

¹ Profesor de la Unidad de Genética Médica. Vicepresidente de la Asociación Merideña para el Síndrome de Down (AMESID).² Médica Genetista. Profesora de la Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.³ Licenciada en Educación Integral. Coordinadora Pedagógica. Grupo Escolar María La Riva Salas. Barinas.⁴ Profesora de Clínica de Enfermería Médico Quirúrgica. Escuela de Enfermería. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

Historia del síndrome de Down. Un recuento lleno de protagonistas

Las primeras descripciones del fenotipo de la trisomía 21 fueron realizadas por los franceses Jean-Etienne-Dominique Esquirol en 1838 y Edouard Séguin en 1846. Esquirol, en su primer libro, dedicó una sección que denominó "Idiocy", que ahora se refiere a discapacidad mental o retardo mental (RM). Este autor describió una particular categoría de pacientes caracterizados por: hendiduras palpebrales ascendentes, pliegues epicánticos, puente nasal plano y protusión lingual. Además, señaló entre las características: talla baja, cuello corto, alteraciones a nivel de extremidades y RM; descripción fenotípica correspondiente a los pacientes con trisomía 21. Séguin tomó estos hallazgos clínicos y agregó otros rasgos: nariz pequeña, morfología de la lengua y susceptibilidad de infecciones del tracto respiratorio. Posteriormente, en 1856 y 1866 este mismo autor publicó que a pesar del "profound idiocy", estos "buenos niños", podían presentar mejoría en su lenguaje y adquirir ciertos conocimientos básicos. Describió la patología mental reportada por Esquirol y la denominó "cretinismo furfuráceo" por la apariencia en la piel que presentaban estos pacientes ¹.

Luego, en 1866, John Langdon Haydon Down, describe un determinado tipo de RM, así como los aspectos clínicos más comunes de este grupo que representaban 10% entre sus pacientes ². Down, luego de graduarse en la Facultad de Medicina del Hospital de Londres, fue designado como médico superintendente en el asilo Real de Earlswood para pacientes con discapacidad mental, donde se esforzó en clasificar a estos pacientes, acuñando un tipo que denominó "Mongolian idiocy". El término "Mongolian" fue asignado por el parecido fenotípico que presentaban estos pacientes con los pobladores de los grupos étnicos mongoles. Estos hallazgos estuvieron basados en medidas del perímetro cefálico, así como una serie de fotografías clínicas, siendo el pionero en el uso de la fotografía en los hospitales ³.

El término, anteriormente expuesto, fue

ampliamente utilizado hasta 1961, momento en el que un grupo de expertos en genética escriben a la revista Lancet sugiriendo cuatro denominaciones alternativas: Anomalía Langdon Down, síndrome de Down, trisomía 21, acromicria congénita ^{4,5}. El editor eligió el nombre de Síndrome de Down (SD), el cual, fue aceptado posteriormente y confirmado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 1965 ³. Ese mismo año, una delegación de la República Popular de Mongolia pidió a la OMS que se evitará el término mongolismo, al referirse a esta entidad clínica^{5,6}. Por otro lado, Diamandopoulos y col ⁷, reportan la existencia de una estatuilla neolítica en Grecia con características compatibles con SD, ésta tiene 7.000 años, lo que puede corresponder la representación más antigua de la entidad en el mundo occidental.

En 1956, Joe Hin Tjio y Albert Levan describieron que la especie humana presentaba 46 cromosomas, y no 48 como se suponía y se había enseñado en las escuelas por mucho tiempo^{8,9}. Tres años más tarde, Jérôme Lejeune, Marthe Gautier y Raymond Turpin descubrieron que el SD respondía a una alteración genética, debido a un tercer cromosoma 21¹⁰⁻¹³, con esto se descubre el primer substrato genético para el RM y se identifica la primera cromosomopatía ¹⁴. Veinte años antes de este importante descubrimiento, por lo menos tres investigadores de forma independiente habían comentado que el SD podría deberse al mecanismo de no disyunción: Petrus J. Waardenburg en 1932^{15,16}, Adrien Bleyer en 1934 y Guido Fanconi en 1938. En artí-

Can Pediatr 2010; 34 (3) : 157-159

Correspondencia:

Dr. Francisco Cammarata-Scalisi

Av. 16 de Septiembre. Sector Campo de Oro.

Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

Nivel Mezzanina. Unidad de Genética Médica. Mérida, 5101. Venezuela.

E-mail: francocammarata19@gmail.com

culos separados, Raymond Turpin en 1937, Walter E. Southwick y Lionel S. Penrose en 1939 también propusieron que el SD podría ser una anomalía cromosómica sin especificar la no disyunción¹⁵.

En mayo de 1972, Lejeune recibió de manos del ahora Santo José María Escrivá de Balaguer, el Doctorado Honoris Causa. En la ceremonia de entrega, como gran Canciller de la Universidad de Navarra, Lejeune pronunció: "Las vidas, son santas porque vienen de Dios, no pueden ser tratadas como simples cosas, como números de una estadística". Esta visión valora al enfermo y su enfermedad con criterio humano y sobrenatural, no impide apreciar la salud, pues debe ser considerada un deber poner los medios para conservarla¹⁷.



Figura 1 Servicio de Pediatría del Hospital de Trousseau, donde se identifican a Marthe Gautier a la derecha y Raymond Turpin a la izquierda

Lejeune fue un médico cristiano, algunos autores dicen que la religión fue dominante para él y sus posiciones fueron perjudiciales en su papel de científico. El profesor Lucien Israël comentó, cuando en 1951 Lejeune eligió trabajar sobre el mecanismo y caracterización del SD, que se esperaba que Lejeune en un tiempo no más de dos a tres años llegase a conocer el secreto, y aunque requirió algunos años adicionales, éste representó una importante gloria de la medicina francesa. Por su parte, Turpin desde 1931 mostró interés en el SD y describió sus características clínicas y, junto a Bernyer en 1947, reportan la primera anomalía celular, caracterizada por menor grado de segmentación nuclear de los leucocitos polimorfonucleares. En 1953, Lejeune y Turpin publicaron una investigación sobre el SD familiar y dermatoglifos en pacientes con la entidad y sus parientes. Posteriormente, fueron coautores del libro, *La citogenética humana: los cromosomas humanos*, en el cual, Lejeune reporta el primer paciente observado en París, en julio de 1958, revelando la

presencia de 47 cromosomas en vez de 46. "*Les chromosomes humains en culture de tissus*" publicado en enero de 1959 y, a pesar de que el título no reveló su importancia, constituyó el primer reporte de un cromosoma supernumerario en el SD y fue considerado el nacimiento de la citogenética clínica¹⁸. En Febrero de ese mismo año, se publican estos hallazgos en una serie de nueve pacientes junto a Marthe Gautier¹⁰⁻¹²

Lejeune fue el presidente y consejero científico del movimiento antiabortos "Déjelos vivir", no perdió ninguna oportunidad para denunciar el aborto terapéutico, el uso de anticonceptivos orales y más recientemente la clonación. Fue consejero del Papa Juan Pablo II y sirvió por 20 años como miembro de la Academia Pontificia de la Ciencia. El 13 de mayo de 1981, Lejeune y su esposa almorzaron junto a Su Santidad, horas antes de su atentado en San Pedro. El 1 de marzo de 1994, el Papa Juan Pablo II, al conocer el estado de salud de Lejeune, lo nombró Presidente de la Academia de la Vida y el 2 de abril de ese mismo año Lejeune recibió un telegrama de Su Santidad reiterando su amistad y enviándole su bendición Papal. Al día siguiente, el día de Pascua en la mañana, Lejeune fallece a causa del cáncer de pulmón¹⁸. En 1997, Juan Pablo II visita su tumba en su viaje a París por la Jornada Mundial de la Juventud, ahora ambos van camino a los altares.



