

112414

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARIA DE SALUD

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**TITULO: ALTERACIONES MORFOLÓGICAS EN EL SÍNDROME
DE DOWN
ESTUDIO DE 45 CASOS DE AUTOPSIA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
NEUROPATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. MARÍA DEL ROCÍO ESTRADA HERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR: DR. JUAN E. OLVERA RABIELA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
GEB-7. S. D. DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

MÉXICO D.F. ENERO 2003

BIBLIOTECA CENTRAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

EDITOR
ARTURO ÁNGELES ÁNGELES

EDITORES ASOCIADOS
JULIÁN ARISTA NASR
RICARDO DRUT
ÓSCAR LARRAZA HERNÁNDEZ
CARLOS ORTIZ HIDALGO
ARTURO ROSAS URIBE

patología

Revista latinoamericana

México, D.F., 13 de enero de 2003

Dra. María del Rocío Estrada Hernández
Hospital General de México
Presente

Estimada Dra. Estrada:

Me permito comunicarle que su artículo *Alteraciones morfológicas en el síndrome de Down. Estudio de 45 casos de autopsia*, ha sido aceptado para su publicación en la Revista *Patología*. El artículo aparecerá en el 4º. Número (octubre-diciembre) de 2002 que empezará a distribuirse los próximos días.

Agradezco su interés en la Revista *Patología* y aprovecho la oportunidad para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

Dr. Arturo Angeles Angeles
Editor de la Revista Patología

Analizo a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e imagen
contenido de mi trabajo receptor.
NOMBRE: María del Rocío Estrada Hernández
FECHA: 07/03/03
FIRMA: [Firma]

ALTERACIONES MORFOLÓGICAS EN EL SÍNDROME DE DOWN

ESTUDIO DE 45 CASOS DE AUTOPSIA

María del Rocío Estrada Hernández, Marco A. Durán Padilla, Laura G. Chávez Macías, Juan E. Olvera Rabiela.

Unidad de Anatomía Patológica, Hospital General de México O.D. y Facultad de Medicina UNAM.

Correspondencia:

Dr. Marco A. Durán Padilla

Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México O.D.

Dr. Balmis 148 Col. Doctores, México, D.F. CP 06726

Email: marcoaduranpa@starmedia.com

Juan E. Olvera R.

**ALTERACIONES MORFOLOGICAS EN EL SINDROME DE DOWN
ESTUDIO DE 45 CASOS DE AUTOPSIA.**

RESUMEN

El síndrome de Down es el más común de los trastornos cromosómicos y está asociado a múltiples alteraciones morfológicas en diferentes órganos y sistemas. El propósito de este trabajo fué estudiar 45 casos de autopsia en un periodo de 21 años en la unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México. En 75% de los encéfalos revisados hubo alteraciones morfológicas típicas de este síndrome. Las características morfológicas en el sistema nervioso central y el fenotipo Down fueron las características más constantes encontradas y son acordes con lo publicado. Entre las cardiopatías congénitas la más común fué la persistencia del conducto arterioso seguido de la comunicación interventricular. En otros aparatos y sistemas hubo atresia duodenal, criptorquidia, agenesia de la falange media y catarata; la leucemia mielocítica aguda fué la neoplasia más frecuente; otras neoplasias no linfohematológicas que no han sido descritas previamente fueron: teratoma maduro retroperitoneal, un tumor germinal mixto mediastinal con componente de senos endodérmicos y teratoma maduro, así como un caso de adenocarcinoma de vesícula biliar.

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de Down, fenotipo Down, trastornos cromosómicos, alteraciones morfológicas

ABSTRACT

Down's syndrome is the most common chromosomal abnormality and is associated with multiple morphologic abnormalities in different organs and systems. The objective of this study was to evaluate 45 autopsy cases from a 21 year period, done at the Pathology Unit of the México City General Hospital. In 75% of the brains studied there existed morphologic abnormalities typical of this syndrome. The most frequently founded in these cases were morphologic findings characteristic in the Central Nervous System, and Down's phenotype, which agree with findings already published. The most common congenital cardiopathy was persistent ductus arteriosus followed by interventricular communication. In other systems we found duodenal atresia and cryptorchidia, agenesis of the mild finger and cataract; and the most frequent neoplasia was acute myelocytic leukemia; others neoplasms not reported previously were mediastinal and retroperitoneal teratoma, gallblader carcinoma.

