

<https://doi.org/10.18233/apm.v46i4.3213>

Síndrome de Down con cardiopatía congénita acianógena e hipertensión pulmonar grave, presentación de caso y revisión de la literatura

Down syndrome with acyanotic congenital heart disease and severe pulmonary hypertension: case report and literature review.

Pablo Javier Pedroza Díaz¹, Celso Tomás Corcuera Delgado¹, Carlos Alfonso Corona Villalobos², Karla Adney Flores Arizmendi³, Martha Esparza Jiménez Moran²

La trisomía 21 es denominada como la cromosomopatía más prevalente en el mundo¹; las características morfológicas de este padecimiento fueron descritas por primera vez en 1866 por el médico Inglés *John Langdon Haydon Down*² y 93 años después, el padre de la genética moderna *Jerôme Lejeune*, determinó que el síndrome era causado por una copia adicional del cromosoma 21³. Actualmente se conoce que la etiología recae en una alteración durante la primera división meiótica materna (no disyuntiva) en el 90% de los casos y solo en el 8%, se asocia a alteraciones meióticas en línea paterna.

En México al 2011 se reportó una incidencia de 4.9% y una prevalencia de 3.73 casos por cada 10,000 recién nacidos vivos con distribución mayor en el sexo masculino y mayor frecuencia asociada a la edad materna >45 años⁴. Esta condición genética tiene repercusión en todos los sistemas y órganos del cuerpo, lo que aumenta la predisposición a padecer diferentes tipos de enfermedades.

Las cardiopatías y las infecciones de vías respiratorias ocupan las principales causas de morbimortalidad en pacientes con trisomía 21 y son la principal causa de ingreso a una unidad de cuidados intensivos

¹Departamento de Patología

²Servicio de Cardiología

³Servicio de Clínica de Down
Instituto Nacional de Pediatría, CDMX,
México

Correspondencia

Pablo Javier Pedroza Díaz
dr.pedroza.diaz@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Pedroza Díaz PJ, Corcuera Delgado CT, Corona Villalobos CA, Flores Arizmendi KA, Jiménez Moran ME. Síndrome de Down con cardiopatía congénita acianógena e hipertensión pulmonar grave, presentación de caso y revisión de la literatura. Acta Pediatr Méx 2025; 46 (4): 424-429.

pediátricos, además, aumenta el tiempo de estancia intrahospitalaria tres veces más respecto a la población en general⁵. Los defectos del septo atrioventricular son los más frecuentes en pacientes con trisomía 21 y tienen una prevalencia del 50%⁶.

En México, al 2022, se reportó que las cardiopatías congénitas asociadas al síndrome de Down son más frecuentes en el sexo femenino hasta en el 54% de los casos, siendo las más prevalentes la persistencia del conducto arterioso (31%), comunicación interventricular (28%), canal auriculoventricular (20%) y la tetralogía de Fallot (4%)⁷, que puede estar asociadas con el desarrollo de hipertensión pulmonar. Cabe señalar, que la hipertensión pulmonar en síndrome de Down puede desarrollarse sin necesidad de cardiopatía congénita de base, se ha reportado que la incidencia oscila entre 1.2 a 5.2%⁸, además, se han descrito múltiples malformaciones del sistema respiratorio, como tráquea más pequeña y estrecha, anomalías en la ramificación bronquio-traqueal asociadas a neumonías recurrentes, también, suele haber un desarrollo incompleto a nivel pulmonar debido a una disminución en el número de células pulmonares, lo que se traduce como hipoplasia pulmonar con un menor número de alvéolos y con espacios aéreos agrandados con disminución del intercambio gaseoso⁹.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Lactante menor de cinco meses de edad, sexo femenino, procedente de una comunidad rural del estado de Veracruz, producto de la tercera gesta, obtenida por vía abdominal a las 38 semanas de gestación, con peso de 2,658 g y 49 cm de talla, la cual se egresó en conjunto con la madre a las 24 horas del evento obstétrico.

