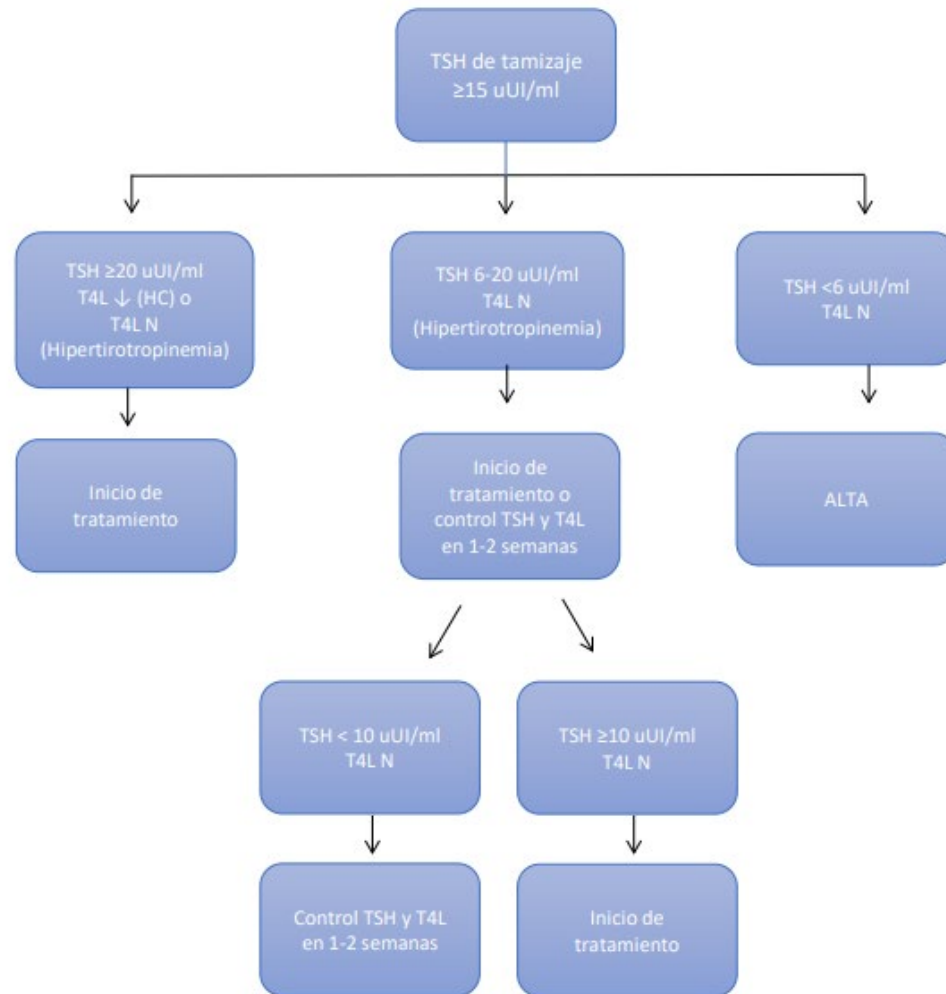
Hipotiroidismo Congénito:

- 1 - 2%
- Su etiología es hipoplasia tiroidea, ectopia tiroidea o agenesia parcial de la glandula tiroides
- T3 y T4 son hormonas que regulan crecimiento, desarrollo osteomuscular y funciones de órganos y neuronas.

Recomendación: realización de TSH y T4 libre a las 72 horas de RN , luego cada 6 meses hasta los 2 años y posteriormente 1 vez por año.

Hipotiroidismo Congénito

10. FLUJOGRAMA:



Malformaciones de Vías respiratorias

- Laringomalacia (50%), Traqueomalacia (33%), Broncomalacia (7,7%)
- Estenosis subglótica congénita o adquirida
- Bronquio traqueal (3.1%)
- Características Propias: microbraquicefalia y vía aérea disminuida (vía aérea superior pequeña y macroglosia)
- Síntomas: estridor, sibilancias, respiración ruidosa, disfagia

Estudio: Nasofibroscopía, FBC, TAC, radiología, angioTAC

Tratamiento: Corrección Qx

Alteraciones del tracto digestivo en el RN SD

Frecuencia : 6 - 12%

-Atresia o estenosis esofágica, Con o sin FTE

-Atresia o estenosis duodenal

-Páncreas anular: incompleta rotación y fusión del páncreas dorsal y ventral, que

