

11226  
2ej  
67



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

SINDROME DE DOWN  
Y MOSAICISMO PARENTERAL

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA

*Dra. María Antonia Guadalupe Cerón Bonilla*



PUEBLA, PUE.

DIEMBRE 1984





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.

# I N D I C E

	Página
INTRODUCCION .....	1
ASPECTOS GENETICOS DEL S. DOWN .....	3
TRISOMIA POR TRASLOCACION .....	5
TIPOS Y FRECUENCIA DE TRISOMIA 21 .....	6
ANATOMIA PATOLOGICA .....	6
ALTERACIONES DE LOS NIÑOS CON S. DOWN .....	9
ETIOLOGIA DEL S. DOWN .....	11
FRECUENCIA DEL S. DOWN .....	11
MATERIAL Y METODOS .....	12
RESULTADOS .....	14
COMETARIO .....	16

SINDROME DE DOWN  
TRISOMIA 21  
Y MOSAICISMO PARENTAL

INTRODUCCION

Squirol en 1838 describió por primera vez las manifestaciones mentales de éste síndrome. En 1846; Seguin reflejó las características de éste cuadro clínico, describiendo la "diátesis furfurácea" en el cual incluye los aspectos cutaneomucosos, así como la predisposición a las infecciones pulmonares y de la piel.

En 1866 el Dr. John Langdon Down describió el cuadro clínico de éste síndrome, y para él representaba una etapa regresiva a un estado primario del hombre, semejante a la raza mongoloide. La primera comunicación médica sobre el S. Down - fué efectuada en el congreso de Edimburgo en 1875 en ella John Frazer y Arthur Mitchel llámáron la atención sobre la corta vida de estos pacientes y su marcada tendencia a la branquicefalia.

Otros investigadores aportaron observaciones acerca del cuadro clínico; Robert Jones describió los rasgos típicos de la boca y mandíbula (1890), Charles A. Oliver los ojos - - (1890) y Tel Ford Smith las manos (1896). En 1866 E. Shuttleworth fué uno de los primeros en sugerir la existencia de un

defecto congénito e introdujo el término de "niño incompleto" había advertido que muchos pacientes eran los últimos hijos de una familia numerosa o de madres en la proximidad de la menopausia. Llegó a la conclusión de que el trastorno obedecía a una disminución en la potencia reproductiva.

En 1956 Tjio y Levane establecieron que el número normal de cromosomas en el hombre es de 46. En 1959 Lejeune fué el primero en observar que los pacientes con S. Down a los que se les ha efectuado estudio cromosómico han sido reportados con un cromosoma de más y parece correcto aceptar que el S. Down morfológica y bioquímicamente resulta de un defecto de la dosis genética.

## ASPECTOS GENETICOS DEL S. DOWN

El mongolismo fué la primera afección en el hombre demostrada por una aberración cromosómica por Lejeune, Gautier y Turpin (1959). Ya en 1932 Wandenburg había expresado una hipótesis similar. En 1960 Lejeune informó sobre 17 niños mongólicos en los cuales las células obtenidas de cultivo de fibroblastos contenían sin excepción 47 cromosomas con uno supernumerario, (No. 21 según la clasificación de Denever).

Barnicot, Ellis y Penrose (1963) consideran que en el mongolismo el cromosoma supernumerario es el autosome más pequeño, la homogenicidad morfológica y funcional del mongolismo hablan en favor del hecho de que siempre participe el mismo cromosoma.

Si se clasifican a los trisomías por su cariotipo se observa que aproximadamente el 95% son trisomías regulares donde el cromosoma 21 extra se encuentra libre y el resto son mosaicos, o trisomías por traslocación.

El mecanismo que produce un huevo fertilizado con un cromosoma extra es el de no disyunción que ocurre durante la gametogénesis (división meiótica que da origen a un gameto; ovulo o espermatozoide). En realidad hasta la fecha no se ha podido demostrar objetivamente en todos los casos que el cromosoma extra del niño trisómico sea del padre o de la madre pero por la relación que existe con la edad materna y el mecanismo

de la meiosis femenina se ha aceptado que la no disyunción se lleve a cabo principalmente en la mujer sin embargo en los casos que ha sido posible estudiar se ha observado que hasta un 20% de las no disyunciones ocurre en el padre y no tiene relación con la edad del mismo.

Lejeune propone que si la fecundación ocurre tempranamente antes de que los mecanismos enzimáticos estén listos, la separación de las centrómeras puede fallar y producir una no disyunción mecánica por el cual ambos cromosomas del par -- emigran hacia el mismo polo celular (9). Otro posible mecanismo para producir una trisomía ocurre si la fecundación se retrasa, el mecanismo meiotico no estimulado en su debido momento, podría bloquearse, no progresar la distribución correcta de los cromosomas y producirse una trisomía es decir un cigoto con 47 cromosomas (11).