A los diecisiete días de vida extrauterina fue hospitalizada en segundo nivel por neumonía adquirida en la comunidad y dismorfias faciales,

por lo que se realizó traslado a nuestra institución donde se inició abordaje multidisciplinario para síndrome de Down. Fue valorado por el servicio de cardiología debido a soplo holosistólico grado II con irradiación horizontal, quien realizó ecocardiograma (**Figura 1**) que reportó hallazgos de septum interauricular con comunicación interauricular tipo *ostium secundum* de 2 x 3 mm y cortocircuito de izquierda a derecha, septum in-

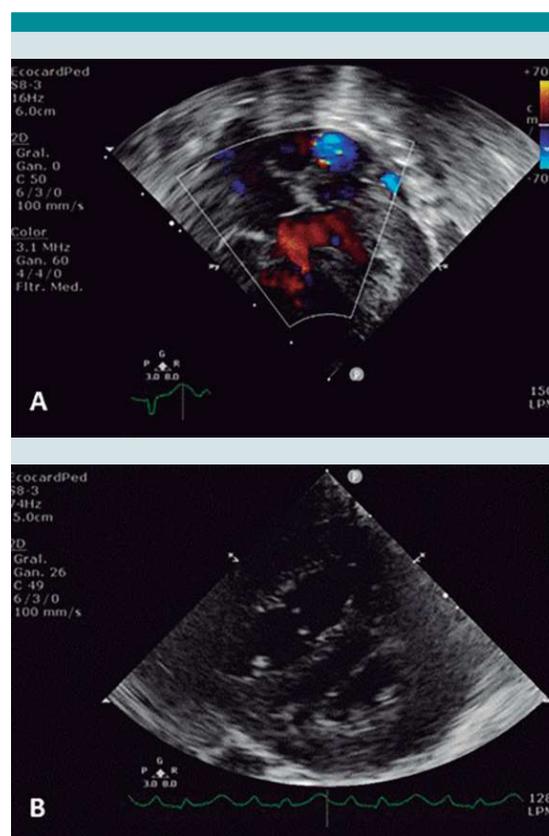


Figura 1. Ecocardiograma transtorácico. A. Vista subcostal en el que apreciamos el ventrículo izquierdo y su tracto de salida (aorta) y con apoyo de Doppler color observamos el corto circuito hacia el ventrículo derecho (color rojo) demostrando un flujo de izquierda a derecha. **B.** Vista paraesternal eje corto en el que se demuestra la dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho (superior y a la izquierda de la pantalla) con rectificación del septum interventricular lo que sugiere incremento de la presión comparable con la del ventrículo izquierdo.

terventricular con comunicación interventricular de 8.5 x 7.5 mm perimembranosa y cortocircuito de izquierda a derecha, además de hipertensión pulmonar al menos $\frac{3}{4}$ de la presión sistémica. Se egresó a los 37 días de estancia intrahospitalaria con manejo por consulta externa. El diagnóstico de síndrome de Down se confirmó por estudios de genética con cariotipo 47, XX + 21.

Reingresó a los dos meses de vida por fiebre, broncoespasmo e insuficiencia respiratoria que requirió manejo avanzado de la vía aérea. Durante la estancia intrahospitalaria, se mantuvo con intubación orotraqueal y posterior traqueostomía; se realizó gastrostomía tipo Stamm. Se complicó con neumonía asociada a ventilación mecánica y desarrolló sepsis de foco abdominal, asociado a perforación duodenal, absceso retroperitoneal, además de infección del catéter central, enfermedad fúngica invasiva que culminó con choque séptico y exacerbación de la hipertensión pulmonar. Mantuvo evolución hemodinámicamente inestable, desencadenó coagulación intravascular diseminada que condicionó hemorragia refractaria al tratamiento. Finalmente, presentó bradicardia sin pulsos centrales, se realizaron maniobras de reanimación cardiopulmonar sin respuesta, se solicitó autopsia médica con los siguientes diagnósticos de defunción: hipertensión pulmonar, malformación congénita de los tabiques cardíacos y síndrome de Down.