Figura 2 Jérôme Lejeune (1926-1994)

La citogenetista Marie-Hélène Couturier-Turpin en su artículo "*La découverte de la trisomie 21*" describe la historia de la trisomía 21, con una bella ilustración de un gran descubrimiento de la medicina. A partir de la observación clínica de una entidad compleja y frecuente, Raymond Turpin reunió los argumentos clínicos y epidemiológicos permitiendo prever la causa. Luego, buscó el desarrollo de técnicas y en el momento oportuno reunió los medios y movilizó las competencias para obtener los resultados que él esperaba¹⁴. Por su parte, Marthe Gau-

tier y Peter Harper¹⁹, publicaron recientemente "Fiftieth anniversary of trisomy 21: returning to a discovery". Gautier hace cincuenta años fue la coautora del artículo que mostró la presencia de un cromosoma adicional en el SD¹⁰⁻¹². El interés histórico de esta publicación, sin duda estuvo en traer el testimonio personal de esta autora.

Llama la atención, que Couturier-Turpin¹⁴ y, Gautier & Harper¹⁹, aún en la actualidad, se refieren al término trisomía²¹ y no al de SD. Roubertoux & Kerdelhué¹, sugieren el empleo de este término, en vez de SD. Incluso, en nuestro país en el pasado XII Congreso Internacional sobre SD, organizado por la Asociación Venezolana para el Síndrome de Down (AVESID), en la ciudad de Caracas el 27 y 28 de septiembre de 2008, Jacqueline London, profesora de Bioquímica Molecular y Patológica, de la Universidad de Denis Diderot, de Paris, Francia; en su ponencia "Correlación genotipo fenotipo en el SD", propone el término síndrome ESDL, acrónimo que deriva de las iniciales Esquirol, Séguin, Down y Lejeune.

AGRADECIMIENTOS

A María Josefina Valeri. Profesora del Departamento de Lingüística. Facultad de Humanidades y Educación. Universidad de Los Andes: por sus comentarios y sugerencias.

A Marthe Gautier: por su gentil receptividad al compartir su experiencia y artículos para la realización de esta revisión.

A Marie-Hélène Courtier-Turpin: por su colaboración y empeño en ofrecer su valiosa información, a través, de su artículo.

circumstances around the establishment of the correct chromosome number in man. *Hereditas* 2006;143:202-11.

9. Harper PS. The discovery of the human chromosome number in Lund, 1955-1956. *Hum Genet* 2006;119:226-32.

10. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Compte Rendu d'Acad Sci* 1959;248:1721-2.

11. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Chromosomic diagnosis of mongolism. *Arch Fr Pediatr* 1959;16:962-3.

12. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Mongolism; a chromosomal disease (trisomy). *Bull Acad Natl Med* 1959;143:256-65.

13. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281-9.

14. Courtier-Turpin MH. La découverte de la Trisomie 21. *La Revue du Patricien* 2005;55:1385-9.

15. Carter KC. Early conjectures that Down syndrome is caused by chromosomal nondisjunction. *Bull Hist Med* 2002;76:528-63.

16. Allen G. Aetiology of Down's syndrome inferred by Waardenburg in 1932. *Nature* 1974;250:436-7.

17. Gonzalo LM. El Beato Jose María Escrivá de Balaguer y la Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. *Rev Med Univ Navarra* 2002;46:5-10.

18. Hecht F. Jérôme Lejeune (1926-94): In Memoriam. *Am J Hum Genet* 1994;55:201-2.

19. Gautier M, Harper PS. Fiftieth anniversary of trisomy 21: returning to a discovery. *Hum Genet* 2009;126:317-24.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roubertoux PL, Kerdelhué B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet* 2006;36:346-54.

2. Down JHL. Observation on an ethnic classification of idiots. *London Hosp Rep* 1866;3:259-62.

3. Ward OC. John Langdon Down: the man and the message. *Down syndr Res Pract* 1999;6:19-24.

4. Allen G, Benda CE, Book JA, Carter CO, Ford CE, Chu E, et al. Mongolism. *Lancet* 1961;1:775.

5. Girirajan S. Parental-age effects in Down syndrome. *J Genet* 2009;88:1-7.

6. Patterson D, Costa A. Down syndrome and genetics a case of linked histories. *Nat Rev Genet* 2005;6:137-47.

7. Diamantopoulos AA, Rakatsanis KG, Diamantopoulos N. A Neolithic case of Down syndrome. *J Hist Neurosci* 1997;6:86-9.

8. Arnason U. 50 year after-examination of some