INTRODUCCION

El síndrome de Down (SD) es el más común de los trastornos cromosómicos. Langdon Down hizo la primera descripción clínica en 1866; Waardenburg en 1932 sugirió la existencia de una anomalía cromosómica; en 1957 Lejeune y cols observaron la existencia de un cromosoma adicional en el código genético de estos pacientes. (1).

Aproximadamente uno de cada 800 niños nace con SD, la incidencia es más alta en hijos de mujeres de más 35 años de edad (35, 40 y 45 años – 1:270, 1:135, 1:50 respectivamente); mientras que en mujeres menores de 20 años la incidencia es de 1:1550 nacidos vivos. (2)

Las anormalidades cromosómicas provienen de los defectos de la meiosis materna y/o paterna, de la fertilización o de la primera división celular del cigoto responsables de la combinación de anormalidades que caracterizan a este síndrome, por lo tanto, alrededor del 95% de los pacientes presentan trisomía para el cromosoma 21, en un 4% se observa translocación robertsoniana (generalmente en los cromosomas 14 o 21) que no muestra relación con la edad materna como sí ocurre en el caso de trisomía . Alrededor del 1% tienen mosaicismo, en este caso el fenotipo puede ser menos evidente que el de la trisomía 21 típica (3,4).

El objetivo de este trabajo es estudiar las características clínico-patológicas y frecuencia de las malformaciones en el SD en la población del Hospital General de México.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los protocolos de autopsia en un periodo comprendido entre 1970 y 2001 del archivo de Anatomía Patológica del Hospital General de México. Fueron recopilados los casos con fenotipo Down, se dividieron las malformaciones por aparatos y sistemas, se anotaron las alteraciones morfológicas macro y microscópicas, se seleccionaron 45 casos con SD cuyos criterios morfológicos fueron entre otros: prominencia de la lengua (macroglosia), puente nasal deprimido y plano, cuello corto y ancho, fisura palpebral en forma de "almendra", pliegue en epicanto (Figura 1), clinodactilia, hueco ancho entre los dedos uno y dos de los pies, prolongación del pliegue transversal proximal palmar (Figura 2) y estatura corta. En el sistema nervioso: hipoplasia de la primera circunvolución temporal, angulación parieto-occipital, polos frontales aplanados (Figura 3), opérculo abierto, braquicefalia. Se anotaron las características de las malformaciones y enfermedades asociadas, así como el sexo, edad de los enfermos y de las madres. Se revisaron las laminillas de cada uno de los casos y las fotografías de las lesiones. Los resultados de los hallazgos posmortem fueron graficados así como tabulados y se compararon con lo informado en la literatura.

RESULTADOS.

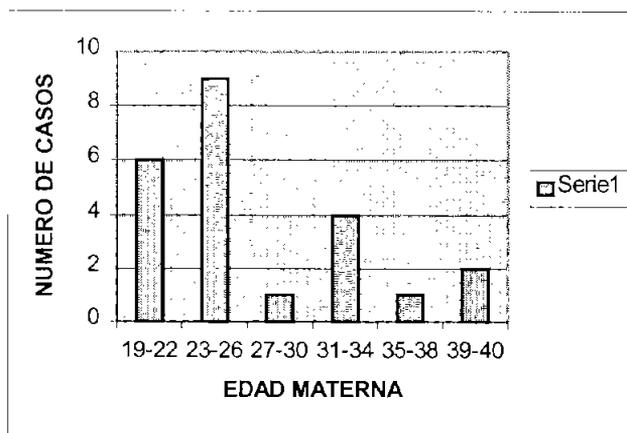
Se encontró un total de 45 casos en el periodo comprendido entre 1970 y el 2001; 24 fueron hombres (53%) y 21 fueron mujeres (47%). La relación por edad y sexo se expone en la tabla 1.

TABLA 1. Relación por edad y sexo de casos con Síndrome de Down

GRUPO DE EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Menor de 1 año	14	8	22
1 A 10 años.	3	5	8
11 A 20 años	1	2	3
21 A 30 años	4	3	7
31 A 40 años	1	1	2
41 A 50 años	1	2	3
	24	21	45

El mayor número de casos índice de SD fue mayor entre los 23 y 26 años de edad materna, lo que no concuerda con la literatura, en donde la mayor presentación de casos es en madres mayores de 35 años de edad. Gráfica 1.