HALLAZGOS POSTMORTEM

El aspecto externo del cadáver mostró facies característica del síndrome de Down con pie equino varo derecho. Así mismo se corroboró la cardiopatía congénita representada (**Figura 2**) por: a) comunicación interauricular de tipo ostium secundum de 3 mm de diámetro; b) comunicación interventricular de tipo perimembranosa de 5 mm de diámetro y c) arteria subclavia derecha de trayecto aberrante y anillo retroesofágico.

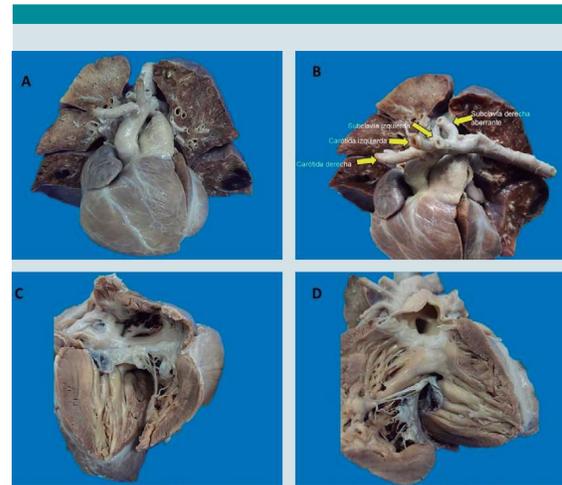


Figura 2. Bloque cardiopulmonar. A. Cardiomegalia global y dos infartos hemorrágicos en ambos lóbulos basales. B. Se exhibe el cayado de la aorta y sus ramas con arteria subclavia derecha de trayecto aberrante. C y D. Se exhibe la comunicación interauricular de tipo Ostium secundum y comunicación intraventricular perimembranosa respectivamente.

Otros cambios morfológicos que se observaron como parte del síndrome fueron los siguientes: el encéfalo mostró hipoplasia temporoparietal (primera circunvolución temporal y del opérculo) con prominencia del lóbulo insular (**Figura 3**); ambos riñones exhibieron enfermedad glomeruloquística subcapsular (**Figura 4**); también se observó depleción linfocítica acentuada generalizada con hipoplasia tímica. Al estudio histológico del bloque pulmonar se identificaron datos de hipertensión pulmonar grado cuatro de la clasificación de Heath-Edwards (**Figura 5**).

Además, se integró como enfermedad contribuyente, desnutrición grave con detención del crecimiento. Posteriormente desarrolló bronconeumonía aguda bilateral con bronquitis y bronquiolitis exudativa por *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Stenotrophomonas maltophilia* debido a absceso retroperitoneal por perforación intestinal secundaria a canalización con sonda de gastrostomía. La evolución clínica



Figura 3. El encéfalo con diámetro anteroposterior corto, opérculo abierto y giro temporal superior hipoplásico.

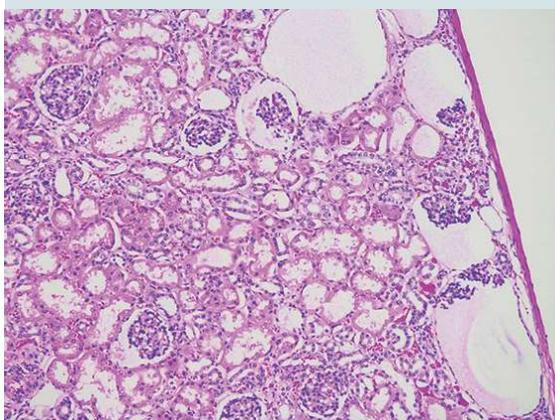


Figura 4. Panorámica que ilustra glomérulos quísticos subcapsulares e inmaduros.

fue fulminante, falleció de choque mixto (séptico e hipovolémico) y coagulación intravascular diseminada.

