

ACTUALIDAD EN PEDIATRIA



UN TEMA DE ACTUALIDAD: EL SINDROME DE DOWN

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "WILLIAM SOLER"

Dra. Liane Borbolla Vacher*

Se hace una revisión actualizada del síndrome de Down y se analizan los aspectos epidemiológicos, los posibles factores causales y las características constitucionales, clínicas, bioquímicas e inmunológicas de estos individuos. Se describen pormenorizadamente los hallazgos más recientes en la estructura y mapeo de los genes del cromosoma 21 y las implicaciones que éstos tienen sobre el fenotipo de los sujetos con síndrome de Down.

Desde que Langdon Down,¹ un médico inglés, describió por primera vez la enfermedad, se han publicado numerosos artículos sobre el mongolismo, nombre poco acertado, que se le da también a esta afección.

Es que el síndrome de Down es una de las causas más importantes de retraso mental,² y fue la primera cromosomopatía conocida, cuando Lejeune et al.,² en 1959, identificaron un cromosoma de más en la pareja 21 del cariotipo de 9 mongólicos, motivo por el cual se conoce también como trisomía 21.

Es la cromosomopatía más frecuente, y se estima que nace un mongólico por cada 500 a 700 recién nacidos vivos consecutivos. Nosotros³ hallamos una frecuencia de 1:656. En 1987, Fernando Domínguez Dieppa⁴ señala una frecuencia de 1:1 000 recién nacidos vivos consecutivos, en un hospital ginecoobstétrico de La Habana.

Además, el síndrome de Down es universal y se presenta en cualquier país y en cualquier grupo étnico.

Un factor epidemiológico de la trisomía 21, importante para el consejo genético, es la edad avanzada materna. Se ha visto que la distribución de las frecuencias de las edades de madres de mongólicos, sigue una curva bimodal. El primer grupo de madres es edad - independiente.

* Doctora en Ciencias Médicas. Profesora Titular de Pediatría. Jefa del Departamento de Citogenética.

De acuerdo con la primera curva, la mayor frecuencia es a la edad de 28 años, que corresponde al pico máximo de la natalidad en la población. El segundo grupo es edad-dependiente y representa las edades de mayor riesgo de dar a luz un mongólico, según Penrose.⁵ Para Penrose y Smith⁶ este riesgo aumenta de modo exponencial y aumenta más a partir de los 30 años, y es del 2 al 5 % entre 35 y 40 años, del 10 % entre 40 y 45 años y del 20 % después de los 45 años.

Se piensa que la trisomía 21 es el resultado de un error de la división celular, principalmente de la primera y segunda división meiótica. Los estudios de los polimorfismos del cromosoma 21, mediante técnicas especiales de coloración (bandas Q, Nor) han puesto de manifiesto que la no disyunción meiótica no se limita al gameto materno, sino que ocurre en el paterno. El gameto anormal diplo 21 materno o paterno, en la fecundación, une a un gameto normal, mono 21, y da lugar a un cigoto triplo 21. Jøberg y Mowrey⁷ en 1983, señalan que la no disyunción es materna en el 80 % y paterna en el 20 %.

Carrothers⁸ considera que la hipótesis que plantea el factor edad materna como responsable de la no disyunción,⁹ no puede ser descartada a pesar de opiniones contrarias de otros autores. En relación con el desacuerdo existente referente al origen de la no disyunción, es evidente que aquél no ha sido aclarado.

Un hecho práctico, referido a la edad materna avanzada en la trisomía 21, es la aplicación de estos estudios epidemiológicos en la prevención prenatal de la enfermedad. En nuestro país, en el programa de prevención de enfermedades genéticas, a toda embarazada de 37 años o más en Ciudad de La Habana, y de 40 años o más, en el interior, se le puede realizar el cultivo de vellosidades coriónicas o de líquido amniótico para obtener el cariotipo fetal, y si resulta que el feto es trisomía 21, existe la opción de interrumpir o no el embarazo.