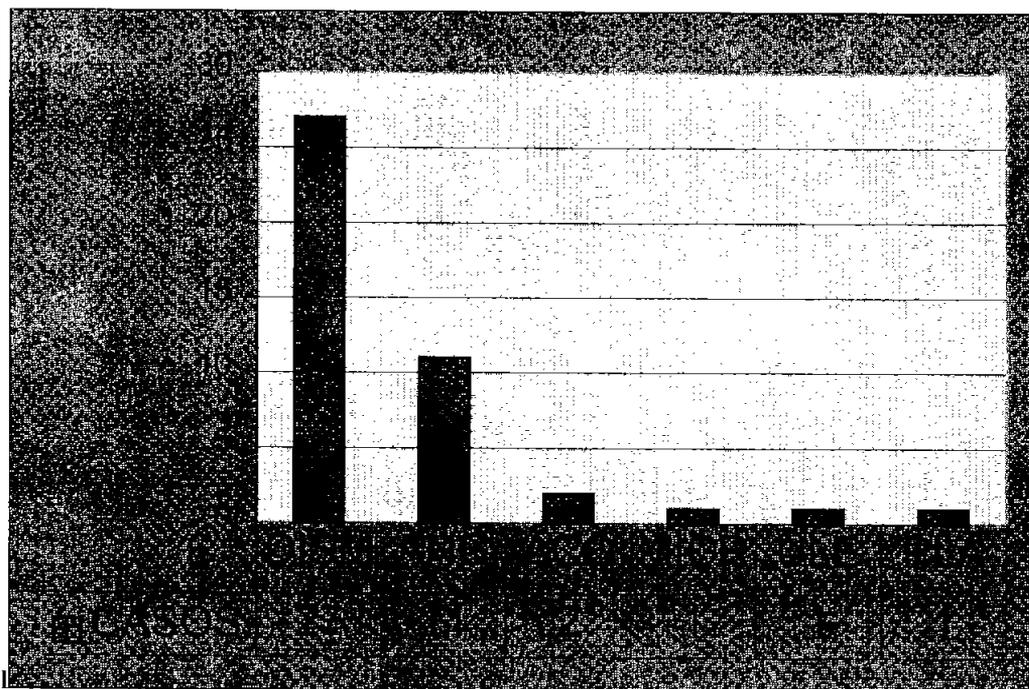
GRAFICA 1. Edad de las madres de los enfermos con Síndrome de Down



En relación con la edad de los enfermos, sólo 22 casos fueron menores de un año de edad, el promedio fué de 27.2 años \pm 6.4. Las semanas de gestación de los productos se obtuvieron en 9 casos que correspondieron a los fallecidos en la etapa neonatal con promedio de 36.4 semanas \pm 4.1.

En el sistema nervioso central se apreciaron malformaciones en 34 de los 45 encéfalos revisados (75%). La alteración más frecuente fué la disminución del volumen de la primera circunvolución temporal en 27 encéfalos y la segunda fué la angulación parieto-occipital en 11, otras alteraciones encontradas fueron: microgiria, ulegiria y placas neuríticas. (Gráfica 2)

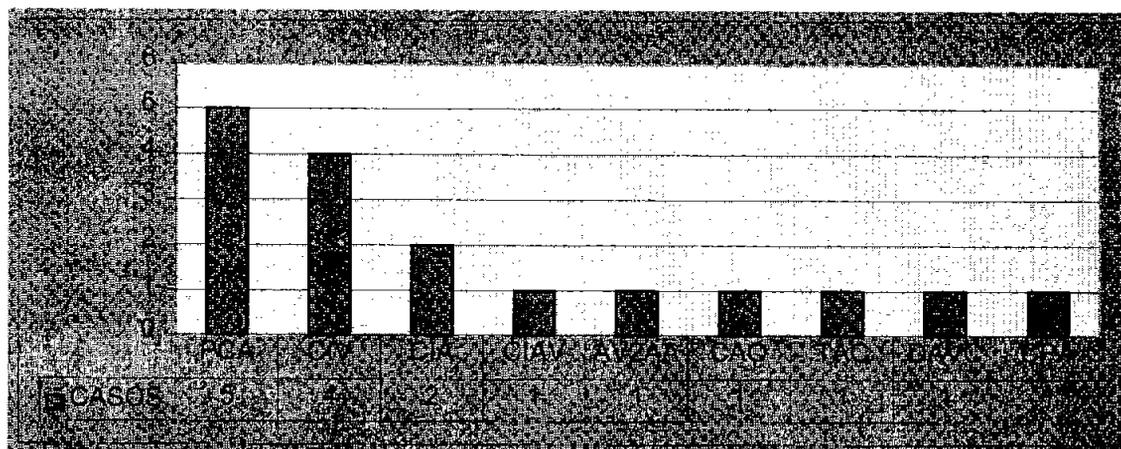
GRAFICA. 2. Frecuencia de malformaciones del sistema nervioso central