DISCUSIÓN

Etiológicamente, las cardiopatías congénitas son de origen multifactorial, las cuales se asocian

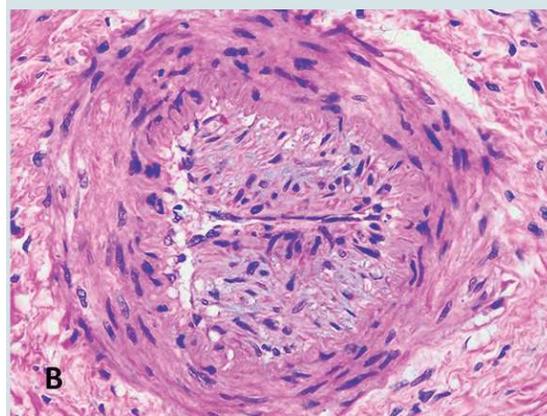
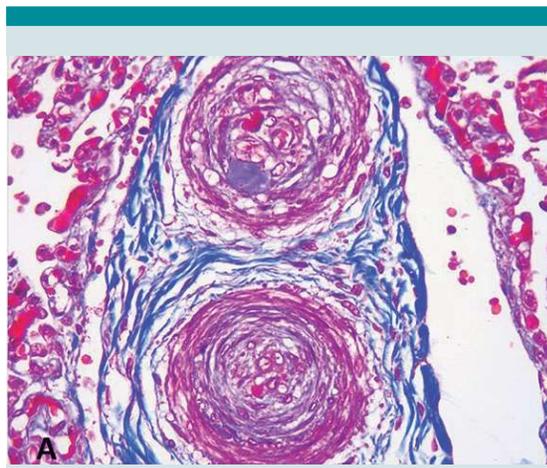


Figura 5. Arteriolas pulmonares teñidas con tricómico de Masson tomadas a 40x para ilustrar proliferación concéntrica miointimal con aspecto en capas de cebolla y reducción grave de las luces.

casi en un 30% con causas sindrómicas, de las cuales entre el 40-63% son atribuibles al síndrome de Down¹⁰, son de presentación variables y están totalmente relacionadas con la penetrancia del cromosoma 21¹¹, lo que indica la cascada de genes desencadenados y la severidad del cuadro.

En un estudio realizado por el Hospital Universitario de Ibn Rochd en niños con cardiopatías congénitas, describieron que el 6% de los pacientes tuvieron síndrome de Down y la alteración más habitual correspondió con defectos del septo atrioventricular con una edad media

de diagnóstico de 9 meses, de los cuales el 53% desarrollaron hipertensión pulmonar con una mortalidad del 14.1%¹².

Se conoce que los niños con trisomía 21 suelen desarrollar hipertensión pulmonar más rápido que los niños sin la enfermedad, sin embargo, la severidad de la enfermedad no tiene relación con el estatus genético¹³, lo que nos sugiere que la hipertensión pulmonar del paciente fue multifactorial, iniciada con un corto circuito inducido por ambos defectos septales en combinación con el síndrome de Down *per se* y agudizada con la tromboembolia pulmonar y el daño alveolar difuso, en contraste con lo reportado en la literatura, el desarrollo de la hipertensión pulmonar con o sin defecto septal es más frecuente durante la infancia en pacientes > 1 año¹⁴ y se ha relacionado con una mortalidad de 23-39.4%, sobre todo en pacientes con otras comorbilidades tales como, insuficiencia respiratoria, defectos cardíacos, falla orgánica y sepsis¹⁵.

Los pacientes con esta enfermedad tienen un riesgo aumentado de desarrollar neumonía durante el primer año de vida, lo cual está directamente asociado con alteración de la deglución y broncoaspiración que aumenta el riesgo de bronconeumonías de etiología bacteriana, que pueden sobreponerse a infecciones virales, sobre todo por virus sincitial respiratorio¹⁶, finalmente, hay alteración de la respuesta inmunológica innata y celular, lo que significa mayor susceptibilidad a infecciones aunado a mayor riesgo de complicación y desarrollo de sepsis¹⁷.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Down es una enfermedad compleja cuya premisa se basa en una alteración genética que afecta a todos los aparatos y sistemas del paciente. Nuestro paciente, tuvo un comportamiento poco habitual, ya que desarrolló hipertensión pulmonar severa

no asociada a la malformación septal, la cual estuvo agudizada por la patología pulmonar que desarrolló. El curso clínico muestra el desafío de manejo en pacientes con múltiples comorbilidades, predisposición genética y entorno hospitalario prolongado. En pacientes con síndrome de Down con evolución tórpida se debe realizar un abordaje multidisciplinario con énfasis en la detección de afecciones inmunológicas que pueda agravar las causas de ingreso.

