

Acondroplasia y Síndrome de Down en un mismo paciente. Reporte de un caso.

Otto Sánchez, Dania Guerra, José Nastasi y José Escalona.

Centro de Microscopía Electrónica, Unidad de Genética, Escuela de Medicina, Universidad de Oriente. Nucleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Estado Bolívar, Venezuela.

Palabras clave: Acondroplasia, síndrome de Down, trisomía 21, osteocondrodiplosia.

Resumen. La acondroplasia y la trisomía 21, dentro de sus respectivas categorías, son las enfermedades genéticas más frecuentes observadas al nacimiento. La presencia simultánea de ambas enfermedades en el mismo paciente ha sido, sin embargo, reportada en la literatura mundial sólo una vez. En el presente trabajo reportamos el caso de un paciente afectado por ambas entidades (Trisomía 21 y Acondroplasia). Se discuten los hallazgos clínicos y las posibles razones de la escasa frecuencia reportada de tal asociación.

Achondroplasia and Down's syndrome in a same patient.

Case report.

Invest Clin 1999; 40(2): 143-154.

Key words: Achondroplasia, Down's syndrome, trisomy 21, osteochondrodysplasia.

Abstract. Achondroplasia and trisomy 21 are, within their respective categories, conditions the most frequent genetic diseases found in newborns. The simultaneous presence of both conditions in the same patient, has been however, reported only once in the world literature. In this paper we present a patient affected by both entities (Achondroplasia and Trisomy 21). The clinical findings and the reasons for the rare reported frequency of these cases are discussed.

Recibido: 15-10-98. Aceptado: 27-1-99.

INTRODUCCION

La Acondroplasia es la más frecuente de las displasias esqueléticas; su frecuencia en recién nacidos vivos (RNV) oscila entre 1 en 15.000 a 1 en 50.000 (1,2,3,4), es de etiología monogénica y se transmite siguiendo el patrón de herencia autosómico dominante; la mayoría de los casos corresponden a neomutaciones relacionadas con edad paterna avanzada (5). Recientemente se ha localizado el gen de la Acondroplasia sobre la región 4p16.3 (6) y se ha identificado como una mutación puntual en el gen que codifica el receptor 3 para el factor de crecimiento fibroblástico (7).

El Síndrome de Down es la aberración cromosómica de mayor incidencia. En las diferentes poblaciones estudiadas su ocurrencia global al nacimiento oscila entre 1 en 600 y 1 en 2.000 RNV (8,9,10,11, 12). La mayoría de los casos son debidos a una no disyunción en meiosis I, (13,14), que en un número considerable de pacientes está relacionada con edad materna avanzada (9,10,11).

La presencia de ambas entidades en un solo paciente constituye un hecho excepcional descrito sólo una vez en la literatura mundial en los últimos 32 años (15), por lo que se considera de sumo interés reportar un paciente nacido en Venezuela en quien se presentan las dos enfermedades, describir las características clínicas encontradas y discutir las posibles causas de la escasa fre-

cuencia de reportes de esta asociación en la literatura universal.

Presentación del caso

Neonato de sexo masculino de 24 días de nacido, producto de la tercera gestación, de una madre de 36 años y el padre de 43. No refieren consanguinidad parental cercana o lejana, ni antecedentes familiares de enfermedades hereditarias o defectos congénitos en ningunas de las ramas parentales.

El embarazo fue médicamente controlado, la madre sufrió de un resfriado común y se realizó una radiografía de tórax en el segundo mes de embarazo. El parto fue eutócico a las 41 semanas de gestación. Peso al nacer de 3.200 g, talla de 47 cm, no se registró el dato del perímetro cefálico. Presentó anoxia perinatal de duración no precisada y se le dió de alta a los 8 días; a los 12 días de nacido presentó un cuadro de cianosis intensa y fue hospitalizado nuevamente.

El paciente fue remitido a la consulta de genética bajo los diagnósticos de Trisomía 21, cardiopatía congénita y displasia esquelética.