DISM= disminución de volumen de la primera circunvolución temporal; ANG= angulación parieto-occipital; ACO= acortamiento de lóbulos frontales; MICR= microcefalia; ULE= ulegiria; PLAC= placas neuríticas.

Las alteraciones cardíacas se encontraron en 17 casos (38%); las malformaciones más frecuentes fueron: la persistencia del conducto arterioso en 5 casos y la comunicación interventricular en 4 casos; otros defectos cardíacos fueron: comunicación interauricular e interventricular, anillo vascular tipo doble arco aórtico, cabalgamiento de la aorta, tronco arterioso común con salida común de la arteria pulmonar, canal aurículo-ventricular común y coartación preductal aórtica. Gráfica 3

GRAFICA 3 Frecuencia de malformaciones cardíacas en el Síndrome de Down



PCA= persistencia de conducto arterioso; CIV= comunicación interventricular; CIA= comunicación interauricular; CIAV=comunicación interauricular e interventricular; AV2AA= anillo vascular tipo doble arco aórtico; CAO= cabalgamiento de la aorta; TAC= tronco arterioso común con salida común de la arteria pulmonar; DAVC= canal aurículo-ventricular común; CPA= coartación preductal aórtica.

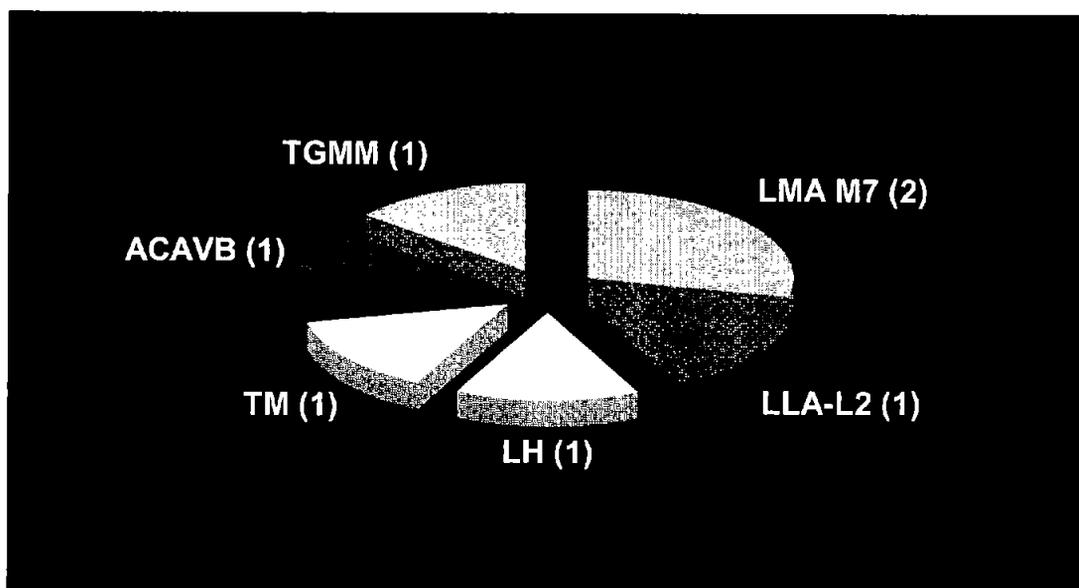
Las malformaciones encontradas en aparato digestivo fueron 6 (13%); en el sistema genitourinario 6 (13%); en el sistema músculo-esquelético 3 (7%). Además se informó un caso con catarata y un caso con paladar hendido. Ver tabla 2.

TABLA. 2 Malformaciones asociadas al Síndrome de Down.

