

PEDIATRIA EXTRAHOSPITALARIA *

Anomalías cromosómicas: Trisomía 21 o Síndrome de Down*

R. PALENCIA **

GENERALIDADES

Los cromosomas son estructuras intranucleares que contienen genes (fracciones de DNA) portadores de los rasgos transmisibles de padres a hijos (caracteres hereditarios). Su número en las células somáticas es de 46 (número diploide o $2n$), proviniendo la mitad (23 o número haploide) del padre y la otra mitad de la madre. De los 46 cromosomas, 44 son similares para ambos sexos (autosomas) y los dos restantes (cromosomas sexuales o gonosomas) son distintos según el sexo: XX para la mujer y XY para el hombre. Fueron descubiertos en 1956 por Tjio y Levan (1) y al conjunto de cromosomas de una especie se denomina cariotipo.

Cada cromosoma está formado por dos estructuras denominadas cromátides que se unen en una zona conocida como centrómero o constricción primaria; dependiendo de su asiento en el cromosoma, éstos se dividen en: metacéntricos (centrómero ubicado en el centro), submetacéntricos (ligeramente desplazado hacia un lado), telocéntrico (muy desplazado, con lo cual hay una gran desproporción de los brazos: unos serán muy cortos y otros muy largos) y acrocéntricos (centrómero prácticamente en un extremo) (2).

Para clasificarlos se agrupan en pares, ordenándose según su tamaño (de mayor a

menor) y de acuerdo con la situación de centrómero, distinguiéndose del par 1 al 22 con los autosomas y el par sexual (XX o XY). Estos pares pueden agruparse de la siguiente manera: grupo A (pares 1 al 3), B (4 y 5), C (6 al 12), D (13 al 15), E (16 al 18), F (19 y 20), G (21 y 22), a los que hay que añadir el par sexual.

Las anomalías cromosómicas pueden originarse por defecto, exceso o cambio de posición (translocación) de fracciones cromosómicas, en relación con etiologías muy diversas (edad materna avanzada, irradiación de gónadas, citostáticos, anticonvulsivantes, virus, etc.) a menudo desconocidas. Pueden ser cuantitativas o numéricas y cualitativas o estructurales, afectando tanto a los autosomas como a los gonosomas; estas alteraciones en ocasiones afectan a todas las células de todos los tejidos y otras sólo a parte de la población celular (situación mosaico).

Las anomalías *numéricas* indican la existencia de un número de cromosomas distinto de $2n$ (46) que puede ser:

- múltiplo de 23: poliploidia ($3n$: triploidia, $4n$: tetraploidia...)
- no múltiplo de 23: aneuploidia (el exceso de un cromosoma de un par se llama trisomía y su falta monosomía).

En las anomalías *estructurales* el recuento es normal pero se evidencian defectos morfológicos:

* Trabajo publicado con la ayuda de Ordesa, S.A.

** Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.

- *Delección*: pérdida de parte de un cromosoma.
- *Translocación*: intercambio de material entre dos cromosomas.
- *Isocromosoma*: separación anormal del centrómero en la división.
- *Cromosoma en anillo*: unión de los extremos tras una fractura.
- *Inversión*: es la consecuencia de una rotura en la que el fragmento no se pierde sino que se conserva tras girar 180°, cambiándose el orden de los genes.

El número de síndromes originados por anomalías cromosómicas es muy elevado por lo que comentaremos sólo aquellas situaciones que son de presentación más frecuente en la clínica diaria, con manifestaciones neurológicas; el estudio de otras entidades, menos frecuentes, de poca expresividad neurológica o de supervivencia tan corta que impide adoptar medidas terapéuticas y asistenciales se limitará a un breve comentario o a la simple enumeración.

I. SÍNDROME DE DOWN (MONGOLISMO)

El mongolismo es la anomalía autosómica conocida más común, con una prevalencia aproximada de 1/600 nacidos vivos. Fue diferenciada de otras formas de retraso mental por DOWN (3) en 1866 aunque SEGUIN (4) ya había descrito su facies peculiar años antes. En 1959 LEJEUNE y Cols. (5) señalan por primera vez la existencia de una anomalía cromosómica. Constituye una de las más frecuentes causas de deficiencia mental, siendo responsable de alrededor del 5 % de las mismas (6).