Al examen físico se observó un paciente en regulares condiciones generales con las siguientes medidas antropométricas: peso 3,14 kg, talla de 47 cm, perímetro torácico 49 cm y perímetro cefálico 38 cm.

En el examen físico se apreció, en la región craneofacial, macrocráneo con prominencia frontal, pelo fino y liso. Las fontanelas anteriores y posteriores muy amplias y se palpó una fontanela intermedia entre la



Fig. 1. Obsérvese la facies redondeada, desviación mongoloide de hendiduras palpebrales, epicantus bilateral, depresión del puente nasal, protrusión lingual y clinodactilia bilateral de 5os. dedos en manos. Asimismo se evidencia hipoplasia moderada del tercio medio de la cara, acortamiento rizomélico de miembros superiores y manos anchas y cortas. En esta figura no es evidente el signo de "mano en tridente".

anterior y la posterior, denominada tercera fontanela (16). Las cejas finas bien dibujadas y arqueadas. Cara redonda con desviación mongoloidea de la hendidura palpebral, epicantus bilateral, estrabismo convergente, puente nasal ancho y muy deprimido, nariz corta con la punta dirigida hacia arriba, anteversión de las fosas nasales, hipoplasia del tercio medio de la cara, boca pequeña con paladar alto y estrecho, protrusión lingual y surco mentoneano con prognatismo relativo. Los pabellones auriculares pequeños, de forma redondeada, rotados posteriormente, con sobrearrollamiento del hélix y trago prominentemente (Fig. 1).

En la región tóraco-abdominal detectamos: cuello corto con piel redundante en la nuca, tórax de forma piriforme con la punta del esternón palpable dirigida hacia adelante. El abdomen globoso con diástasis de los rectos y ombligo cutáneo. No se palpo visceromegalia. A la auscultación se escuchó un soplo grado III/IV en todos los focos, el cual según la evaluación pediátrica cardiológica, correspondía a una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*.

En el examen de las extremidades se observó un acortamiento rizomélico en las extremidades superiores e inferiores con un exceso de pliegues cutáneos, fundamentalmente en brazos y muslos, limita-



Fig. 2. En la columna vertebral se puede apreciar la disminución progresiva de la distancia interpeduncular a nivel lumbar. La pelvis es pequeña y cuadrada con escotadura ciática pequeña y profunda, la base del acetábulo es horizontal. En el extremo proximal de ambos fémures se observa engrosamiento radiotransparente.

ción bilateral a la extensión de los codos. Las manos anchas y cortas con el signo del tridente y clinodactilia bilateral de los 5^{os.} dedos, donde se observó un solo pliegue interfalángico en mano izquierda. Los pliegues de flexión palmares eran normales.

Los pies anchos y cortos en posición de valgo con un surco plantar longitudinal y una amplia separación entre 1er. y 2do. dedo de ambos pies e implantación proximal del primer dedo bilateral.

Al examen neurológico presentó una marcada hipotonía generalizada y el reflejo de Moro disminuido.

El estudio radiológico reveló macrocráneo, acortamiento de los huesos tubulares más acentuado en húmero y fémur, con ausencia del centro de osificación distal del fémur y una zona oval radiotransparente en el extremo proximal del fémur; el tórax era de forma acampanada y en la columna vertebral se observó una disminución de la distancia interpedicular de las vértebras lumbares (estrechamiento caudal). La pelvis era pequeña y cuadrada, la escotadura ciática pequeña y profunda y la base del acetábulo horizontal e irregular (Fig. 2).

Se realizó el estudio cromosómico mediante cultivo de sangre periférica según técnicas usuales. Se aplicó técnica de banda G. Se examinaron 30 mitosis de buena calidad. En todas las mitosis analizadas se constató la presencia de 47 cromosomas, con un cromosoma 21 extra y un complemento cromosómico sexual XY. No hubo alteraciones en los patrones de banda al nivel de resolución de la técnica empleada. El cariotipo se interpretó como correspondiente a trisomía 21 libre, cariotipo 47, XY +21. El paciente falleció a los 4 meses de edad por síndrome de muerte súbita.