En resumen la trisomía regular se produce por la no disyunción del par 21 durante la ovogénesis y éste fenómeno -- ocurre con más frecuencia a edades maternas avanzadas y se considera que el riesgo aumenta 4 veces por cada 5 años más de la madre (18). En los casos de madres jóvenes se ha hablado de genes "pegajosos" (stikygenes) que favorece la no disyunción, o de una asincronía en la cronología de la meiosis con respecto a sus estímulos desencadenantes (2).

MOSAICISMO.- El mecanismo de la disyunción que se realiza durante la meiosis, también puede ocurrir en el curso

de una mitosis después de la formación de un cigoto normal de 46 cromosomas. La no disyunción postcigótica del cromosoma 21 produce una célula de 47 cromosomas trisomía 21 y una monosómica de 45. La célula trisómica sigue dividiéndose y forma una población de células trisómicas similares y las monosómicas -- que no son viables mueren sin reproducirse, por otro lado las células normales forman una población normal. El resultado es un producto con 2 poblaciones de células; normales y trisómicas es decir un mosaico celular, el cuadro fenotípico es variable según sea la proporción de células normales y células trisómicas desde un S. Down completo hasta un individuo muy acercado a lo normal.

#### TRISOMIA POR TRASLOCACION

Ocurre por fusión céntrica entre 2 cromosomas acrocéntricos de los grupos D o G en los cuales la mayor parte de los brazos largos de un cromosoma acrocéntrico se trasloca a los brazos cortos de otro acrocéntrico. El producto de la -- traslocación que contiene una pequeña parte de los brazos largos de uno y de los brazos cortos del otro es pequeño y generalmente se pierde. Si el gameto recibe 2 cromosomas normales y es fecundado el producto será fenotípica y fenotípicamente normal. Si recibe el cromosoma traslocado su fecundación producirá un individuo genotípicamente portador de una traslocación balanceada fenotípicamente normal, si el gameto fecundado contiene el cromosoma traslocado más el homólogo 21 el producto -



de la fecundación será trisómico 21, si el accidente ocurre -- durante la meiosis se dice que la traslocación es de "NOVO" y el cariotipo de los padres revela que uno de ellos es portador de la traslocación balanceada.

#### TIPOS Y FRECUENCIA DE TRISOMIA 21

TRISOMIA 21 COMPLETA.....	94.3%
MOSAICISMO CON UNA 2a. LINEA NORMAL.....	2.4%
TRISOMIA POR TRASLOCACION.....	3.3%

#### ANATOMIA PATOLOGICA

Los cerebros de los pacientes con S. Down es los -- primeros meses de vida son algo más pesados que los de los niños normales, debido al edema por retención de líquidos. Después de los 2 años van perdiendo peso proporcionalmente en relación a los cerebros normales de la misma edad. La consistencia es mucho más blanda, gelatinosa y de color más claro que -- el usual.

La forma y configuración de las cisuras es anormal y vista por arriba presenta forma de pera, lateralmente se observa hipoplasia del lobulo frontal, los lobulos temporales y occipitales se ven comprimidos, y las cisuras distorcionadas. Banda estudiando comparativamente las cisuras de los cerebros

de personas con S. Down y de personas normales demostró que en el mongolismo existen menos cisuras y que muchas de ellas - fallan en su desarrollo (5). De este proceso resulta que las células corticales no quedan en contacto con la capa superficial carece de adecuada nutrición de los vasos sanguíneos, subpiales y es de suponerse que no funcionan adecuadamente. En general la región de los lobulillos frontales es la menos desarrollada y diferenciada. La mielinización de las fibras blancas del SNC que es signo de maduración del mismo también se encuentran retardadas, más notables en lobulillos frontales parietales y temporales.

Las células nerviosas son menos diferenciadas y tienen escasas dendritas después de los 6 meses de edad muestran evidencia de degeneración, edema, vacuolización y hasta degeneración de ciertas capas corticales, algunos de estos cambios -- pueden ser secundarios a las anomalías circulatorias que frecuentemente acompañan al síndrome. El cerebelo es pequeño debido a la detención en su desarrollo en cierta etapa fetal, -- con diferenciación anormal de la capa de células de Purkinje, en la folia y falta de mielinización, lo cual puede explicar -- la hipotonía característica. La médula espinal presenta dismorfismo frecuente y su configuración y diferenciación permanecen con ciertas áreas de tipo fetal como en el núcleo de Clark el ependimo está presente y con gliosis a su alrededor.