ETIOPATOGENIA

La etiología del Síndrome de Down es desconocida aunque se sabe que la edad, especialmente la materna, y una infertilidad previa prolongada contribuyen a su aparición (7).

Los mecanismos por los que se produce pueden resumirse: falta de disyunción (los dos cromosomas del par 21 no se separan durante la formación de los gametos y pasan al mismo, que al ser fecundado recibe un cromosoma más: trisomía) o translocación (en este caso no hay trisomía y lo que sucede es que un cromosoma 21 se une a otro, generalmente de los grupos G o D). Desde el punto de vista clínico no es posible distinguir entre mongólicos con trisomía 21 y los afectos de translocación.

Además de estas dos alteraciones cromosómicas el cariotipo de estos pacientes pueden evidenciar otros datos: mosaicismos, isocromosomas... Los hallazgos se distribuyen en las siguientes proporciones: trisomía libre 93 %, mosaicismo 2,5 % y el restante 0,5 % son isocromosomas y otras alteraciones.

BASES MOLECULARES DEL SÍNDROME DE DOWN

Se considera que las manifestaciones de este síndrome se deben al desequilibrio originado en los *loci* específicos del cromosoma 21 a causa del exceso de material genómico. No obstante es posible que no todos los rasgos del Síndrome de Down sean consecuencia directa de dicho desequilibrio genético ya que se admite que la trisomía 21 produce un trastorno del desarrollo al actuar perturbando la expresión de genes situados en otros cromosomas distintos del 21. El lector encontrará una detallada información al respecto en la exhaustiva revisión de FLÓREZ (8).

Aunque en el cromosoma 21 asientan posiblemente varios centenares de genes (9), parece que los rasgos faciales característicos del Síndrome de Down, junto a la deficiencia mental y las malformaciones congénitas de esta entidad se relacionan con la triplicación de la porción distal de cromosoma (banda 21 q 22), por lo que a esta zona se la conoce como «región Sin-

drome de Down» (10). Por el contrario, cuando se triplica sólo el material genético correspondiente al resto del cromosoma (es decir, excluido el de la «región Síndrome de Down»), los pacientes no tienen las manifestaciones faciales ni malformativas y su deficiencia mental suele ser leve; pueden, sin embargo, presentar otra patología (leucemia, demencia senil), a veces evidenciable en el Síndrome de Down, en relación con el desequilibrio de genes localizados fuera de esa región característica.

En la actualidad sólo se han identificado algunos de los numerosos genes que asientan en el cromosoma 21. De forma definitiva se han descrito cinco *loci*: el del RNA ribosómico organizador del nucléolo, el codificador de un tipo de interferón y los codificadores de tres enzimas: superóxido dismutasa soluble (SOD 1), fosforribosil-glicinamida sintetasa (PRGS) y fosfofructoquinasa hepática (PFH L). Otros cinco *loci* han sido adscritos a este cromosoma de forma provisional: los codificadores del enzima fosforribosil-aminoimidazol sintetasa (PAIS), de la cistación beta sintetasa (CBS) y tres codificadores de antígenos de superficie (S 14, MF 13 y MF 14).

Es de esperar que los estudios de ingeniería genética que se realizan en la actualidad contribuyan, como sin duda lo harán, a completar el mapa genético del cromosoma 21.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el *período neonatal* puede sospecharse esta entidad valorando la presencia de los criterios de Hall (perfil facial aplanado, ausencia de reflejo de Moro, hipotonía muscular, hiperlaxitud articular, oblicuidad de hendiduras palpebrales, piel excesiva en nuca, clinodactilia del 5.º dedo, surco simiesco, displasia de cadera, displasia de pabellones auriculares) aunque ninguno de ellos es patognomónico.

En *edades posteriores* los principales hallazgos son:

a) *Deficiencia mental*

Es constante en estos pacientes aunque el nivel conseguido puede ser variado en relación con el ambiente, asistencia recibida (estimulación), educación materna (11). En los que presentan mosaicismo la inteligencia es mayor, pudiendo estar cercana a la normal (12). Son de carácter dócil, apático, con un lenguaje pobre y no es habitual el que lleguen a leer y escribir.

b) *Alteraciones morfológicas*

1. *Hipocrecimiento* corporal, con obesidad relativa, evidenciable sobre todo a partir de la edad escolar.