DISCUSIÓN

Los signos clínicos observados en el probando, los hallazgos radiológicos característicos de la acondroplasia y el resultado del estudio cromosómico (47,XY+(21), permiten establecer, sin lugar a dudas, el diagnóstico de las dos enfermedades en el paciente.

La presencia concomitante de dos enfermedades genéticas en un mismo paciente ha sido variadamente descrita en la literatura. Se han reportado pacientes en los cuales coinciden dos enfermedades monogénicas (17,18), dos aberraciones cromosómicas (19-41), casos en los que en el mismo individuo se observan una aberración cromosómica y una enfermedad mendeliana (41-59) y pacientes en los cuales se observan simultáneamente una cromosomopatía asociada a entidades no claramente definidas como genéticas, pero no perteneciendo al cuadro clínico usual de tales cromosomopatías (60-67).

En particular, la asociación de Trisomía 21 y aneuploidia de los cromosomas sexuales ha sido reportada con relativa frecuencia, especialmente la asociación con el Síndrome de Turner (19-23), síndrome de Klinefelter (24-29) y Síndrome XYY (30-34). Asimismo se ha descrito la concomitante presencia de Síndrome de Down y Xq fragil (35-36).

El Síndrome de Down se ha asociado igualmente a enfermedades monogénicas, tales como acrososteolisis falángica autosómica recesiva (68), distrofia miotónica autosó-

mica dominante(69), ictiosis ligada al cromosoma X (70), distrofia muscular de Duchene (42), distrofia muscular tipo Becker (43), enfermedad de Gaucher (44), fenilcetonuria (45), deficiencia de fosfofructoquinasa (46), hydroxyloisurinuria (47), cistinuria y lisinuria (48), esclerosis tuberosa (49) y galactosemia (50). Se ha presentado, asimismo, la asociación de Trisomía 21 con entidades malformativas no hereditarias tales como Poland (51), enfermedad de Moyamoya (60,61,62) y Prune-Belly (63).

Por otra parte, la acondroplasia se ha reportado asociada a aneuploidías tales como el Síndrome de Klinefelter (64,65), Síndrome 47,XYY más Neurofibromatosis I (71) y al Síndrome de Down (15). De esta última asociación sólo se ha publicado un caso en la literatura mundial, descrito por Sommer y col en 1970 (15), en el cual se sospechó el diagnóstico de Acondroplasia a la edad de 17 meses y el de Síndrome de Down a la edad de 5 años; en nuestro paciente el diagnóstico de ambas entidades se realizó antes del primer mes de vida.

Es interesante hacer notar como las características de ambas entidades se manifiestan concomitante y claramente en el paciente, aun cuando en ocasiones una de ellas impone su característica sobre la otra, mientras que en otros aspectos se superponen. El resultado final de la suma de los caracteres clínicos de las dos enfermedades es un cuadro clínico único que permite el diagnóstico clínico inmediato de

las dos entidades. Nótese, por ejemplo, que la forma del cráneo es macrodolicocefálica, característica ésta de la acondroplasia, que borra la braquicefalia usualmente presente en la trisomía 21. El puente nasal, si bien deprimido en ambas enfermedades, lo es más intensamente en la acondroplasia, tal como se observa en este paciente. El resto de la facies presenta los detalles clínicos de la trisomía 21, es un campo dejado libre por la acondroplasia que usualmente no tiene, aparte de la prominencia frontal y la depresión del puente nasal, mayores rasgos dismorfológicos. Asimismo son interesantes las manos del paciente, ellas son cortas, como en ambos síndromes, pero con la braquiclinodactilia de los 5os. dedos, clásica en trisomía 21 y la mano en tridente, rasgo indudable de la acondroplasia. Tal vez la razón de la clara concomitante manifestación clínica de las dos enfermedades es que ambas afectan mayormente áreas diferentes. La acondroplasia afecta con mayor intensidad a las estructuras óseas, área relativamente indemne en la trisomía 21, mientras que ésta afecta en mayor grado casi todas las otras estructuras corporales, pero afecta muy poco a los huesos. Es por ello que básicamente, se encuentra una suma de características clínicas, facies y manos por ejemplo, pero que en algunos aspectos, como lo es el cráneo, una de ellas predomina.