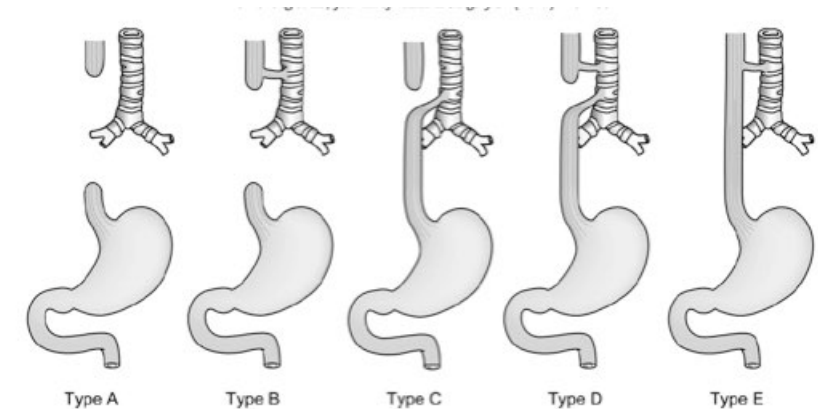
produce una obstrucción total o parcial del duodeno.

-Malrotación intestinal

-Malformación Ano rectal

- Enfermedad de Hirschprung

Recomendación: Sospecha clínica. No está recomendado la realización de ecografía abdominal en paciente Asintomático



Trastorno Succión Deglución en RN SD

- Muy frecuentes entre 30 - 80%
- **Hipotonía:** Reducción del tono muscular en la región orofacial. Compromete la succión y deglución.
- **Macroglosia Relativa:** Lengua grande en relación a la cavidad oral, genera dificultad en el selle labial y control de alimentos
- **Paladar alto y ojival:** Complican la manipulación de alimentos en etapa oral y el cierre velofaríngeo
- **Hipotonía faríngea:** Aumenta riesgo de aspiración

Derivar a clínica lactancia ante problemas de acople y dificultad en la succión. Fomentar la lactancia materna. Derivar a fonoaudiología para evaluar la deglución.

Trastornos de succión Deglución

- Principalmente en RN prematuros con SD

Hipotonía
Bajo incremento ponderal
Tiempo prolongado de alimentación
Atoros
Síntomas respiratorios Recurrentes
Desaturaciones en relación a la Alimentación



Solicitar evaluación por
Fonoaudióloga y estudio con
Videodeglución

HIPOACUSIA

- Se presenta 2 a 3% hipoacusia Sensorioneural.
- La mayoría son hipoacusias de conducción y se van presentando a lo largo de la vida
- recomendación realizar PEAT (tamizaje con EOA)

CATARATAS CONGÉNITA

- De presentación Neonatal
- Recomendación es realizar rojo pupilar a todos los recién nacidos.
- Evaluación oftalmológica solo en caso de alteración del rojo pupilar.

American Academy
of Pediatrics



DEDICATED TO THE HEALTH OF ALL CHILDREN™

Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome

Marilyn J. Bull, MD, FAAP,^a Tracy Trotter, MD, FAAP,^b Stephanie L. Santoro, MD, FAAP,^c Celanie Christensen, MD, MS, FAAP,^a Randall W. Grout, MD, MS, FAAP,^d THE COUNCIL ON GENETICS

To cite: Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, et al; AAP Council on Genetics. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2022;149(5):e2022057010

SUPPLEMENTAL FIGURE 1. Summary of Down syndrome-specific care.