En un estudio realizado en Belgica, Haberland (16) encontró que los enfermos con S. Down estan predispuestos a enfermedades metabolicas y bioquimicamente que los conducen a -- presentar placas seniles y angiopatias amiloides muy semejan--tes a los que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer.

## ALTERACIONES DE LOS NIÑOS CON S. DOWN

LOCALIZACION	MAS FRECUENTES DEL 50%	MENOS FRECUENTES DEL 50%
GENERAL	HIPOTOMIA-IDIOCIA	
SNC	DEF. MENTAL I.Q. 25-50	CONVULSIONES
CRANEO	OCCIPUCIO RELATIVAMENTE PLANO.	
OJOS	VISTA HACIA ARRIBA FISURAS PALPEBRALES EPICANTO, IRIS MOTEADO -- (MANCHAS DE BRUSHFIELD PESTAÑAS ESCASAS CORTAS	CATARATA ESTRABISMO NISTAGMUS
OREJAS	PEQUEÑAS, SOBREPASANDO EL HELIX SUPERIOR.	IMPLANTACION BAJA
NARIZ	PUENTE NASAL CAIDO -- NARIZ PEQUEÑA.	
BOCA	HIPOPLASIA DE MAXILAR Y PALADAR ESTRECHO LENGUA PROTRUYENTE Y FISURADA.	
CUELLO	AMPLIO, CORTO EN APARIENCIA.	
MANOS	Y DEDOS CORTOS, CLINDACTILIA DE 5º. PLIEGUE DE SIMIO, TRIRADIO T EN POSICION t"11 ANGULO ATD MAYOR A 56º.	
PIES	SEPARACION PLANTAR DEL 1º y 2º ORTEJO	DERMATOGLIFOS CON BUCLE-T.
TORAX		EN TONEL O DE PICHON
ABDOMEN	DIATASIS DE RECTOS	HERNIA UMBILICAL
GENITALES	PENE PEQUEÑO	CRIPTORQUIDEA
CARDIACOS		COMUNICACION ATRIOVENTRICULAR DEFECTO SEPTAL, TETRALOGIA DE FALLOT.
INTESTINO		ATRESIA DUODENAL, FISTULA BRAQUIESOFAGICA.

## SINDROME DE DOWN

CUADRO 1 FRECUENCIA

AUTORES	REGION	FRECUENCIA
JENKIS 1933	CHICAGO	1:636
MALPAS 1937	LIVERPOOL	1:776
CARTHER y MACKARTHY 1951	LONDRES	1:666
OSTER 1953	NUEVA ZEL.	1:765
COLLMAN y STOLLER 1961	AUSTRALIA	1:688
SCHULL y NELL 1962	HIROSHIMA y NAGASHAKI	1:785
WAGNER 1962	HONOLULU	1:578
JAWARKA 1962	POLO니아	1:575
CORTES 1984	HGZ PUEBLA	1:1200

Fuente: Dr. Cortés Chavez Dpto. de Genética HGZ IMSS Puebla.

## EIOLOGIA DEL S. DOWN

Producido por una falta en la disyunción adecuada durante la meiosis la dependencia del mongolismo de la edad materna indica que la mayoría de los casos se debe a una no disyunción en la ovogénesis, puesto que la meiosis se inicia antes del nacimiento, deteniéndose y progresando solamente en el tiempo de la pubertad y hasta la menopausia.

Quizá la no disyunción intervenga una separación de pares de cromosomas homólogos unidos antes del nacimiento por la formación de quiasma y es más frecuente a medida que avanza la edad. Una no disyunción en la espermatogénesis no puede depender de la madre. Por lo tanto solo entra en consideración para una pequeña parte de casos de S. Down y en tal forma a ser menor que la relación entre la frecuencia del mongolismo en madres muy jóvenes y la frecuencia en general se concidera que es debido a la edad materna.

## FRECUENCIA GENERAL EN LA POBLACION

La trisomía 21 es una de las más frecuentes malformaciones congénitas bien definidas. En las diferentes poblaciones la frecuencia de la enfermedad se ha establecido entre 1:600, 1:700. En el HGZ IMSS Puebla se ha calculado una frecuencia de 1:1200.

## MATERIAL Y METODOS

Se analizaron casos clínicos de pacientes con S. -- Down, del HGZ IMSS de Enero de 1983 a Octubre de 1984, del CREE del 10 de Abril de 1975 al 22 de Octubre de 1984, y de instituciones particulares (Fundación Down, Fraternidad Down, Jean -- Piaget, De Groly). Que en su totalidad sumaron 291 casos. De estos 50 familias entrevistadas efectuando visitas domicilia-- rias.