CASOS #	(%)	<i>APARATO DIGESTIVO</i>
2	4	Estenosis duodenal
1	2	Atresia anal
1	2	Atresia esofágica tipo IV
1	2	Atresia duodenal
1	2	Onfalocele
		<i>SISTEMA GENITOURINARIO</i>
3	7	Criptorquidia
1	2	Atrofia testicular
1	2	Agnesia de genitales internos
1	2	Displasia renal multiquística
		<i>SISTEMA MUSCULO-ESQUELETICO</i>
1	2	Agnesia de la falange media
1	2	Pie equino-varo
1	2	Subluxación atlanto-axoidea
		<i>OTRAS</i>
1	2	Catarata bilateral
1	2	Paladar hendido

Hubo siete casos de SD con neoplasias asociadas (16%), las linfo-hematológicas fueron las más frecuentes (4 casos) y otras fueron: teratoma maduro retroperitoneal, adenocarcinoma de vesícula biliar, tumor germinal mixto mediastinal con componente de senos endodérmicos y teratoma maduro. .

GRAFICA 4. Neoplasias asociadas al Síndrome de Down



LMA M7= leucemia mielocítica aguda tipo M7; LLA-L2= leucemia linfocítica aguda tipo L2; LH= Linfoma de Hodgkin; TM= teratoma maduro retroperitoneal; ACAVB= adenocarcinoma de vesícula biliar; TGMM= tumor germinal mixto mediastinal con componente de senos endodérmicos y teratoma maduro. Entre paréntesis aparece el número de casos.

DISCUSION.

El SD es el síndrome genético más relevante por su frecuencia y por la constelación de malformaciones asociadas (5) . El diagnóstico prenatal se hace por medio de métodos bioquímicos y de imagen (6,7,8). El diagnóstico del SD es fundamentalmente clínico y se confirma por cariotipo.

Se analizó un total de 45 autopsias con fenotipo Down, en donde no hubo predominio de frecuencia del síndrome de Down en relación al sexo, sin embargo la mayor cantidad de casos se observó en el grupo de niños menores de un año. En 23 casos se conoció la edad materna cuyo promedio fué de 27 años \pm 6 de edad, lo cual ocurre más comúnmente en casos de traslocación robertsoniana, en donde la edad materna no está en relación con la aparición del síndrome, se informa en la literatura que la máxima incidencia de productos con SD ocurre en madres que tienen más de 30 años de edad y menos de 20 años de edad (1,3). En nueve casos la edad gestacional fué en prematuros de 36.4 semanas \pm 4.1.

En el encéfalo se encontró la mayor frecuencia de malformaciones (75% de los casos) que explica la alta incidencia de anomalías funcionales y anatómicas informadas (9,10,11,12,13,14,15,16). Las anormalidades más frecuentes en este estudio fueron la disminución del volumen de la primera circunvolución temporal, angulación parieto-occipital y acortamiento de los polos frontales, otras alteraciones informadas con menos frecuencia son: braquicefalia, disminución del hipocampo, disminución del tamaño del cerebelo, ventriculomegalia, hipoplasia del lóbulo temporal y frontal (10,11,17,18,19). Los cambios histológicos semejantes a la enfermedad de Alzheimer tales como las placas seniles, las marañas neurofibrilares y la amiloidosis cerebral se han informado en la literatura con una alta incidencia en SD (9,12,13,14,15,19,20,21,22). Las placas seniles y ovillos neurofibrilares pueden ser encontrados en encéfalos de adolescentes y adultos jóvenes y la degeneración gránulo-vacuolar en neuronas de enfermos con más de 30 años (23). Se ha sospechado que el gen que codifica para el precursor de la proteína beta-amiloide (asociada a los cambios histológicos en Alzheimer) podría encontrarse en el brazo corto del cromosoma 21 (12,14,24). En este estudio sólo se encontraron placas neuríticas en un hombre de 43 años, en 40 casos no hubo alteraciones microscópicas en el encéfalo ya que su edad no superó los 30 años, en los 4 casos restantes (que corresponden a enfermos

mayores de 30 años de edad) no se encontraron cambios histológicos semejantes a la enfermedad de Alzheimer.