Action	Pre-natal	Birth up to 1 mo	1 mo up to 1 yr	1 yr up to 5 yr	5 yr up to 12 yr	12 yr up to 21 yr
1. Confirm DS diagnosis with either CVS or amniocentesis prenatally or karyotype postnatally						
2. Review recurrence risk and offer the family referral to a clinical geneticist or genetic counselor.						
3. Offer parent-to-parent and support group information to the family.						
4. Use CDC DS-specific growth charts to monitor weight, length, weight-for-length, head circumference, or BMI. Use standard charts for BMI after age 10 years.		All healthcare visits				
5. Order an echo, to be read by a pediatric cardiologist.						
6. Feeding assessment or video study if any: marked hypotonia, underweight (<5th %ile weight-for-length or BMI), slow feeding or choking with feeds, recurrent or persistent abnormal respiratory symptoms, desaturations with feeds		Any visit				
7. Obtain objective hearing assessment (may be in NBS protocols) and follow EHDI protocols.			Up to 6 mo			
8. If TM can't be visualized, refer to otolaryngologist for exam with microscope until reliable TM and tympanometry exams are possible		Every 3-6 mo				
9. Car safety seat evaluation before hospital discharge.						
10. CBC with differential		By day 3				
11. If TAM, make caregivers aware of risk/signs of leukemia (e.g., easy bruising/bleeding, recurrent fevers, bone pain)						
12. TSH		At birth (if not in NBS)	Every 5-7 mo	Annually, and every 6 mo if antithyroid antibodies ever detected		
13. RSV prophylaxis based on AAP guidelines.		Annually		Through 2 yr		
14. Discuss cervical spine-positioning for procedures and atlantoaxial stability precautions.		All HMV		Biennially		
15. Assess for CAM use, discourage any unsafe CAM practices.		All HMV				
16. Refer children to early intervention for speech, fine motor or gross motor therapy.		Any visit	Up to 3 yr			
17. If middle ear disease occurs, obtain developmentally-appropriate hearing evaluation.			When ear clear	After treatment		
18. Rescreen hearing with developmentally-appropriate methodology (BAER, behavioral, ear-specific).			Start at 6mo, every 6 mo until established normal bilaterally by ear-specific testing, then annually			
19. Refer to ophthalmologist with experience and expertise in children with disabilities.			By 6 mo			
20. CBC with differential if easy bruising or bleeding, recurrent fevers, or bone pain			Any visit			
21. Assess for sleep-disordered breathing; if present, refer to physician with expertise in pediatric sleep disorders.			At least once by 6 mo, then all subsequent HMV thereafter			
22. Ensure child is receiving developmental therapies, and family understands and is following therapy plan at home.		All HMV				

22. Ensure child is receiving developmental therapies, and family understands and is following therapy plan at home.		All HMV				
23. CBC with differential and either (1) a combination of ferritin and CRP, or (2) a combination of serum iron and Total Iron Binding Capacity				Annually		
24. If a child has sleep problems and a ferritin less than 50 mcg/L, the pediatrician may prescribe iron supplement.				Any visit		
25. Vision screening			All HMV, use developmentally-appropriate criteria	Photoscreen (all HMV); if unable, refer to ophthalmologist annually	Photoscreen (all HMV); if unable, refer to ophthalmologist biennially	Visual acuity or photoscreening at all HMV, or ophthalmology-determined schedule
26. If a child has myelopathic symptoms, obtain neutral C-spine plain films (see text for details).				Any visit		
27. Obtain polysomnogram.				Between 3-5 yr		
28. Prepare family for transition from early intervention to preschool.				At 30 mo		
29. Discuss sexual exploitation risks.				At least once	At least once	At least once
30. Make developmentally-appropriate plans for menarche, contraception (advocate/offer LARC), and STI prevention.					As developmentally-appropriate, then all subsequent HMV	
31. Discuss risk of DS if patient were to become pregnant.					At least once	At least once
32. Assess for any developmental regression.			All HMV			
33. Discuss and facilitate transitions: education, work, finance, guardianship, medical care, independent living					All HMV starting at 10 yr	

	Do once at this age		Abbreviations: DS, Down syndrome; CVS, Chorionic villus sampling; HMV, Health Maintenance Visit; BMI, Body mass index; CDC, Centers for Disease Control; EHDI, Early Hearing Detection and Intervention; NBS, Newborn screen; CAM, Complementary and alternative medicine; BAER, Brainstem auditory evoked response; TM, Tympanic membrane; TAM: transient abnormal myelopoiesis
.....	Do if not done previously		
	Repeat at indicated intervals		
(border)	See report for end point		

**ORIENTACIÓN TÉCNICA PARA
EL MANEJO INTEGRAL DE NIÑOS, NIÑAS Y
ADOLESCENTES CON NECESIDADES ESPECIALES
DE ATENCIÓN EN SALUD (NANEAS)**