2. *Cráneo y cara*. Destaca la microbraquicefalia, con occipucio y frente planos; las hendiduras palpebrales son oblicuas, la lengua procidente y los pabellones auriculares están mal configurados; en el iris pueden observarse las denominadas manchas de Brushfield (acúmulos de tejido fibroso).

3. *Cuello*: corto, con piel sobrante.

4. *Manos y pies*: destaca la cortedad y anchura. Se evidencian alteraciones del dermatoglifo, con presencia de surco transversal. Es frecuente la hipoplasia de la 2.ª falange del 5.º dedo que origina una clinodactilia.

5. *Anomalías esqueléticas. Patología cráneo-vertebral*. Desde las iniciales descripciones (13) de anomalías atlanto-occipitales (platibasia, espina bífida C₁-C₂, malformaciones de la odontoides, displasia de la articulación atlanto-axial y atlanto-occipital, escoliosis cervical...) en el Síndrome de Down, se han realizado numerosas aportaciones (14, 15, 16) que confirman la elevada frecuencia de estos trastornos cuya incidencia se cifra en el 12-13 % de los pacientes, si bien sólo la mitad de los casos son sintomáticos. La pre-

sencia de tortícolis y de una mielopatía cervical (que cursa con signos de afectación piramidal, dolor cervical, nistagmus, debilidad de músculos faciales, cefalea, vértigo, parestesias, trastornos respiratorios) son las principales manifestaciones en relación con estas anomalías (17, 18, 19) cuya existencia es preciso conocer para poder diagnosticarlas y establecer el correspondiente tratamiento que mejora no sólo la calidad de vida de estos pacientes sino que incluso puede evitar un desenlace fatal.

Otros hallazgos incluyen: pelvis con iliacos grandes y disminución de los ángulos acetabular e iliaco, anomalías costales (frecuente existencia de sólo 11 pares), dismorfias de los cuerpos vertebrales, duplicidad del núcleo de osificación del mango esternal, braquimesofalangia del 5.º dedo de la mano (20).

6. *Alteraciones viscerales. Sistema nervioso central.* Los cerebros de pacientes con Síndrome de Down muestran alteraciones morfológicas variadas en los estudios necrópsicos (21, 22) entre las que destacan: disminución del tamaño del cerebro y del troncoencéfalo, reducción de neuronas en algunas áreas corticales (occipital, auditiva, motoras...). También se han descrito anomalías en los ganglios basales, a veces con calcificación de los mismos (23, 24). En algunos pacientes se ha señalado la aparición de distrofia neuroaxonal (25) y la presencia de alteraciones de los vasos cerebrales características de la enfermedad de moya-moya (26).

La luxación atlanto-occipital (a la que nos hemos referido ya) puede, por su parte, originar una mielopatía como se ha descrito en algunos pacientes (17, 18, 19).

Los estudios ultraestructurales han evidenciado una reducción en el número de espinas dendríticas así como en su estructura, con presencia de degeneración neuronal (27).

Parece que las alteraciones neurológicas encontradas, con la correspondiente traducción clínica (entre cuyas manifestaciones destaca la deficiencia mental) se originan por un trastorno del desarrollo cuyo mecanismo de producción no está completamente aclarado en la actualidad aunque se han propuesto varias teorías:

a) Alteraciones funcionales de las membranas neuronales (en relación con procesos de lipoperoxidación en cadena), cuyo punto de arranque es el aumento (demostrado en estos pacientes como ya hemos comentado) del enzima SOD 1. Este enzima está implicado en el metabolismo de los radicales libres de oxígeno (responsables de las lesiones que aparecen en el envejecimiento) lo que se realiza a costa de la producción de H_2O_2 (agua oxigenada), la cual penetra en la célula (al atravesar con facilidad la membrana) en cuyo interior entra en contacto con formas reducidas de metales (Cu, Fe) que descomponen el H_2O_2 liberando OH que reacciona con distintos componentes celulares, entre ellos proteínas, hidratos de carbono y de forma destacable con ácidos grasos poliinsaturados y colesterol de la membrana neuronal (lipoperoxidación), con el consiguiente daño celular.

b) Otra hipótesis propuesta hace referencia a la posible modificación en el proceso de diferenciación, desarrollo y emigración de las neuronas a consecuencia de anomalías moleculares estructurales de las que dependen estos procesos.