El desenlace letal en esta paciente fue el resultado de una compleja interacción entre malformaciones congénitas, sepsis recurrente, ventilación prolongada, y falla multiorgánica.

REFERENCIAS

1. Sperling K, Scherb, H. & Neitzel, H. Population Monitoring of Trisomy 21: Problems and Approaches. 2023;16(6): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13039-023-00637-1>
2. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots 1866; London Hospital Reports. 3(1):259-62.
3. Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. CR Acad Sci. 1959; 248: 1721-2.
4. Sierra M, Navarrete E, Canún S, Aldelmo P, Valdés J. Prevalencia del Síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y muerte fetal durante el periodo 2008-2011, Bol Med Hosp Infant Mex. 2014; 71(5): 292-297. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2014.09.002> 1665-1146/
5. Hughes-McCormack L, McGowan R, Pell P, Mackay D, Henderson A, et al. "Birth incidence, deaths and hospitalisations of children and young people with Down syndrome, 1990-2015: birth cohort study." *BMJ. open* 2020; 10(4) e033770. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033770>
6. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. "Down syndrome: an insight of the disease". *Journal of Biomedical Science*. 2015; 22(41): 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12929-015-0138-y>
7. Arias R, Lupinta E, Calderón J, Cervantes J, García J, et al. Abordaje terapéutico de cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. *Arch Cardiol Mex*. 2023;93(3):294-299. <https://doi.org/10.24875/ACM.22000053>.
8. Bull M. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2344-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706537>
9. De Lausnay M. "Pulmonary complications in children with Down syndrome: A scoping review." *Paediatric respiratory reviews*. 2021; 40: 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2021.04.006>



10. Asim A, Agarwar S. Congenital heart defects among Down's syndrome cases: an updated review from basic research to an emerging diagnostics technology and genetic counselling. *J. Genet.* 2021; 100 (45): 1-12. <https://doi.org/10.1007/s12041-021-01296-0>
11. Antonarakis S. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat. Rev. Genet.* 2017; 18(3): 147-163. <https://doi.org/10.1038/nrg.2016.154>
12. Benhaourech S, Drighil A, Hammiri AE. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr.* 2016; 27(5): 287-290. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-019>
13. Hosokawa S, Rebecca R, Taku I, Nitsumori N, Shozaburo D. What Causes Pulmonary Arterial Hypertension in Down Syndrome With Congenital Heart Disease? *Circ J.* 2018; 82(6): 1347-4820. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0471>
14. Taksande A, Pujari D, Jameel PZ, Taksande B, Meshram R. Prevalence of pulmonary hypertension among children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Pediatr.* 2021; 10(6):177-191. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i6.177>
15. offre, C., Lesage, F., Bustarret, O., Hubert, P., and Qualha, M. Children with Down syndrome: Clinical course and mortality-associated factors in a French medical paediatric intensive care unit. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2016; 52: 595-599. <https://doi.org/10.1111/jpc.13214>
16. Santoro L, Chicoine B, Jasien J, Kim J, Stephens M, et al. Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: A scoping review of the literature. *Am J Med Genet Part A.* 2021; 185A: 286-299. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61924>
17. Illouz T, Biragyn A, Lulita M, Flores L, Dierssen M, et al. Immune Dysregulation and the Increased Risk of Complications and Mortality Following Respiratory Tract Infections in Adults With Down Syndrome. *Front. Immunol.* 2021; 12:1-20 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621440>
18. Santoro SL, Chicoine B, Jasien JM, et al. Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: A scoping review of the literature. *Am J Med Genet Part A.* 2021; 185A: 286-299. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61924>
19. Illouz T, Biragyn A, Lulita M, et al. Immune Dysregulation and the Increased Risk of Complications and Mortality Following Respiratory Tract Infections in Adults With Down Syndrome. *Front. Immunol.* 2021; 12:1-20 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621440>