2022

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Ciclo Vital



TABLA 20. RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO INTEGRAL DE NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CON SÍNDROME DE DOWN

Acción/prestación en salud	Prenatal	Al nacer	1 a 12 meses	1 a 5 años	5 a 12 años	12 a 18 años
Educación para los padres	X (SS y M)	X (SS y M)	X	X	X	X
Cariotipo y genetista	X(E)	X(E)				
Historia y Examen físico		X(C)	X(C)	X(C)	X(C)	X(C)
Crecimiento y nutrición		X*	X*	X*	X*	X*
Evaluación del desarrollo		X(C)	X(C)	X(C) (A)	X(C)	X(C) (R)
Estimulación del desarrollo		X(AT)	X(AT)	X(AT)	X(IE)	X(IE)
Promover autonomía			X	X	X	X
Promover autorreconocimiento				X	X	X
Educación sexual				X	X	X
Cuidado del cuidador/a			X(Ed)	X(Z)	X(Z)	X(Z)
Vacunas+		X	X(VRS)	X(N)	X	X

Morbilidad asociada	Prenatal	Al nacer	1 a 12 meses	1 a 5 años	5 a 12 años	12 a 18 años
Cardiología	ECGF	ECG y (E)				(E)‡
Gastrointestinal	ECF	MTD (C)	Co/RGE§	Co/RGE§ EC	Co§ EC	Co§ EC
Succión y deglución		X¶	X¶	X**		
Evaluación audición		EOA++	I+ PEAT y (E) 6 meses	I y (E) anual	I+A y (E) c/ 2 años	I+A y (E) c/2 años
Evaluación visión			(E) 6 y 12 meses	(E)	(E) anual	(E) anual
Evaluación Odontológica			Ingreso programa CERO a los 6 meses	(E) anual	(E) anual	(E) anual
Hipotiroidismo		HT‡‡	HT‡‡ 6 y 12 meses	HT‡‡ anual	HT‡‡ anual	HT‡‡ anual
Citopenias		Hgma	Hgma 12 meses			Hgma anual en mujeres
Dislipidemia				PL desde los 2 años	PL	PL
Déficit de vitamina D				VD anual	VD anual	VD anual
Rx de columna cervical				3 a 5 años (SCC)		
Estudio del sueño§§				3 a 4 años (SCC)	X(SCC)	X(SCC)

Fuente: Elaborado por Dra. Macarena Lizama, Dra. M. Ignacia Eugenin y Dra. M. de Los Angeles Paul, adaptado por Programa Nacional de Salud de la Infancia, 2021.

Estimulación temprana



Muchas Gracias.

Bibliografía

1. Estudio epidemiológico global del síndrome de DownJULIO NAZER H.1, LUCÍA CIFUENTES . O. 105Volumen 82 - Número 2. Rev Chil Pediatr 2011; 82 (2): 105-112.
2. Down Syndrome. N engl j med 382;24 nejm.org June 11, 2020
3. Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, et al; AAP Council on Genetics. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome. Pediatrics. 2022;149(5):e2022057010 PEDIATRICS Volume 149, number 5, May 2022:e20220570100
4. Ministerio de Salud. “Orientación Técnica para el manejo integral de Niños, Niñas y Adolescentes con Necesidades Especiales de Atención en Salud (NANEAS)”. Resolución exenta N°217 del 15 de febrero de 2022.
5. Obstetricia - Pautas de Manejo, 1era edición (2020). Departamento de Obstetricia, Pontificia Universidad Católica de Chile.
6. Pediatría para NANEAS, 2da edición (2021). Dr. Nelson A. Vargas C, editor.
7. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007;13(3):221-7.
8. Cardiovascular Complications of Down Syndrome:
9. Scoping Review and Expert Consensus. Circulation. 2023;147:425–441. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059706
10. Disentangling the roles of maternal and paternal age on birth prevalence of Down syndrome and other chromosomal disorders using a Bayesian modeling approach James A. Thompson. BMC Medical Research Methodology (2019) 19:82
11. Trastornos mieloproliferativos y leucemia en síndrome de Down. Presentación de dos casos clínicos en el período neonatalArch Argent Pediatr 2022;120(2):e89-e92