Llama, asimismo, la atención el hecho de que estas dos enfermedades figuran cada una de ellas entre

las más frecuentes en su respectivo grupo etiológico, por lo cual se esperaría encontrarlas asociadas en un mismo individuo con una relativa frecuencia, mucho mayor que lo que se ha reportado. Si tomamos en cuenta que la frecuencia global del Síndrome de Down es de 1 en 800 RNV y la de la acondroplasia es de 1 en 15.000, la frecuencia esperada de que ambas se presenten juntas sería de 1 por cada 12.000.000 RNV. Si nos referimos en particular a las frecuencias obtenidas en el estudio realizado por Sanchez y col. en Ciudad Bolívar (8) en una muestra de recién nacidos, donde la frecuencia de Síndrome de Down resultó de 1 en 800 y la de Acondroplasia por neomutaciones fue de 1 en 11.000, la frecuencia esperada de un paciente con Acondroplasia y Síndrome de Down en la población de la cual procede nuestro paciente sería de 1 en 8.800.000 RNV.

Esta esperada relativa baja frecuencia podría arguirse para explicar, por si sola, la escasez de reportes en la literatura. Sin embargo, reportes de la Organización Mundial para Salud señalan que, para el año de 1997, nacieron en el mundo 365.000 niños diarios, lo que representa un total de 132.250.000 nacimientos para ese año (71). Sólo para ese año y con una frecuencia calculada de 1 en cada 12.000.000 de nacimientos, se esperarían 11 niños con trisomía 21 y Acondroplasia. A pesar de ello, sólo dos casos, incluyendo éste, han sido reportados en la literatura mundial en los últimos 32 años, lo que, aún para un hecho

de muy baja frecuencia, está significativamente muy por debajo de lo esperado.

Es posible que la ocurrencia combinada de las dos enfermedades aumente la mortalidad prenatal de los fetos afectados y que por consiguiente la mayoría de ellos pudieran ser perdidos como abortos. Es ya conocida la alta mortalidad prenatal de los fetos con trisomía 21 (72-73). No conocemos de datos sobre la mortalidad prenatal en acondroplasia. El hecho de que uno de los dos pacientes conocidos en la literatura haya fallecido tempranamente pudiera estar indicando una alta tasa de mortalidad postnatal temprana en este tipo de pacientes, lo que podría impedir su reconocimiento y posterior publicación.

Otra explicación posible pudiera basarse en el marcado aumento de diagnósticos prenatales y la realización de abortos en numerosos países en casos de fetos afectados por una o ambas enfermedades. No existen, sin embargo, reportes de abortos realizados por la presencia de estas dos condiciones, ni de diagnósticos prenatales de fetos afectados concomitantemente por las dos enfermedades.

Otro punto a ser tomado en cuenta y que pudiera considerarse quizás una razón más valedera, es el hecho de que los servicios de genética médica, no están ampliamente disponibles en los países altamente desarrollados, menos aún en los países de Latinoamérica, (74). Es posible, entonces, que a pesar de que hubieran nacido tales pacientes

no hubieran sido nunca diagnosticados y menos aún reportados.