Se analizó: edad de los padres, de los abuelos ma-- ternos y paternos, origen de los mismos, medio socioeconómico frecuencia de casos encontrados del año de 1955 a 1984, antec-- dentes heredofamiliares como; enfermedades congénitas y/o en-- fermedades mentales. Así mismo se analizó el número de embara-- zos de la madre y el número de gestación a que correspondía el paciente, y si se presentó otro u otros embarazos con hijos -- normales posterior a la presentación del paciente, además las enfermedades agudas que se presentaron durante el embarazo, en-- fermedades crónicas y su tratamiento. Así mismo se analizó si se presentaron abortos anteriores al embarazo del paciente, y el resultado de cariotipos que se efectuaron tanto en el IMSS -- como en las instituciones particulares de los 50 casos comple-- tamente estudiados.

## TASAS DE FECUNDIDAD

RECIENTOS NACIDOS VIVOS REGISTRADOS Y TASAS DE FECUNDIDAD SEGUN GRUPO DE EDAD DE LA MADRE

ESTADO DE PUEBLA 1981

Cuadro 2

GRUPO DE EDAD	NACIMIENTOS	TASA
-15	117	---
15-19	18,249	100,27
20-24	39,624	258,79
25-29	33,183	281,69
30-34	21,233	223,45
35-39	15,985	207,56
40-44	7,149	99,97
45 y +	8,379	75,52
Edad no especificada	4,386	
<b>Total</b>	<b>148,299</b>	<b>196,93</b>

Fuente; S.P.P. D.G.N.

Hechos vitales de las estadísticas para el Edo. de Puebla 1981. Servicios Coordinados de Salud Pública del Edo. de Puebla.

Nota: Para las tasas se calcularon dividiendo el número de nacimiento de madres en cierto grupo de edad entre el total de mujeres de dicho grupo de edad X 10.5 ejem.

$$F_{20-24} = \frac{\text{Nac. de madres de 20-24}}{\text{mujeres de 20-24 años}} \times 10.5$$

La tasa total se calculó en base a la población femenina en edad fértil de 15-49 años.



## RESULTADOS

De nuestros casos analizados respecto a la edad de los padres encontramos que la edad materna es factor importante de los 40-41 años en nuestro medio, como se observa en la gráfica (1) ya que en el resto de la edad materna el comportamiento se mantiene constante, solamente con leves picos, sin embargo si se ajustara el número de casos de S. Down por el número de embarazos en cada grupo de edad se observaría que a edades mayores, es mayor la frecuencia del padecimiento. Respecto a la edad paterna se observa un leve pico a los 30 años como se ve en la gráfica (2). Las edades de los abuelos paternos y maternos fluctúa entre 28.1 a 34.53 lo cual esta dentro de la edad normal para procrear.

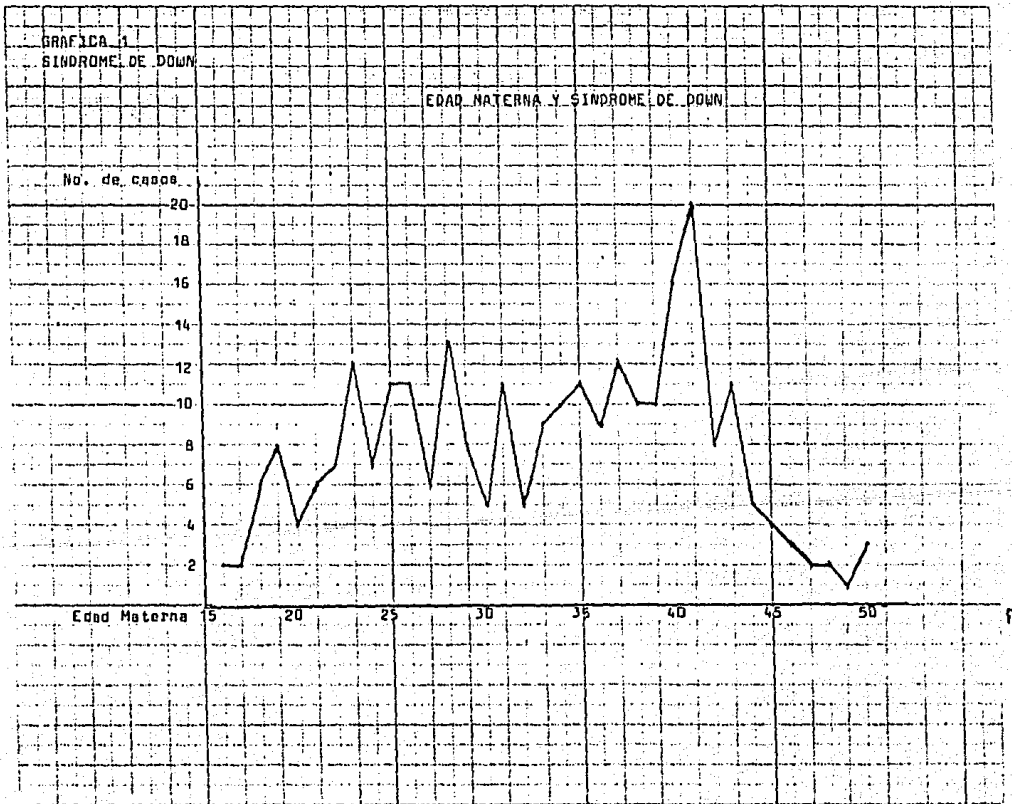
En relación al origen de los padres se encontro en nuestros casos 111 casos de origen en Puebla, 46 casos de Tlaxcala, 13 de Atlixco, 13 de Tehuacan, y otros estados son menor escala como Veracruz con 6 casos, Guanajuato con 3 y otros más con un solo caso.