Las alteraciones cardíacas se encontraron en 17 casos (37%); esta cifra concuerda con lo informado en la literatura en donde la frecuencia oscila entre el 16 y 60% de los casos. (5,6,7). La principal malformación encontrada fué la persistencia del conducto arterioso y le siguió en frecuencia la comunicación interventricular, que no corresponde a lo informado en la literatura en donde el defecto del canal atrioventricular ocupa el 60% de las alteraciones, seguido de defecto del septum ventricular (32%) y la tetralogía de Fallot (6%) (5,6); ésto probablemente se puede deber a la expresión variable del síndrome. La persistencia del conducto arterioso no se encuentra como causa frecuente de malformación congénita lo que podría estar en relación con diferencias entre nuestra población y la población mundial. Alizad sugirió que la gravedad de las alteraciones morfológicas cardiovasculares se encuentra asociada a la región q22 triplicada, que se agrega a la región distal del cromosoma 21 (7).

En el aparato digestivo las malformaciones ocuparon el 13%, de éstas la estenosis duodenal fue la más frecuente. Cooley en una revisión publicada en 1991 considera a la atresia esofágica como la principal malformación asociada al SD (25). En el aparato genitourinario las malformaciones constituyeron el 13% y la alteración más común fué la criptorquidia. Catalano citó a las complicaciones oftalmológicas hasta en un 5%(26); las cataratas congénitas o adquiridas constituyen la principal alteración informada en la literatura y que coincide con nuestro estudio (5,25). En el sistema músculo-esquelético se encontró un caso de pie equinovaro y otro con agenesia de falange media de ambas manos y un caso de subluxación atlanto-axoidea. El síndrome de Down se encuentra asociado a alteraciones en los ligamentos con alta incidencia de inestabilidad articular principalmente inestabilidad occipito-cervical (27) e inestabilidad atlanto-axoidea. (28); las alteraciones en los pies y caderas son relativamente frecuentes (5).

Las neoplasias estuvieron asociadas en el 17% con predominio de las de tipo linfo-hematológico en que la leucemia mielocítica aguda fue la más frecuente. Lewis encontró una mayor incidencia de leucemia mielocítica aguda y la trisomía 21 (29). Kojima enfatizó la asociación de leucemias agudas, el síndrome mielodisplásico y el síndrome de Down.(30); Karandikar y cols realizaron un análisis inmunofenotípico de

leucemia mieloide aguda y otros trastornos mieloproliferativos relacionados con éste síndrome (31,32).

En esta revisión se encontraron otras neoplasias asociadas como: teratoma maduro retroperitoneal, adenocarcinoma de vesícula biliar y tumor germinal mixto mediastinal con componente de senos endodérmicos y teratoma maduro, que son tumores excepcionales asociados al síndrome de Down ya que no han sido descritos previamente en la literatura mundial.

Por otro lado, es importante enfatizar que han sido descritas otras neoplasias sistémicas que no fueron encontradas en este estudio: como el descrito por Satge y cols, quienes describen que en la población con síndrome de Down, los tumores sólidos son raros comparados con las leucemias. Se realizó un estudio de mujeres que murieron por carcinoma de mama en la población francesa, de todos los casos sólo 5 tuvieron el Síndrome de Down. Bocker y Merrick reportaron los 2 primeros casos de Síndrome de Down y carcinoma gástrico, en un periodo comprendido entre 1948 y 1995 (34). En cuanto a los tumores germinales se han descrito un seminoma testicular (35) y un disgerminoma ovárico (36), sin embargo, no hay informes de teratoma retroperitoneales y del mediastino.

Hastle en Dinamarca, enfatizó que existe aumento en el riesgo de desarrollar retinoblastoma y tumor de células germinales en pacientes con SD, por la mayor susceptibilidad de apoptosis antes de la transformación maligna, esta hipótesis puede explicar el riesgo disminuido para que los pacientes con SD presenten tumores sólidos y carcinomas primarios (37); por otro lado, Satge hizo una revisión de la literatura en donde encontró 14 casos de retinoblastoma asociado a SD y refiere que ambas entidades probablemente constituyan una asociación no fortuita (38).

Existen otras entidades neoplásicas intracraneanas de estirpe glial, como un caso informado de astrocitoma difuso grado 2 en un hombre de 19 años, en donde se relata que los tumores del sistema nerviosa central están raramente asociados al SD (39); también hubo un caso de ependimoma fetal encontrado incidentalmente en una autopsia en un feto masculino de 19 semanas de gestación (40). Otro fué un caso de neuroblastoma descrito por Koyama (41) y otros dos casos de germinomas intracraneanos (42 y 43); así como de un paciente con papiloma de plexos coroides (44). Estas observaciones del desarrollo de neoplasias y síndrome de Down puede ser parcialmente explicado por la sobreexpresión de los genes ligados al cromosoma 21, que juegan un papel importante en el crecimiento y diferenciación celular (33,37).