Corazón. En más del 40 % de los casos (28) existe cardiopatía congénita, siendo el canal atrioventricular, la comunicación interventricular, defectos de cojinetes endocárdicos y tetralogía de Fallot los defectos más frecuentes encontrados; su presencia aumenta de forma significativa la mortalidad en este síndrome, que se duplica en el primer año de vida en relación con los que no tienen cardiopatía.

Aparato digestivo. Aparecen alteraciones en el 12-15 % de los casos, siendo la atresia duodenal y el megacolon agangliónico, que originan un cuadro de obstrucción digestiva, las más habituales (29).

Genitales: criptorquidia, ectopia testicular, anomalías vaginales. No se conocen casos de varones mongólicos que hayan procreado, aunque sí de madres mongólicas.

Piel: las anomalías cutáneas son frecuentes observándose sobre todo xerodermia (90 %) y liquenificación hiperqueratósica crónica localizada (75 %), así como alopecia areata (30).

Junto a estas alteraciones es posible encontrar patología ocular (cataratas congénitas, queratocono...) (31) y auditiva (32) lo que obligará a los pertinentes controles periódicos de las funciones visuales y auditivas.

7. *Otros hallazgos. Anomalías hematológicas,* con riesgo de aparición de leucemia (33) cuya incidencia es aproximadamente 75 veces superior a la que acontece en la población general (34).

Alteraciones endocrinas: tiroideas (en especial hipertiroidismo, siendo excepcional el hipotiroidismo) (35) y diabetes. En la mayoría de los mongólicos se encuentran concentraciones disminuidas de hormona tímica circulante (Factor tímico sérico o FTS) (36) que se correlacionan con los niveles descendidos de zinc.

Síntomas autísticos, hipotonía muscular.

Convulsiones y epilepsia: no son frecuentes pero es posible que se presenten, incluso en forma de espasmos infantiles (37).

Síndromes malabsortivos (incluyendo celiaca), deficiencia en vitamina A.

Modificaciones de los oligoelementos. Se ha encontrado que el cobre y el calcio están más elevados en los pacientes con Síndrome de Down en comparación con los controles, en tanto que aquéllos presentan cifras inferiores de zinc, hierro y magnesio (38).

Alteraciones inmunitarias. En cuanto a la inmunidad inespecífica, la humoral es normal, mientras que hay alteraciones de la celular, con índices bajos de adherencia y quimiotaxis (39). Por lo que respecta a la inmunidad específica, en la humoral se encuentran modificaciones de las inmunoglobulinas séricas (elevación de IgA e IgE, en tanto la IgM e IgG pueden estar descendidas o elevadas) y en la celular se observa descenso de los linfocitos T y B (40).

Alteraciones neuroquímicas cerebrales. No hay seguridad de que exista una alteración bioquímica patognomónica del Síndrome de Down ya que son pocos los estudios efectuados en este sentido y los resultados obtenidos no son concluyentes. Entre los hallazgos comunicados en el niño se destaca (41) la disminución del número de neuronas colinérgicas del telencéfalo basal medial, reducción relativa de la colinoacetil-transferasa (enzima que informa de la actividad de la síntesis de acetilcolina), con aumento de la acetilcolinesterasa; las concentraciones de aminas (noradrenalina, serotonina, dopamina) aunque con valores menores de los habituales en adultos, no estaban significativamente bajos y su distribución era normal, como lo era, así mismo, la tirosina hidroxilasa.

En adultos afectados de Síndrome de Down se ha encontrado una disminución de acetilcolina y noradrenalina, que es más intensa si los pacientes presentaban manifestaciones de demencia.

DIAGNÓSTICO

Aunque el fenotipo y las alteraciones esqueléticas son muy peculiares, el diag-

nóstico de certeza se realiza con el examen de los cromosomas, que establece además el tipo de anomalía (trisomía, translocación...).

Los estudios citogenéticos del líquido amniótico pueden ser usados para el diagnóstico prenatal del Síndrome de Down (42) aunque la biopsia del corion es un procedimiento más reciente que permite un diagnóstico prenatal más precoz.

PRONÓSTICO

Diversos factores contribuyen a reducir la expectativa de vida que alcanza generalmente los 18 años (43); entre ellos destacan: alta susceptibilidad a las infecciones, aparición de leucemias, elevada incidencia de cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar (posiblemente relacionada con apneas durante el sueño) (44).