Con respecto al comportamiento de la frecuencia en la presentación de los casos se observa en la gráfica (3), en la cual se ve el aumento progresivo de los mismos.

Los antecedentes heredo-familiares que se presentan con más frecuencia son; diabetes mellitus, enfermedades congénitas (entre ellas el S. Down) y enfermedades mentales.

El promedio de embarazos fué de 5.5, siendo el número de embarazo del paciente afectado desde el primero, hasta el último de 246 casos en los cuales se supo el número de embarazos de la madre del paciente afectado. De estos casos 46 pacientes se embarazaron posteriormente teniendo hijos normales.

De las enfermedades agudas que se presentaron durante el embarazo fué síndrome gripal con 20 casos, 3 casos con enfermedades bacterianas, algunas de ellas tratadas con sintomáticos y otras se ignora tipo de tratamiento, de las enfermedades bacterianas, se utilizó cloranfenicol, ampicilina. Dentro de las enfermedades crónicas en la madre, se encontró, 5 casos con D.M., 3 casos de H.A., una paciente de asma y una de crisis convulsivos. Se presentaron durante ese embarazo 38 casos registrados de amenaza de aborto, con tratamiento no específico. Casos de aborto anterior al embarazo del paciente fué de 52,. Los cariotipos que se registraron tanto en el IMSS como en otras instituciones particulares fueron; 48 casos de trisomía libre y 2 de mosaicismo.