El mecanismo de asociación al azar no puede ser excluido y nos parece el más aceptable si tomamos en cuenta además las edades de los progenitores del paciente, que si bien no son en extremo avanzadas, implican un riesgo mayor para ambas enfermedades. No obstante, otros mecanismos han sido propuestos para darle una posible explicación a la ocurrencia de dos eventos mutacionales en un mismo individuo. Pulst y col en 1991 (17) reportan un paciente que presenta Acondroplasia, Neurofibromatosis tipo I y un complemento cromosómico 47,YYY, y sugieren que los eventos mutacionales, frecuentes en la *Drosophila* y en el Maiz producidos por los elementos transposones, pueden ocurrir en el ser humano ocasionalmente y ser responsables del incremento en la frecuencia de mutaciones puntuales de novo y aneuploidias en el mismo individuo. Esta es un área que permanece abierta a la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SÁNCHEZ O., BRITO-ARREAZA A., ALVAREZ-ARRATIA M., RAMIREZ N.: Prevalencia de displasias esqueléticas en recién nacidos en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar. Venezuela. Período 1978-1990. Invest Clin 1991; 32:67-76.
2. ORIOLI I., CASTILLA E., BARBOSA-NETO J.: The birth prevalence rates for the skeletal

- dysplasias. *J Med Genet* 1986; 23:328-332.
3. CAMERA G., MASTROIACOVO P.: Birth prevalence of skeletal dysplasias in the Italian Multi-centric Monitoring System for Birth Defects. En: *Progress in Clinical and Biological Research*, Vol. 104 *Skeletal Dysplasias*. Alan R. Liss Inc. N.Y. Edit. Costas J. Papadatos, Christos S. Bartsocas. 1982. p. 441-449.
 4. OBERKLAID F., DANKS M., JENSEN F., STACE L.: and ROSSHANDLER S.: Achondroplasia and Hypochondroplasia. Comments on frequency, mutation rate and radiological features in skull and spine. *J Med Genet* 1979; 16:140-146.
 5. ORIOLI I., CASTILLA E., SCARANO G., MASTROIACOVO P.: Effect of paternal age in achondroplasia, Thanatophoric dysplasia, and osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1995; 59:209-217.
 6. VELINOV M., SALAUGENHAUPT S., STOILOV I., SCOTT C., GUSELLA J., TSIPOURAS P.: The gene for achondroplasia maps to the telomeric region of chromosome 4p. *Nature Genet* 1994; 6: 314-317.
 7. BELLUS G., HEFFERON I., ORTIZ DE LUNA R., HECHT I., HORTON W., MACHADO M., KAITILA I., MCINTOSH I., FRANCOMANO C.: Achondroplasia is define by recurrent G380R mutations of FGFR3. *Am J Med Genet* 1995; 56: 368-373.
 8. SANCHEZ O., SALAZAR A., BRITO-ARREAZA A., RAMIREZ N., ALVAREZ ARRATIA M.: Epidemiología de malformaciones congénitas en el Hospital Ruiz y Páez de Ciudad Bolívar. Una experiencia de 10 años. *Invest Clin* 1989; 30:159-172.
 9. WILSON M., CHAN L., HERBERT W.: Birth prevalence of Down syndrome in a predominantly latino population: a 15-year study. *Teratology* 1992; 45:285-292.
 10. KRIVCHENIA E., HUETER C., EDMONDS L., MAY D., GUCKENBERGER S.: Comparative epidemiology of Down syndrome in two United States populations, 1970-1989. *Am J Epidemiol* 1993; 137:815-828.
 11. STOLL C., ALEMBIK Y., DOTT B., ROTH M.: Epidemiology of Down syndrome in 118,265 consecutives birth. *Am J Med Genet Suppl.* 1990; 7:79-83.
 12. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Annual Report 1991 p 38. International Centre for Birth Defects (ICBD) Roma 1993.
 13. ZARAGOZA M., JACOBS P., JAMES R., ROGAN P., SHERMAN S., HASSOLD T.: Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: Studies of 432 trisomic fetuses and liveborns. *Hum Genet* 1994; 94:411-417.
 14. ANTONARAKIS S., PETERSEN M., MCINNIS M., ADELS-