Además de lo señalado, el curso evolutivo de estos pacientes puede verse comprometido por la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Esta constituye el prototipo

de las demencias, siendo la más frecuente de las mismas. En los últimos años se ha observado que la prolongación de la vida, por encima de los 35-40 años en pacientes con Síndrome de Down se ha seguido en la práctica totalidad de los casos de un cuadro de deterioro intelectual con cambios morfológicos semejantes a los de la enfermedad de Alzheimer (placas seniles y degeneración neurofibrilar) (45). La hipótesis de una relación genética entre ambas enfermedades (46) parece confirmarse con el descubrimiento (1987) de que esta demencia se debe a una perturbación de genes localizados en el cromosoma 21.

PREVENCIÓN

La prevención se basa en el consejo genético a las parejas de riesgo (edad, alteraciones del cariotipo), tal como se recoge en las Tablas I y II. Por otra parte, al ser posible el diagnóstico prenatal, una vez confirmado éste puede procederse a la terminación del embarazo considerando en cada caso las convicciones morales de los padres.

TABLA I. RIESGO DE PRESENTACION DEL SINDROME DE DOWN SEGUN LA EDAD MATERNA

Edad materna (años)	Frecuencia	Recurrencia
< 30	1/1500	1/500
30-35	1/750	1/250
35-40	1/600	1/200
40-45	1/300	1/100
> 45	1/60	1/20

TABLA II. RIESGO DE PRESENTACION DE SINDROME DE DOWN SEGUN EL CARIOTIPO DE LOS PROGENITORES

Cariotipo de los progenitores	Riesgo Síndrome de Down
Trisomía 21 en la madre	50 %
Translocación compensada D/G en progenitores:	
• portador el padre	49 % normales 49 % portadores 2 % S. de Down
• portadora la madre	40 % normales 40 % portadores 20 % S. de Down
Translocación compensada 21/22	Igual que para translocación D/G
Translocación compensada 21/22	100 % S. de Down
Isocromosomía (en cromosoma 21)	100 % S. de Down
Progenitor con mosaico normal/ + 21	Hasta 50 % S. Down

TRATAMIENTO

No existe en la actualidad un tratamiento específico del Síndrome de Down. La administración precoz del 5-hidroxitriptófano parece tener efecto mejorando la hipotonía muscular (47). El tratamiento de las malformaciones que puedan resolverse con cirugía (cardíacas, digestivas...) deberá analizarse en cada caso concreto.

La dieta aportará una ingesta calórica de acuerdo más con la talla que con la

edad, para evitar sobrecargas de peso. Se tendrá en cuenta la especial sensibilidad de estos pacientes a la vitamina D y a la atropina para evitar intoxicaciones con dosis habitualmente bien toleradas.

Desde edades tempranas está indicada la práctica de estimulación y más tarde de una educación y asistencia que permita el aprendizaje de las actividades de la vida diaria. En la adolescencia será preciso proporcionar una educación sexual apropiada para evitar problemas que su desinhibición en este sentido pueda plantear.

BIBLIOGRAFIA

1. TJIO, J. H.; LEVAN, A. *The chromosome number of man*. Hereditas 1956; 42: 1-6.
2. DENVER, CONFERENCE: *A proposed standard system of nomenclature of human chromosomes*. Lancet 1960; 1: 1063.
3. DOWN, J. L. H.: *Observation on an ethnic classification of idiots*. Clin. Lect. Rep. London Hosp. 1866; 3: 259.
4. SEGUIN, E.: *Le traitement moral, l'hygiène et l'éducation des idiots et autres arriérés*. Paris 1846.
5. LEJEUNE, J.; GAUTIER, M.; TURPIN, R.: *Etude des chromosomes somatiques des neuf enfants mongoliens*. C. R. Acad. Sci. (Paris) 1959; 248: 1721-1722.
6. SCULLY, C.: *Síndrome de Down*. Br. J. Hosp. Med. (ed. esp.) 1976; 3: 947-958.
7. SALVADOR, J.; MARTÍNEZ FRÍAS, M. L.: *Edad materna y Síndrome de Down en España*. Rev. Esp. Pediatr. 1982; 38: 205-214.
8. FLÓREZ, J.: *Patología molecular y neuroquímica evolutiva en el Síndrome de Down*. Libro de Comunicaciones. II Congreso Nacional de Neuropediatría. Edita: Sociedad Española de Neuropediatría. Págs. 321-332. Barcelona. 1986.