GRAFICA 2  
SINDROME DE DOWN

EDAD PATERNA Y SINDROME DE DOWN

No. de casos

20

18

16

14

12

10

8

6

4

2

Edad Paterna

15

20

25

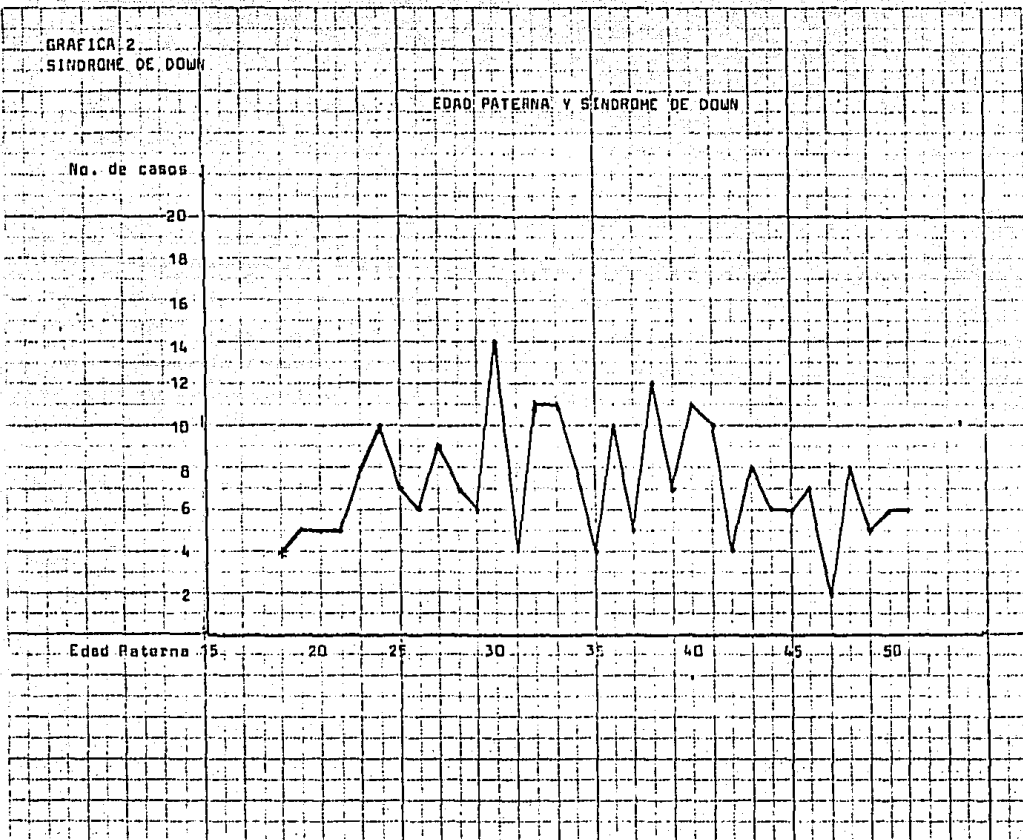
30

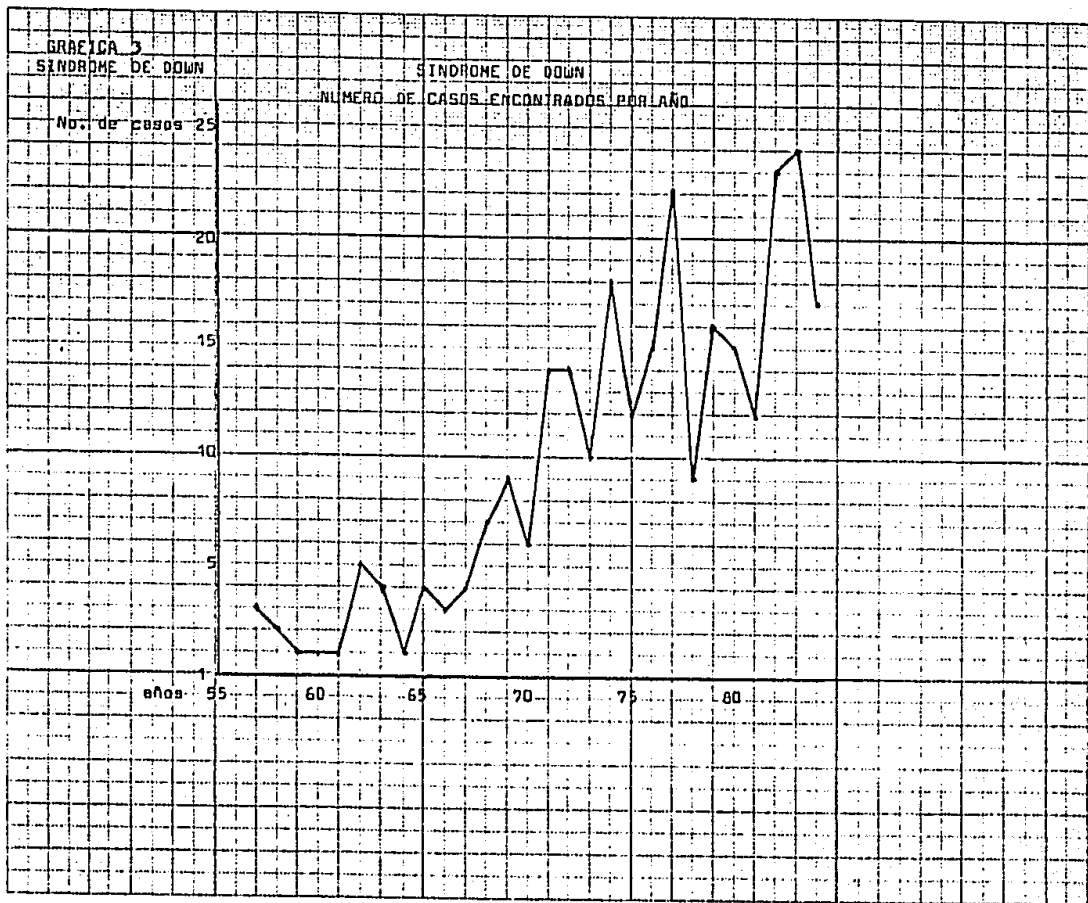
35

40

45

50





## COMENTARIO

Desde que se descubrió el llamado S. Down aún antes de conocer su etiología llamó la atención que estos pacientes tendían a ser productos de madres en edad mayor que el resto de la población y de las últimas gestaciones. Una vez que se descubrió que estos pacientes portaban una trisomía del cromosoma 21 se empezó a especular ya más directamente sobre los posibles factores que originarían dicha cromosomopatía. La relación de la edad materna avanzada con la trisomía y el inicio en la vida fetal de la ovogénesis, hizo suponer que por iniciarse tan tempranamente la división celular de las gónadas femeninas alteraría la distribución correcta de los cromosomas en las células germinales maduras. Con las técnicas actuales de bandeado cromosómico ha sido posible observar que no es únicamente el factor femenino el que contribuye en la trisomía de estos pacientes ya que por un lado un buen número de ellos es producto de madres jóvenes y por otro lado se observó que hasta el 20% de los cromosomas extras eran de origen paterno sin tener relación con la edad de los mismos.

Se ha comprobado que aproximadamente el 60% de los casos se originan en la primera división meiótica femenina, -- 15% en la 2a. división meiótica femenina; 12% de la división meiótica masculina, y 13% de la segunda división meiótica masculina. Con estas cifras se demuestra que hay 2 eventos en el

origen de la trisomía 21 uno que ocurre en la primera división meiotica femenina y otro en la segunda división meiotica femenina y las 2 masculinas.

Se observó también que aquellos casos producto de una no disyunción de la primera división meiotica femenina - - eran productos de madres en edad avanzada. Sobre el segundo - evento aún no se tiene evidencia de que factores pueden estar interviniendo en él. Nuestros resultados demostraron claramente que el promedio general de la edad materna es de (32.9 años) de los casos con S. Down y tiende a ubicarse al final de la curva de la gráfica ya mencionada, que el de la población general en edad de reproducirse (20-29 años) con mayor frecuencia, cuadro 2. Así mismo es mayor que el de las abuelas maternas - de los niños con S. Down (29.04) años. También la edad paterna tiende a ser en términos generales mayor que el de la población general, promedio (36.1 años) sin embargo este dato puede pensarse que no es tan definitivo, como en el caso de la edad materna.

Se ha mencionado también que las edades de las abuelas maternas en el momento de procrear a las madres con S. - - Down tendían a ser mayor sin embargo en nuestros casos promedio de edad de las abuelas maternas fué de (28.06 años) lo que demuestra que esta dentro de la edad normal para procrear.