Se ha argumentado que la disminución de la actividad sexual de la pareja,¹⁰ con la edad,¹¹ podría ser un factor en la producción de la no disyunción. Nosotros¹¹ encontramos que los padres de mongólicos usaban menos anticonceptivos que los controles y que los abortos y amenaza de aborto en el primer trimestre de la gestación también eran más frecuentes en las madres de mongólicos. Boue y Boue¹² en cultivos de material de abortos espontáneos del primer trimestre del embarazo, mostraron la gran frecuencia de trisomía y por tanto de no disyunción. Por este motivo aconsejamos a la futura madre que si presenta amenaza de aborto en el primer trimestre del embarazo es preferible no seguirlo.

Otro factor epidemiológico de la trisomía 21 es la razón sexual (sex ratio).¹³ Berheim et al.¹³ hallan un exceso de varones mongólicos con disminución del número de hembras (sex ratio: 1.36). En 802 trisómicos clínicos examinados en el Departamento de Genética del Hospital Pediátrico Docente "William Soler", 415 eran varones y 387 hembras (sex ratio: 1.07). Esta razón sexual de nuestros mongólicos no difiere de la razón sexual de la población general (1.06).

Otros estudios del mongolismo realizados por diversos autores son los dermatoglifos. Cummins¹⁴ en 1939, demostró que se podía hacer el diagnóstico del síndrome de Down por los dermatoglifos, 20 años antes que se supiera que la enfermedad era una cromosomopatía. En 1980, nosotros¹⁵ al comparar los dibujos dermatoglíficos de 220 mongólicos con los de 400 controles cubanos, obtuvimos los mismos resultados que fueron señalados por Cummins:¹⁴ predominio de bucles ulnares en los dedos especialmente en el índice, bucles radiales en el tercero y cuarto dedos, ángulo palmar atd mayor de 70°, posición t" del trirradio axial, figuras hipotenares, en especial bucle ulnar, bucles en el tercer espacio interdigital, mayor transversalidad de las crestas palmares y surco simiesco. Otro dato es la clinodactilia del meñique, con, a veces, un solo pliegue de flexión en el mismo. En otro trabajo¹⁶ describimos una figura palmar, el patrón paratenar que no se había reportado antes en el síndrome de Down, cuyo significado desconocemos. Otra característica dermatoglífica de los mongólicos es la simetría de las huellas digitales, mientras que en los controles, hay una tendencia normal a la asimetría.¹⁷

Los dermatoglifos no dan el diagnóstico de la variedad cromosómica del mongolismo, pero son un medio útil, no costoso y no agresivo, cuando no se puede hacer el cariotipo y quizás ahora para el diagnóstico de las variedades moleculares del síndrome, cuando el complemento cromosómico es normal, tengan valor.

El retraso mental del mongólico ha dado lugar a muchas investigaciones. Se sabe que el cerebro de estos pacientes no muestra características anatómicas especiales.¹⁸ Prieur¹⁹ encuentra variaciones del cociente de inteligencia (CI) con los individuos y según la edad. A los 5 años, el CI es de 50; a los 15 años es de 40, entre 2 y 3 años, de 50 y entre 3 y 4 años de 58.

En niños muy pequeños es muy difícil valorar el cociente de inteligencia. De Grouchy y Turleau¹⁸ anotan que puede haber mongólicos con un CI igual a 70 u 80, alto relativamente, o muy bajo de 30 o menos.

Con los progresos de métodos pedagógicos especiales en nuestro país y la atención multidisciplinaria del retrasado mental, se ha creado un círculo infantil y escuelas especializadas para estos casos. La estimulación motora sensorial antes de los 3 años, debe ser indicada por los pediatras, genetistas, psicólogos, etcétera y practicada por los padres de los pacientes.

Se han reportado en los mongólicos un gran número de alteraciones bioquímicas e inmunológicas. Solamente citaremos: un aumento de la excreción urinaria del ácido xanturénico,²⁰ como expresión de una alteración del metabolismo del triptófano. En Cuba, se han publicado trabajos que muestran anomalías del metabolismo lipídico.^{21,22} También los mongólicos tienen altos niveles de las purinas, alteraciones bioquímicas muy importantes, porque éstas son 2 de las bases nitrogenadas del DNA y el RNA.²³

También es de interés la hipersensibilidad a la pilocarpina y efedrina en estos casos.¹⁸ La anomalía de las gammaglobulinas, especialmente de la IgG y una alta frecuencia del antígeno Australia.¹⁸

El 40 % de los mongólicos tiene cardiopatías congénitas. Se ha reportado que la cardiopatía congénita más frecuente es el canal atrioventricular común. En Cuba se observa más la comunicación interventricular. Se presentan, además, en ellos, malformaciones digestivas que requieren tratamiento quirúrgico: estenosis o atresia duodenal, páncreas anular y megacolon agangliónico.²⁴ Estas malformaciones mayores son la causa de la muerte, especialmente las cardiopatías congénitas del 40 % de los mongólicos en el primer año de vida. Posteriormente la muerte ocurre por infecciones o por leucemias. Se ha calculado²³ que las leucemias son del 20 al 50 % más frecuentes en estos pacientes.