9. KURNIT, D. M.: *Down's Syndrome: gene dosage at the transcriptional level in skin fibroblasts*. Proc. Natl. Acad. Sci. 1979; 76: 2.372-2.375.
10. SUMMITT, R. L.: *Chromosome specific segments that the cause the phenotype of Down's Syndrome*. En *Trisomy 21 (Down's Syndrome): Research Perspective*. De la Cruz, F.; Gerald, P.S. (ed.). Págs. 225-235. University Park Press. Baltimore. 1981.
11. SHAROV, T.; COLLINS, R.; SHLOMO, L.: *Effect of maternal education of prognosis of development in children with Down Syndrome*. Pediatrics 1985; 76: 387-391.
12. PASCUAL CASTROVIEJO, I.: *Alteraciones cromosómicas y su estudio*. En *Neurología Infantil*. Tomo I. Pág. 631. Editorial Científico Médica. Barcelona. 1983.
13. SPITZER, R.; RABINOWITCH, J. Y.; WYBAR, K. C.: *A study of the abnormalities of the skull, teeth and lenses in mongolism*. Can. Med. Assoc. J. 1961; 84: 567-572.
14. PUESCHEL, S. M.: *Atlanto-axial subluxation in Down's Syndrome*. Lancet 1983; 1: 980.
15. CORIA, F.; QUINTANA, F.; VILLALBA, M.; REBOLLO, M.; BERCIANO, J.: *Craneocervical abnormalities in Down's Syndrome*. Develop. Med. Child. Neurol. 1983; 25: 252-255.
16. MARTELL, W.; TISHLER, J. M.: *Observations on the spine in mongoloidism*. Am. J. Roentgenol. 1966; 97: 630-638.
17. ANDREWS, L. G.: *Myelopathy due to atlanto-axial dislocation in a patient with Down's Syndrome and rheumatoid arthritis*. Develop. Med. Child. Neurol. 1981; 23: 356-360.
18. BRAAKHEKKE, J. P.; GABREËLS, F. J. M.; RENIER, W. O.; VAN RENS, T. J. G.; THIJSEN, H. O. M.; BEGEER, J. H.: *Cranio vertebral pathology in Down's Syndrome*. Clin. Neurol. Neurosurg. 1985; 87: 173-179.
19. FINERMAN, G. A. M.; SAKAI, D.; WEINGARTEN, S.: *Atlanto-axial dislocation with spinal compression in a mongoloid child. Case report*. J. Bone Joint Surg. 1979; 61 A: 282-287.
20. VÁZQUEZ, M.; FERNÁNDEZ TORAL, J.; BARREIRO, J.; RIVAS, M. F.; ORENSE, M.: *Signos radiológicos en el Síndrome de Loangdon Down*. Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped. 1976; 17: 95-106.
21. COLON, E. J.: *The structure of the cerebral cortex in Down's Syndrome. A quantitative analysis*. Neuropädiatrie 1972; 3: 362-367.
22. ROSS, M. H.; GALABURDA, A. M.; KEMPER, TH. L.: *Down's Syndrome: is there a decreased population of neurons?* Neurology 1984; 34: 909-916.
23. CASANOVA, M. F.; WALKER, L. C.; WHITEHOUSE, P. J. PRICE, D. L.: *Abnormalities of the nucleus basalis in Down's Syndrome*. An. neurol. 1985; 18: 310-313.
24. TAKASHIMA, S.; BECKER, L. E.: *Basal ganglia calcification in Down's Syndrome*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1985; 48: 61-64.
25. HALPERIN, J. J.; LANDIS, D. M. D.; LOTT, I.; MENT, L.: *Neuroaxonal dystrophy and Down's Syndrome*. Report a case. Arch. Neurol. 1982; 39: 587-591.
26. FUKUSHIMA, Y.; KONDO, Y.; KUROKI, Y.: *Are Down's Syndrome patients predisposed to moyamoya disease?* Eur. J. Pediatr. 1986; 144: 517-518.
27. MARÍN-PADILLA, M.: *Pyramidal cell abnormalities in the motor cortex of a child with Down's Syndrome. A golgi study*. J. Comp. Neurol. 1976; 167: 63-82.
28. UNCETA AGUIRRE, L.; FRONTERA IZQUIERDO, P.: *Malformaciones y mortalidad en el niño con Síndrome de Down*. Rev. Esp. Pediatr. 1984; 40: 21-26.
29. KNOX, G.; TEN-BENSEL, R.: *Gastrointestinal malformations in Down's Syndrome*. Minn. Med. 55: 542-544.
30. CARTER, D. M.; JEGASOTHY, B. V.: *Alopecia areata and Down's Syndrome*. Arch. Dermatol. 1976; 112: 1.397-1.399.
31. WALSH, S. J.: *Keratoconus and blindness in 469 institutionalized subjects with Down's Syndrome and other causes of mental retardation*. J. Ment. Def. Research 1981; 25: 243-251.
32. PARK, S. C.; MATTHEWS, R. A.; ZUBERBUHLER, J. R.; ROWE, R. D.; NEECHES, W. H.; LENOX, C. C.: *Down's Syndrome with congenital hearing malformations*. Am. J. Dis. Child. 1977; 13: 29-33.
33. EVANS, D.; STEWARD, J.: *Down's Syndrome and leukemia*. Lancet 1972; 2: 1.322.
34. KRIVIT, W.; GOOD, R. A.: *Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia*. Amer. J. Dis. Child. 1957; 94: 289-291.
35. TAKASHAKI, H.; BORDY, M.; SHARMA, V.; GRUNT, J.: *Hyperthyroidism in patients with Down's Syndrome*. Clin. Ped. 1979; 18: 273-275.
36. FABRIS, N.; MEDIO, L. A.; LICASTRO, F.; MOCCHIGIANI, E.; ZANNOTTI, M.; FRANCHESCHI, C.: *Déficit de hormona tiroidea en el anciano normal y en el Síndrome de Down: ¿una insuficiencia primaria del timo?* Lancet 1984; 5: 158-161 (ed. esp.).
37. POLLACK, M.; GOLDEN, G.; SCHMIDT, R.; DAVIS, J.; LEEDS, N.: *Infantile spasms in Down's*