En conclusión podría decirse que en relación a la influencia de la edad materna sobre el origen del S. Down se corrobora en nuestra población estudiada, siendo un factor de riesgo para la incidencia de estos casos una edad materna de 33 años. De la misma manera se puede descartar la influencia de la edad paterna, y de la edad de los abuelos tanto maternos como paternos.

Se han mencionado muchos factores que pueden intervenir en la etiología de la trisomía 21 tales como; factores inmunológicos derivados de una mayor frecuencia de anticuerpos antitiroideos en las madres de estos pacientes, factores virales derivados de una mayor frecuencia en epidemias de hepatitis viral; otros de los factores recientemente mencionados es el mosaicismo parental demostrándose una mayor frecuencia de líneas celulares trisómicas bajas en los padres de estos pacientes. Desafortunadamente éste factor no fué posible valorarlo en nuestra población estudiada por limitaciones técnicas del laboratorio de genética. Sin embargo no deja de ser una inquietud importante ya que de corroborarse éste, el asesoramiento genético en cada una de las familias variaría mucho y esto podría explicar aquellos casos que no son producto de madres en edad avanzada.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Allanson, J. L.: CYTOGENETIC FINDINGS IN OVER 2000 AMNIOCENTESES., Can Med. Assoc. J. Oct. 15: 129 (8); 846-850, 1983.
- 2.- Bair, P. A.: THE INCIDENCE OF DOWNS SYNDROME OVER A 19 -- YERA PERIOD., J. Med. Genet. Feb. 21: 72-73, 1984.
- 3.- Bron, A.: ROLE OF RADIATION IN AETIOLOGY OF DOWNS SYNDROME., BR. Med. J. Jan 14:288, 1984.
- 4.- Ericson, A.: TACK OF CORRELATION BETWEEN CONTRACEPTIVE PILLIS AN DOWNS SYNDROME., Acta Alet Ginecol Scand. 62:511-514. 1983.
- 5.- Eløvera, I.: PROTEINS IN SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID IN DEMENTED PATIENTS WITH DOWNS SYNDROME., Acta Neurol. - Scand. may 69:302-3-5, 1984.
- 6.- Harris, A.: PARENTAL TRISOMY 21 MOSAICISM., AM. J. Hum. - Genet. feb. 30; 125-131, 1982.
- 7.- Heijtkink, R. A., HEPATITIS B VACCINATION IN DOWNS SYNDROME AN OTHER MENTALITY RETARDED PATIENTS., Hepatology, Jul Aug 4:611-614, 1984.
- 8.- Hook, E.B.: AN ARTEFACT IN EVALUATION OF PATERNAL AGRE -- TRENDS FOR DOWNS SYNDROME., Hum. Gent. 65: 407, 1984.
- 9.- Hook, E. b.: DOWNS SYNDROME RATES AN RELEASED SELECTION - ANT OLDER MATERNAL AGES., Am. J. Hum. Genet. nov. 35:1307 1313, 1983.
- 10.- Jenkins, E. C.: ATIPICAL DOWNS SYNDROME AND PARTIAL TRISOMY 21., Clin. Genet. aug 24: 97-102, 1984.
- 11.- Juberg, R. C.; ORIGIN OF NONDISJUNCTION IN TRISOMY 21 SYNDROME: ALL STUDIES COMPILED, PARENTAL AGE ANLISIS, AND IN TERNATIONAL COMPARASIONS., Am. J. Med. Genet, sep 16: 111 116, 1983