- BERGER P., SCHINZEL A., BINKERT F., PANGALOS C., RAOUL O., SLAUGENHAUPT S., HAFEZ M.: The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: Determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992; 50:544-550.
15. SOMER A., EATON A.: Achondroplasia and Down's syndrome. *J Med Genet* 1970; 7: 63-66.
16. CHENCKE J., ROBINSON A.: The third fontanella. *J Pediatr* 1969; 75:617-622.
17. PULST S., PRIBYL T., BAKER D., RICARDI U., REN M., YAARI H., KORENBERG J.: Molecular analysis of a patient with neurofibromatosis 1 and achondroplasia. *Am J Med Genet* 1991; 40:84-87.
18. YOUNG I., RUGGINGS N., SOMERS J., ZUCCOLLO J., RUTTER N.: Lethal skeletal dysplasia owing to double heterozygosity for achondroplasia and spondyloepiphyseal dysplasia congenita. *J Med Genet* 1992; 29:831-833.
19. VAN BUGGENHOUT G., HAMEL B., TROMMELEN J., MIELOO H., SMEETS D.: Down-Turner syndrome: case report and review. *J Med Genet* 1994; 31:807-810.
20. JANSEN S., KRUGER A., LIEBENBERG G.: Turner/Down mosaicism. A case report. *S Afr Med J* 1991; 79:731-732.
21. COHEN M., DAVIDSON R.: Double aneuploidy (47,XX,21+45,X) arising through simultaneous double non-disjunction. *J Med Genet* 1972; 9:242-244.
22. TOWNES P., WHITE M., STIFFLER S., GOH K.: Double aneuploidy. Turner-Down syndrome. *Am J Dis Child* 1975; 129:1062-1065.
23. VILLAVERDE M., DA SILVA J.: Turner-mongolism polysyndrome. Review of the first eight known cases. *JAMA* 1975; 234: 844-847.
24. HOU J., WANG T.: Double aneuploidy with Down's-Klinefelter's syndrome. *J Formos Med Assoc* 1996; 95:350-352.
25. LORDA-SANCHEZ I., PETERSEN M., BINKERT F., MAECHLER M., SCHMID W., ADELSBERGER P., ANTONARAKIS S., ACHISEL A.: A 48,XXY,+21 Down syndrome patient with additional paternal X and maternal 21. *Hum Genet* 1991; 87:54-56.
26. NANKIN H., TALBOTT J., OSHIMA H., FAN D., PAN S., TROEN P.: Down and Klinefelter syndromes (48,XXY, G+) in a young man. Cytogenetic, endocrine and testicular steroidogenesis studies. *Arch Intern Med* 1974; 134:352-358.
27. EFINSKI D., DUMA H., APOSTOLOVSKI B., SOFIJANOV N., RISTEVSKI B., DARKOVSKI S.: Klinefelter's and Down's syndrome in a adolescent with abnormal EEG. *Clin Genet* 1974; 5:81-95.
28. NEU R., SCHEUER A., GARDNER LI.: A case of 48,XXY,21+