Un fenómeno no conocido hasta hace poco en la historia natural de su enfermedad, es que los mongólicos sobreviven más, a causa de los progresos en la atención médica, en las últimas décadas. En 1980, el promedio de vida era de más de 30 años y actualmente ellos viven hasta los 50 años.²³ Al aumentar las perspectivas de vida de los trisómicos 21, se han podido observar características patológicas especiales como la aparición de cataratas tardías y en los que sobrepasan los 35 años, síntomas parecidos a los de la enfermedad de Alzheimer y el hallazgo, en el cerebro de los fallecidos, de placas de neurofibrillas, semejantes a las que se encuentran en esta última enfermedad. ¿A qué se deben estas características fenotípicas, bioquímicas e inmunológicas de las trisomía 21? No hablaremos del fenotipo por ser este ampliamente conocido. Los descubrimientos recientes en citogenética y genética molecular, tratan de responder a estas preguntas.

Los estudios citogenéticos que datan de 1959 han establecido que el síndrome de Down es el resultado del aporte de un cromosoma extra en la pareja 21 del cariotipo y que por esta razón los mongólicos tienen los genes del cromosoma 21 en triple dosis. Esta alteración cromosómica, trisomía 21, es la más frecuente (92 %).

Pero el fenotipo Down puede resultar de otras alteraciones cromosómicas: translocaciones (5 %) y mosaico (3 %). Papp,²⁵ en 362 mongólicos húngaros, encuentra frecuencias del 91.4 % para la trisomía 21 libre, del 4.42 % para los mosaicos 21 y del 3.8 % para las translocaciones.

Las translocaciones del mongolismo resultan de las fracturas de 2 cromosomas acrocéntricos, uno de ellos es siempre un cromosoma 21, y si la translocación es robertsoniana, hay pérdida de los brazos cortos (p) de ambos, con fusión de los largos (q), lo que da lugar a un nuevo cromosoma, el translocado.

En esta translocación, se pierde uno de los 2 centrómeros de los 2 acrocéntricos, y queda uno sólo para el marcador.

Estas translocaciones se identifican por bandeo de los cromosomas y son: trans 13/21, 14/21, 21/21 y 21/22.

Giraud y Mattei²⁶ dan las siguientes frecuencias de las translocaciones 21 en 4 760 casos.

- t (Dq 21q): 54,2 %.

- t (21q Gq): 40,9 %.

- Otras: 4,9 %.
- t (21q 21q): 83,3 %.
- t (21Gq): t (21q 22q) 16,6 %.

Las translocaciones pueden aparecer por primera vez en el mongólico ("de novo") o ser de tipo familiar, por haber heredado la anomalía de su padre o de su madre, en el caso del trisómico 21.

La translocación es "balanceada" en el progenitor que tiene un fenotipo normal y un cariotipo de 45 cromosomas en vez de 46 cromosomas. De acuerdo con los autores citados,²⁶ la translocación t (Dq21a) es "de novo" en el 55 % y en el 45 % heredada.

La translocación t (21qGq) es "de novo" en el 96 % y heredada en el 4 %.

Las translocaciones son variables. En algunas se pierden mayores fragmentos y en otras, menores, y con el empleo de técnicas de coloración de los cromosomas de alta resolución que facilita la identificación de regiones, bandas y subbandas de éstos, se ha podido correlacionar el fenotipo del síndrome de Down con un fragmento específico del brazo largo (q) del 21 y se ha establecido que la región 2 banda 2 cuando se halla triplicada es la responsable de los signos clínicos de la enfermedad.