Este estudio postmortem proporciona datos morfológicos útiles y un mayor conocimiento del espectro de las malformaciones y neoplasias asociadas al SD. Se concluye que de todas las alteraciones morfológicas en diferentes aparatos y sistemas en los casos estudiados, las del sistema nervioso central y el fenotipo fueron los hallazgos más constantes, así como la importancia de haber encontrado tres neoplasias asociadas al SD, que no han sido descritas previamente en la literatura mundial.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Thompson MW. *Genética en medicina de Thompson & Thompson*; España. 4a Ed. Ed Masson, 1996, pp 6, 78, 112, 191, 208-213, 209-212.
- 2) Barness EG. *Potter's pathology of the fetus and infant, USA*. 3ra ed, Ed Mosby, 1995, pp 21, 47, 75, 188-, 189, 191, 193, 392-395, 960, 961, 967, 968, 970, 1002, 1168.
- 3) Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Patología estructural y funcional de Robbins*. Vol 1, España. 5ta ed., Ed Interamericana, 2000, pp 181-183, 1408.
- 4) Antonarakis SE and the Down Syndrome collaborative group. Parental origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms. *N Engl J Med* 1991. 28:872-876.
- 5) Saenz R. Primary care of infants and young children with Down syndrome. *Am Fam Physician* 1999; 59;2: 381-396.
- 6) Allan LD. Fetus-placenta-newborn: atrioventricular septal defect in the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 1250-3.
- 7) Alizad A. Echocardiographic features of genetic disease part 6: complex cardiovascular defects. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000; 13;6: 637-46.
- 8) Deren O, Mahoney MJ, Copel JA, Bahado-Singh RO. Subtle ultrasonographic anomalies: Do they improve the Down syndrome detection rate?. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 178: 441-445.
- 9) Ikeda SI, Yanagisawa N, Allsop D, Glenner GG. Early senile plaques in Alzheimer's disease demonstrated by histochemistry, immunocytochemistry and electron microscopy. *Human Pathol* 1990; 21:12; 1221-1226.
- 10) Kesslak JP, Nagata SF, Lott I, Nalcioglu O. Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes in the brains of individuals with Down's syndrome. *Neurology*. 1994;44: 1039-1045.
- 11) Raz N, Torres IJ, Briggs SD, ET AL. Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology* 1995;45: 356-366.
- 12) Younkin SG. Evidence that A β 42 is the real culprit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 37;3: 287-289.

- 13) Schmidt ML, Robinson KA, Lee VM, Trojanowski JQ. Chemical and immunological heterogeneity of fibrillar amyloid in plaques of Alzheimer's disease and Down's syndrome brains revealed by confocal microscopy. *Am J Pathol* 1995; 147;2: 503-515.
- 14) Hof PA, Bouras C, Perl DP, Sparks DL, Mehta N, Morrison JH. Age-related distribution of neuropathologic changes in the cerebral cortex of patients with Down's syndrome. *Arch Neurol* 1995; 52: 379-391.
- 15) Hyman BT, West HL, Rebeck GW, Lai F, Mann DM. Neuropathological changes in Down's syndrome hippocampal formation: effect of age and apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 1995; 52: 373-378.
- 16) Pinter JD, Brown WE, Eliez JE, Schmitt GT, Capone and Reiss AL. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down's syndrome: A high-resolution MRI study *Neurology* 2001; 56;7: 972-974.
- 17) Okazaki H. Fundamentals of neuropathology, Morphologic Basis of Neurologic disorders, 2a ed, Ed IKAKU-SHOIN Medical publishers, 1989, pp 294.
- 18) Olson MI, Shaw C. Presenile dementia and Alzheimer's disease in mongolism. *Brain* 1969; 92: 147-156.
- 19) Peter C, Burguer and Vogel FS. The development of the pathologic changes of Alzheimer's disease and senile dementia in patients with Down's syndrome. *Am J Pathol.* 1973; 73: 457-476.
- 20) Wisniewski KE, Dalton AJ. Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Neurology* 1985; 35:957-960.
- 21) Yamaguchi H, Hirai S, Morimatsu M, Shoji M, Ihara Y. A variety of cerebral amyloid deposits in the brains of the Alzheimer's-type dementia demonstrated by beta protein immunostaining. *Acta Neuropathol* 1989; 77: 535-541.
- 22) Rumble B, Retallack R. Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1989; 320: 1446-1452.
- 23) Duckett S. *Pediatric neuropathology, USA*, Ed. Williams & Wilkins, 1998, pp. 30,36,47-51,323.