- in an infant with Down's syndrome. *J Med Genet* 1991; 8:533-535.
29. HECHT F., NIEVAARD J., DUCASON N., MILLER J., HIGGING J., KIMBERLING W., WALKER F., SMITH G.: Double aneuploidy: the frequency of XXY in male with Down's syndrome. *Am J Med Genet* 1969; 21:352-359.
 30. LEARY P., WEBB P., MELZER C., CLOSE H.: Down's syndrome additional YYY aneuploidy. *Clin Genet* 1975; 8:55-58.
 31. MURKEN J., LIPPOLDMULLER E., SPIESS H.: XYY syndrome and trisomy 21 (48,XXY,21+). A phenotype showing a combined autosomal and gonosomal chromosome aberrations. *Monatsschr Kinderheilkd* 1972; 120:469-471.
 32. OSZTOVICS M., IVADY G., BUHLER E.: XYY chromosomal complement, proven by fluorescence, in a child with trisomy 21:48,XXY,21+. *Humangenetik* 1971; 13:144-150.
 33. LAXOVA R., MCKEOWN J., SALDANA P., TIMOTHY J.: A case of XYY Down's syndrome confirmed by autoradiography. *J Med Genet* 1971; 8:215-219.
 34. STOLL C., FREY D., WILLARD D., MESSER J.: Down's syndrome with XYY additional aneuploidy. *Hum Genet* 1976; 34:85-88.
 35. COLLACOTT R., DUCKETT D., MATHEWS D., WARRINGTON J., YOUNG I.: Down syndrome and fragile-X syndrome in a single patient. *J Ment Defic Res* 1990; 34:81-86.
 36. ARINAMI T., KONDO I., HAMA-GUCHI H., TAMURA K., HIRANO T.: A fragile X female with Down syndrome. *Hum Genet* 1987; 77:92-94.
 37. DORANT B., LIMON J., MARTYNSKA L.: Trisomy 21 associated with XYY karyotype. *Endokrynol pol* 1980; 31:279-283.
 38. STEVENS J., LIN A., GETTIG E., FILKINS K., McPERSON E.: Another case of prenatally diagnosed 48,XXY,+21. *Am J Med Genet* 1995; 55:509-511.
 39. AL-AISH M., DODSON E., PLATO C.: Down's syndrome with XYY: 48,XXY,G+. *Am J Dis Child* 1971; 121:444-446.
 40. YEUNG C., YANG L.: Down's syndrome with X0/XY mosaicism. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65:391-395.
 41. MARTSOLF J., RAY M., BAUDER F., BOYCHUCK R., ARMSTRONG J.: Down and Turner syndromes in a female infant with 47,X,del(X)(p11),+21. *Hum Genet* 1977; 39:103-108.
 42. MOSER H.: Trisomy 21 in a boy with progressive muscular dystrophy (Duchenne). *Z Kinderheilkd* 1971; 109:318-325.
 43. SAKAI K., KOJIMA S., MATSUMURA T., TAKAGI A., ARAHATA K.: A case of Down syndrome complicated with Becker muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 1988; 33:1201-1203.

44. BESLEY G., FERGUSON-SMITH M., FREW C., MORRIS A., GILMORE D.: First trimester diagnosis of Gaucher disease in a fetus with trisomy 21. *Prenat Diagn* 1988; 8:471-474.
45. BLEHOVA B., PASOUTOVA N., SUBRT I.: Phenylketonuria associated with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1970; 14:274-275.
46. SCHWARZMEIER J., MOSER K., ZIMPRICH H., WEISS I.: Trisomy-21 with deficiency of erythrocyte-phosphofructokinase. *Z Kinderheilkd* 1970; 108:325-330.
47. GOODMAN S., BROWDER J.: Hydroxylysinuria in association with trisomy 21. *Lancet* 1970; 2:1141-1142.
48. HYNEK J., GOETZ P., HOZA J., KUBIK M., SEEMANOVA E., SEDLACKOVA M.: Cystinuria and lysinuria in Down's syndrome. *Cas Lek Cesk* 1970; 109:1088-1092.
49. ZITO M., VELLA L., SCIALFA G.: Familial association of tuberous sclerosis and mongolism. *Clinico-genetic contribution. Acta Neurol* 1969; 24:38-48.
50. AGOSTI E.: Galactose-uridyltransferase deficit in a patient with trisomy 21. *Quad Sclavo Diagn* 1972; 8:199-203.
51. CALVANI M., BIBLIOCCHI A., DEL PORTO G., COROLLI G., MATTEUZZI P.: Poland's syndrome, trisomy 21, mosaicism and deficiency of B lymphocytes with normal values of serum immunoglobulins. *Minerva Pediatr* 1976; 28:1536-1537.
52. ZERGOLLERN L., BERGOVIC D., FEMENIC-KES R.: Hemophilia Associated with Down's syndrome. *Lijec Vjesn* 1983; 105:296-299.
53. SENDRAIL M., GLEIZES L., SENDRAIL-PESQUE M., COLLOMBIES P.: Klinefelter's polygonosomy and achondroplasia. *Sem Hop* 1967; 43:1217-1225.
54. OIAN D., POPA M., FRYNS J.: An unclassifiable type of spondylo-peripheral epiphyseal dysplasia associated with 21 trisomy. *Genet Couns* 1993; 4:59-62.
55. FEIGIN E., UDASSIN R., SEROR D., SZOLD D., BEN NERIAH Z., GLICK B.: Antley-Bixler syndrome and esophageal atresia in a patient with trisomy 21. *Clin Genet* 1995; 47:53-55.
56. HERNANDEZ J., SALAS S., PASTOR I., QUERO J., COLLADO F., OMENACA F.: Chondrodysplasia punctata associated with Down's syndrome. presentation of a case and review of the literature. *An Esp Pediatr* 1988; 28:145-147.
57. KARLINSKY H., SANDOR P., BERG J., MOLDOFSKY H., CRAWFORD E.: Gilles de la tourette's syndrome in Down's syndrome-a case report. *Br J Psychiatry* 1986; 148:601-604.
58. GONCERZEWICZ M., SOCHA J., KRAWCZYNSKY M., BIALECHI M., IGNYS I.: Phenylketonuria coexisting with Down's