- 12.- Lacko, A. G.: Lecitin: COLESTEROL ACETYLTRANSFERASE IN --  
DOWNS SYNDROME., Clin. Acta. aug 15: 132-141, 1983.
- 13.- Langenbeck, V.: DEVELOPMENTAL PATHOGENESIS OF CHROMOSOME  
DISORDES: REPORT ON TWONEULY RECOGMIZED SIGNS OF DOWN SYN  
DROME., Am. J. Med. Genet. jun 18:223-230, 1984.
- 14.- Miller, M.: HEMATOLOGICAL ABNOMALITIS IN NEWBRON INFANTS  
WITH DOWNS SYNDROME., Am. J. Med. Genet. oct. 16: 173-177  
1983.
- 15.- MotTeroni, V. D.: DECREASED HLA HETEROGENETY IN PARENTS -  
OF CHILDREN WITH DOWNS SYNDROME., Am. J. Hum. Genet. nov.  
35: 1289-1296, 1983.
- 16.- Mowshowitz, S. L.: ANTIVIRAL RESPONSE OF FIBROBLASTES --  
FROM FAMILIAL ALZHEIMERS DISEASE AND DOWNS SYNDROME TO HU  
MAN INTERFERON, ALPHA., J. Neural Tram. 57; 121-126. 1983.
- 17.- Niikawa, N.: THE ORIGININ OF MOSAIC DOWN SYNDROME: FOUR -  
CASES WITH CHROMOSOME MARKERS, Am. J. Hum. Genet, jan 36:  
123-130, 1984.
- 18.- O'Briend, N; DOWNS SYNDROME AN MATERNAL AGE. X, Ir. Med.  
J. jan 77:10, 1984.
- 19.- Seibel, N. L. TRANSIET NEDNATAL LEUKEMOID REACTIONS IN MQ  
SAIC TRISOMY 21., J. Pediatr. feb. 104: 251-254, 1984.
- 20.- Silvester, P. L.: THE HIPOCAMPUS IN DOWNS SYNDROME., J. -  
Ment. Defict Res. sep 27: 227-236, 1983.
- 21.- Sloper, P.: PARENTAL REACTIONS TO EARLY INTERVENTION WITH  
THEIR DOWNS SYNDROME INFANTS., Child. Care. Health. nov-  
dec. 9: 357-376. 1983.
- 22.- Smith, B. L.: A LONGIDULINAL STUDY OF DEVELOPMENT OF STOP  
CONSONANT PRODUCTION IN NORMAL AND DOWNS SYNDROME CHIL--  
DREN., J. Speech Hear. Disord. may 48:114-118, 1983.

- 23.- Smith, G. L.: THE INCIDENCE OF DOWNS SYNDROME IN THREE - -  
COUNTIES IN SOUTHERN ILLIONS DIURING THE YEARS 1974- 1978;  
I. M. J. aug. 164: 101-104, 1983.
- 24.- Roecker, G. O.: AN ANALISIS FOR PATERNAL AGE EFFECT IN - -  
OHIO X. DOWNS SYNDROME BIRTHS, 1970-1980., Am. J. Hum. Ge-  
net. nov. 35: 297-1306, 1984.
- 25.- Ven, M. L.: PROTEIN VARIATIONES ASSOCIATED WITH IN VITRO - -  
AGING OF HUMAN FIBROBLAS AND QUANTITATIVE LIMITS ON THE --  
ERRDR CATASTROPHE HIPOTHESES., J. Gerontol nov. 38: 645--  
652, 1983.