Otras observaciones cromosómicas, muy raras, se han reportado en pacientes trisómicos 21: una translocación recíproca desequilibrada,²⁷ una inversión pericéntrica²⁸ y una duplicación parcial.²⁹ En todas estas observaciones solamente un segmento muy pequeño del cromosoma 21 está triplicado: 21q 22,1 - 21q 22,3. Todas estas variedades son llamadas trisomías 21 parciales. Las técnicas citogenéticas combinadas con técnicas bioquímicas y al nivel molecular, han permitido conocer los genes que se localizan en el cromosoma 21 (mapeo genético del 21) y utilizar estas translocaciones parciales.

Citaremos algunos de los métodos modernos de mapeo genético. Uno de ellos es el llamado "efecto de dosis" basado en pruebas bioquímicas.

El mongólico, al tener genes en triplicado, tendrá más productos (proteicos enzimáticos) codificados por éstos, que un sujeto normal. El nivel de un producto determinado será 1,5 veces mayor de lo normal y esto permite asignar un locus en el cromosoma 21 para cada uno de estos genes. Este método ha sido utilizado en las trisomías parciales 21, pero tiene sus inconvenientes y otras técnicas, por ejemplo, la hibridación de células somáticas inter especies han sido empleadas, conjuntamente con el anterior, en el "mapeo del 21". Se han logrado hibridaciones celulares complejas, así la hibridación de células humanas que sólo contienen un cromosoma 21 con el complemento cromosómico completo de células de ratón.²³ Otra hibridación es la de células humanas que contienen una translocación 21 con células del ovario del hámster chino (células CHO). Con estas técnicas se ha podido localizar el gen Gart que codifica para una enzima, la fosforibosil glicinamida sintetasa que interviene en el metabolismo de las purinas, en la región 21q22 (figura 1). Como se mencionó anteriormente, en el mongólico

hay aumento de los niveles séricos de purinas. Se ha señalado que este aumento de las purinas realiza una función en el envejecimiento y en el retraso mental. Martín³⁰ destaca el envejecimiento temprano de los mongólicos y lo atribuye a la trisomía. Aún es posible fragmentar más el cromosoma 21 y exponerlo a altas dosis de radiaciones, y así se logran hibridaciones de fragmentos de translocaciones 21 parciales con células de hámster.

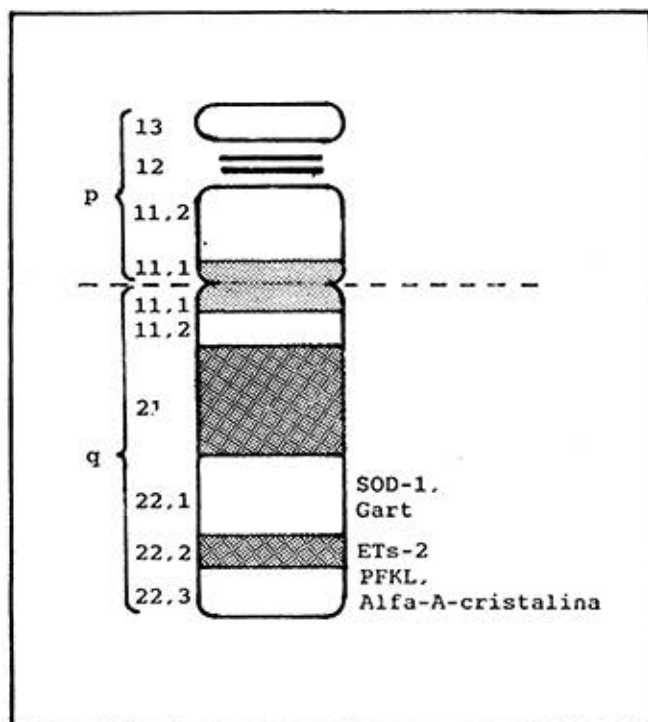


FIGURA 1. Mapeo del cromosoma 21, localización en el brazo largo, región 2, banda 2 y subbandas 1; 2 y 3 del fenotipo y de los genes que codifican para enzimas o proteínas: SOD1 para las enzimas superoxidodismutasa. Gart interviene en el metabolismo de las purinas. Ets 2 el oncogén Cis 2. PFKL para la proteína beta amiloidea y gen para la proteína alfa-A-cristalina.