- syndrome and scleroderma. *Wiad Lek* 1977; 30:1767-1769.
59. BIRD T.: Myotonic dystrophy associated with Down syndrome (Trisomy 21). *Neurology* 1981; 31:440-442.
 60. VICARIS S., ALBERTINI G.: Moyamoya disease in Down's syndrome: a report of two cases. *J Ment Defic Res* 1991; 35:392-397.
 61. GOLDSTEIN E., SINGER H.: Moyamoya-like disease in Down's syndrome. *Pediatr Neurosurg* 1990; 16:14-16.
 62. TAKANASHI J., SUGITA K., ISHII M., IAI M., GOTO M., TANABE Y., NIIMI H.: A girl with Down syndrome complicated by moyamoya disease and symptomatic atlanto-axial instability. *No To Hattatsu* 1993; 25:248-252.
 63. BAIRD P., SADOVNICK A.: Prune belly anomaly in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1987; 26:747-748.
 64. KULAKOVA T., IGNATEV I.: Achondroplasia associated with klinefelter's syndrome. *Klin Med* 1986; 64:126-128.
 65. SAYLI B., GUL D., CAKIRBAY H.: Achondroplasia with XXY karyotype. *Clin Genet* 1994; 45:217-218.
 66. TAKANASHI J., SUGITA K., HONDA A., NIIMI H.: Moyamoya syndrome in a patient with Down syndrome presenting with chorea. *Pediatr Neurol* 1993; 9:396-398.
 67. AMACKER E., GRASS F., HICKEY D., HISLEY J.: An association of prune belly anomaly with trisomy 21. *Am J Med Genet* 1986; 23:919-923.
 68. NOGAMI H., MURACHI S.: Phalangeal acroosteolysis associated with Down Syndrome. *Klin Med Mosk* 1986; 64:126-128.
 69. BIRD T.: Myotonic Dystrophy associated with Down Syndrome (Trisomy 21) *Neurology* 1981; 31:440-442.
 70. DIAZ F., EVOLE M., CHAUME A., VILATA J., MARTINEZ APARICIO A.: Elastosis perforans serpigina associated with Down's Syndrome and sex-linked Ichthyosis Serpigina. Treatment with 13-cis-retinoic acid. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1989; 17:209-214.
 71. The World Health Report 1998. Life in the 21st. century. A vision for all. Report of the Director-General. World Health Organization, Geneva, 1998. p. 2.
 72. CREASY M., CROLLA J.: Prenatal Mortality of trisomy 21 (Down's syndrome). *Lancet* 1974; 1:473-474.
 73. KAJII T., OHAMA K., NIKAWA N., FERRIER A., AVIRACHAN S.: Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1973; 25: 539-547.
 74. SANCHEZ O.: Situación actual de los servicios de genética médica en Venezuela. *Brazilian J Genet, Suppl* 1997; 20:133-139.