- Syndrome: a report of 5 cases and review of the literature.* Ann. Neurol. 1978; 3: 406-408.
38. ANNERAN, G.; JOHANSSON, E.; LINDH, U.: *Perfiles de oligoelementos en células sanguíneas de pacientes con Síndrome de Down.* Acta Paediatr Scand. 1985; 2: 283-288 (ed. esp.).
 39. RASCÓN TRINCADO, M. V.; LORENTE TOLEDANO, F.; MURIEL RAMOS, M.^a M.; ROMO CORTINA, A.; SALAZAR, A.-VILLALOBOS, V.: *Situación del sistema inmunológico en pacientes de Síndrome de Down: I. Inmunidad inespecífica.* Bol. Soc. Cast. Leon. Ped. 1983; 24: 201-206.
 40. GULLIYA, K.; DOWHEN, R. M.: *Abnormalities of in vitro immune responsiveness in patients with Down's Syndrome.* J. Clin. Hematol. Oncol. 1983; 13: 9-18.
 41. MC. GEER, E. G.; NORMAN, M.; BOYES, B.; OKUSKI, J. SUZUKI, Y.; MC GEER, P. L.: *Acetylcholine and aromatic amine systems in post mortem brain of an infant with Down's Syndrome.* Expt. Neurol. 1985; 87: 557-570.
 42. NADLER, H. L.; GERBIE, A. B.: *Amniocentesis in the intrauterine detection of genetics disorders.* E. Engl. J. Med. 1970; 282: 596-598.
 43. MENKES, J. H.: *Anomalías cromosómicas.* En *Neurología Infantil.* Pág. 113. Salvat. Barcelona 1978.
 44. LOUGHLIN, G. H.; WYNNE, J. W.; VICTORICA, B. E.: *Sleep apnea as a possible cause of pulmonary hypertension in Down's Syndrome.* J. Pediatr. 1981; 98: 435-437.
 45. WISNIESKI, H. M.; WEN, G. Y.: *Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's Syndrome.* Ann. Neurol. 1985; 17: 278-282.
 46. SCHEWER, M.: *A possible unitary genetic hypothesis for Alzheimer's disease and Down's Syndrome.* Ann. Acad. Sci. 1985; 450: 223-238.
 47. BAZELON, M.: *Reversal of hypotonia in infants with Down's Syndrome by administration of 5-hydroxytryptophan.* Lancet 1967; 1: 1.130.