También se emplean para aislar genes o secuencias de DNA los polimorfismos del tamaño de los fragmentos de restricción, que son marcadores genéticos que permiten identificar genes u otros marcadores genéticos, ligados a ellos.

Además, para el mapeo del cromosoma 21 se usan técnicas de electroforesis de segmentos de DNA, con el fin de medir la distancia que separa un gen de otro o parejas de bases de DNA de otras. Con estos métodos se logra aislar fragmentos no mayores de 50 000 parejas de bases.

Pero hay genes que son más grandes y últimamente, una nueva técnica de electroforesis, pulse field, logra separar fragmentos de 50 000 hasta 5 millones de parejas de bases.

El empleo de todos estos métodos ha logrado en el cromosoma 21, en la región específica q22, aislar varios genes. Ya se ha hablado del gen Gart; otro gen identificado es un oncogén Cis 2. Rowley³¹ plantea que las leucemias de los mongólicos pueden ser producidas por alteraciones de la actividad de oncogenes situados en el cromosoma 21, y el Cis 2 sería uno de

ellos. Naturalmente, se sabe que, para que se produzca el proceso maligno, hacen falta 2 mutaciones.

Se ha mapeado también en la región 21q22 otro gen que codifica la proteína α -A cristalina, componente importante del cristalino. Al estar este gen en triplicado, intervendría en la aparición de cataratas en los mongólicos.

En la misma región del cromosoma 21, está el gen que codifica para la forma soluble de la enzima superoxidodismutasa (SOD1), que forma parte de sistemas complejos que actúan en los procesos de oxidación celular. El aumento de la actividad de esta enzima, en los trisómicos 21, quizás sea un factor en el proceso de envejecimiento y el retraso mental.

El gen de la proteína beta amiloidea, se encuentra en la misma región y esta proteína se halla en las placas de neurofibrillas del cerebro de mongólicos viejos. Estas placas serían idénticas a las de la enfermedad de Alzheimer según Ellis et al.³² Entonces surgió la hipótesis de que el gen de la proteína beta amiloidea del 21q22²³ sería el mismo gen de la enfermedad de Alzheimer, esporádica o familiar.

Peter et al.³³ no encuentran duplicación de los genes del cromosoma 21 en pacientes de esta enfermedad, y no comprueban una asociación alélica del gen de la enfermedad de Alzheimer, el de la proteína beta amiloidea y el de la superoxidodismutasa, por lo que rechazan esta hipótesis.

Estos grandes progresos en el mapeo de genes del cromosoma 21 han facilitado el hallazgo de casos con fenotipo Down, por demás, poco frecuente, y cariotipo normal aun con bandeo de alta resolución. Delabart et al.³⁴ en 1987, publican el caso de un paciente con estas características. En este niño se estudiaron los siguientes marcadores cromosómicos al nivel molecular: la superoxidodismutasa (SOD1) y la cistationina beta sintasa (CBS). La actividad enzimática de ambas estaba aumentada y el efecto de dosis génico era de 1.5. Ellos³⁴ cuantificaron el número de copias de 4 secuencias de DNA del niño y hallaron 3 copias para las secuencias de SOD1, 3 copias para las secuencias del oncogen *Cis 2* (ETS 2) y 2 copias de las secuencias del gen estrógeno inducido expresado en cáncer de mama (BCEI).

El locus del ETS 2 está mapeado en la región q 22.3; el del BCEI, en la parte distal q22.3, y el del SOD1, en q 22.1 del cromosoma 21. Este paciente tiene pues una duplicación submicroscópica de una pequeña región entre 21q21 y 21q22.1 y ésta sería la responsable del desbalance cromosómico que da como resultado los signos clínicos del síndrome de Down (figura 2). Esto demuestra la necesidad de practicar pruebas al nivel molecular, cuando un paciente con fenotipo de trisomía 21 tiene un cariotipo normal.

Es evidente que en 20 años se han hecho enormes progresos en la prevención, en la atención médica y en el conocimiento de las causas del síndrome de Down. No es menos cierto que muchas incógnitas quedan por aclarar y con los avances en genética molecular será posible descifrar el papel que desempeñan estos genes del cromosoma 21 en el síndrome de Down clínico y sus complicaciones.