- 24) Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM, Fisher EM, West RB, Barber PC. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1998; 43: 380-383.
- 25) Cooley WC, Graham JM Jr. Down síndrome- an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1991; 30: 233-53.
- 26) Catalano RA, Simon JW. Optic disk elevation in Down's syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1990; 110: 28-32.
- 27) Herman MJ, Pizzutillo PD. Disorders of the pediatric and adolescent spine: Cervical espinal disorders in children. 1999; 30;3: 457-66.
- 28) Pueschel SM, Scola FH. Atlantoaxial instability in individuals with Down Syndrome : epidemiologic, radiographic, and clinical studies. *Pediatrics* 1987; 80: 555-60.
- 29) Lewis DS. Association between megakaryoblastic leukemia and Down syndrome. *Lancet* 1981; 2:695-7.
- 30) Kojima S; Matsuyama T; ET AL. Down's syndrome and acute leukemia in children. *Blood* 1990. 76:11; 2348-2553
- 31) Karandikar NJ, Aquino DB, Mckenna RW, Kroft SH. Transient myeloproliferative disorder and acute myeloid leukemia in Down Syndrome. An immunopenotypic analysis. *Am J Clin Pathol* 2001 Aug; 116 (2): 204-10
- 32) Holt SE, Brown EJ, Zi.pursky A. Telomerase and the benign and malignant megakaryoblastic leukemia of Down Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002, Jan; 24 (1): 14-7.
- 33) Satge D, Sasco AJ, Pujol H, Rethore MO. Breast cancer in woman with trisomy 21. *Bull Acad Natl Med* 2001, 185; (7): 1239-52.
- 34) Bocker LK, Merrick J. Cancer incidence in persons with Down syndrome in Israel. *Down's syndr Res Pract* 2002, Mar; 8 (1): 31-6.
- 35) Roberge D, Souhami L, Laplante M. Testicular seminoma and Down syndrome. *Can J Urol* 2001 Feb; 8 (1): 1203-6.
- 36) Smucker JD, Roth Lm, Sutton GP, Hurteau JA. Trisomy 21 associated with ovarian dysgerminoma. *Gynecol Oncol* 1999 Sep; 74 (3): 512-4.

- 37) Hasle H (Dinamarca). Pattern of malignant disorders in individuals with Down syndrome. *Lancet Oncol* 2001 Jul; 2 (7): 429-36.
- 38) Satge D, Gembara P, Sasco AJ, Francannet C, Desjardins L, Vekemans M, Demeocq F. An infant with Down syndrome and retinoblastoma. A possible non-fortuitous association. *Ophthalmic Genet* 2001 Jun; 22 (2): 117-23.
- 39) Satge D, Monteil P, sasco AJ, Vital A, Ohgaki H, geneix A, Malet P, Vekemans M, Rethore MO. Aspects of intracranial and spinal tumors in patients with Down syndrome and report of a rapidly progressing Grade 2 astrocytoma. *Cancer* 2001 Apr 15; 91 (8): 1458-66.
- 40) Rickert CH, Gocke H, Paulus W. Fetal ependymoma associated with Down syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 2002, Jan; 103 (1): 78-81.
- 41) Koyama T, Kanadani T, Tanaka M, Nakahara S, Yamadori I. A case of Down's syndrome associated with progressive extradural neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 1999 Jul; 15 (5-6): 373-5.
- 42) Matsumura M, Kurimoto M, Endo S, Fukuda O, Takaku A. Intracranial germinoma associated with Down syndrome. Report of 2 cases. *Pediatr Neurosurg* 1998 Oct; 29 (4): 199-202.
- 43) Chick K, Li C, Shing MM, Leung T, Yuen PM. Intracranial germ cell tumors in children with and without Down syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999 Mar-Apr; 21 (2): 149-51.
- 44) Hori A, Walter GF, Haas J and Becker H. Down syndrome complicated by brain tumors: case report and review of the literature. *Brain and development* 1992; 14: 396-400.