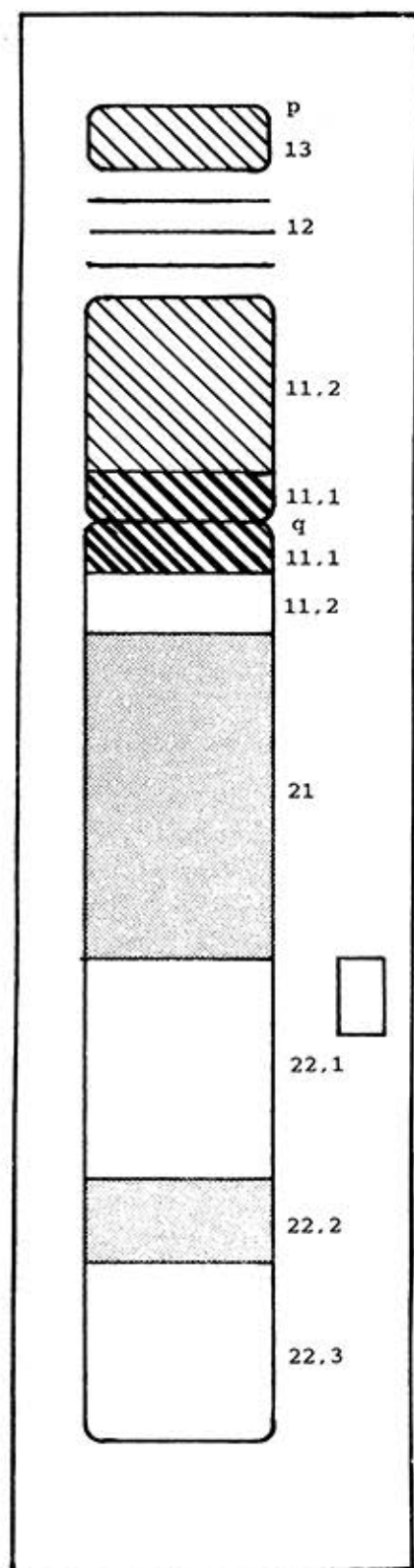


FIGURA 2. Cromosoma 21. En el caso con fenotipo de mongolismo y cariotipo normal sólo se hallaba duplicada la región representada por el cuadrado a la izquierda del cromosoma 21, entre 21q 21 y 21a 22.1.

SUMMARY

An updated review of Down syndrome is made and the epidemiologic aspects, the potential causal factors and constitutional, clinical, biochemical, and immunologic characteristics of these individuals are analyzed. A detailed description is made of the most recent findings in the structure and mapping of chromosome 21 genes and their implications on the phenotype of Down syndrome subjects.

RESUME

On fait une revue de la littérature récente concernant le syndrome de Down. L'analyse a porté sur les aspects épidémiologiques, les possibles facteurs étiologiques et les caractéristiques constitutionnelles, cliniques, biochimiques et immunologiques de ces individus. On décrit en détail les trouvailles les plus récentes dans la structure et la carte des gènes du chromosome 21, et leurs implications sur le phénotype des sujets atteints du syndrome de Down.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. DOWN, J. L. H.: Observations on an ethnic classifications of idiots. Clinical Lecture reports London Hospital 3: 259, 1866.
2. LEJEUNE, J. M. ET AL.: Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Compt Rend Acad Sci* 248: 1721, 1959.
3. BORBOLLA, L. ET AL.: Polidactilia en recién nacidos cubanos. *Rev Cubana Pediatr* 54: 178, 1982.
4. DOMINGUEZ DIEPPA, F.: Comunicación personal.
5. PENROSE, L. S.: The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 27: 219, 1933.
6. PENROSE, L. S.; G. F. SMITH: Down anomaly. Boston, Little Brown, 1956.
7. JUBERG, R. C.; P. N. MOWREY: Origin of non disjunction in trisomy 21 syndrome: All studies compiled, parental age analysis and international comparisons. *Am J Med Genet* 16: 111, 1983.
8. CARROTHERS, A. D.: Down syndrome and maternal age: The effect of erroneous assignment of parental origin. *Am J Hum Genet* 40: 147, 1987.
9. STEN, Z. ET AL.: Attrition of trisomies as a maternal screening device: An explanation of the association of trisomy 21 with maternal age. *Lancet* 1: 944, 1986.
10. GERMAN, J.: Mongolism, delayed fertilization and human sexual behaviour. *Nature* 217: 516, 1968.
11. BORBOLLA, L. ET AL.: Anticonceptivos y abortos en madres de mongólicos. *Rev Cubana Pediatr* 49: 27, 1977.
12. BOUE, J.; A. BOUE: Les avortements spontanés humains. *Etudes cytogenétiques et épidémiologiques. Rev Fran Gynécol* 68: 625, 1973.
13. BERNHEIM, A. ET AL.: Excès de garçons dans la trisomie 21. *Ann Genet* 22: 112, 1979.
14. CUMMINS, H.: Dermatoglyphic stigmata in mongoloid imbeciles. *Anat Rec* 73: 407, 1939.
15. BORBOLLA, L. ET AL.: Dermatoglyphies in Cuban Mongols. *Acta Paediatr Acad Sci Hungar* 21: 107, 1980.
16. BORBOLLA, L. ET AL.: Parathenar palmar pattern. Its relation with different clinical entities. *Coll Anthropol* 3: 119, 1979.
17. BORBOLLA, L. ET AL.: Simetría de huellas digitales de mongólicos cubanos y sus padres. *Rev Cubana Pediatr* 53: 203, 1981.

18. De GROUCHY, J. G; C. TURLEAU: Clinical Atlas of Human chromosomes. 2nd. ed. New York, J. Wiley and sons Inc., 1984.
19. PRIEUR, M.: Etude statistique de 474 enfants atteints de trisomie 21. Paris. These Doctorat Medicine, 1968.
20. JEROME, H. ET AL.: Etude de l'excrétion urinaire de certains métabolites du tryptophane chez les enfants mongoliens. CR Acad Sci (Paris) 251: 474, 1960.
21. SANCHEZ LAMAR, A. ET AL.: Estudio de los niveles de triglicéridos en pacientes con síndrome de Down. Rev Cubana Pediatr 57: 266, 1985.
22. SANCHEZ LAMAR, A. ET AL.: Estudio de los niveles del colesterol y lipoproteico en pacientes con síndrome de Down. Rev cubana Pediatr 58: 133, 1986.
23. PATTERSON, D.: The causes of Down syndrome. Sci am 257: 52, 1987.
24. BORBOLLA, L.: Enfermedad de Hirschprung en un mongólico de 28 días de nacido. Rev Cubana Pediatr 28: 8, 1956.
25. PAPP, Z. ET AL.: Down's syndrome: chromosomal analysis of 362 cases in Hungary. Hum Hered 27: 305, 1977.
26. GIRAUD, F.; G. F. MATTEI: Aspecto épidémiologiques de la trisomie 21. J Genet Hum 23: 1, 1975.
27. AULA, P. ET AL.: Partial trisomy 21. Clin Genet 4: 241, 1973.
28. LEONARD, C. ET AL.: Two Down syndrome patients with rec (21), dupq, inv (21) (p11; q2109) from a familiar pericentrie inversion. Ann Genet (Paris) 29: 181, 1986.
29. PAISSONNIER, M. ET AL.: Trisomie 21 partielle (21q -21q 22.2). Ann Genet (Paris) 19: 69, 1976.
30. MARTIN, G.: Genetic syndrome with potential relevance to the pathobiology of aging. Birth Defects 14: 5, 1978.
31. ROWLEY, J. D.: Down syndrome and acute leukemia. Lancet 2: 1010, 1981.
32. ELLIS, W. G. ET AL.: Presenil dementia in Down's syndrome: ultrastructural identity with Alzheimer disease. Neurology 24: 101, 1974.
33. PETER, H. ET AL.: Absence of duplication of chromosome 21 genes in inherite and sporadic Alzheimer's disease. Science 238: 664, 1987.
34. DELABAR, J. M. ET AL.: Sub microscopic duplication of chromosome 21 and trisomy 21 phenotype (Down syndrome). Hum Genet 76: 225, 1987.

Recibido: 28 de junio de 1988. Aprobado: 12 de julio de 1988.

Prof. Liane Borbolla Vacher. Hospital Pediátrico Docente "William Soler", Departamento de Citogenética. San Francisco 10112, Altahabana, Ciudad de La Habana. 10800, Cuba.