

Medidas corporales y craneofaciales para definir criterios de variación fenotípica en el síndrome de Down, Medellín 1998

RAMIRO RINCÓN, JOSÉ L. RAMÍREZ, GONZALO VÁSQUEZ, ABEL DÍAZ, FABIOLA QUINTERO

CON EL PROPÓSITO DE ESTABLECER LAS MEDIDAS DIRECTAS que permitan discriminar a los pacientes con síndrome de Down (SD) de los no SD, caracterizar los de SD, hallar las diferencias con los no SD, determinar subgrupos dentro de los de SD y comparar las observaciones realizadas por los clínicos, se estudiaron 24 pacientes con SD, de sexo masculino y 5 años de edad, que presentaban trisomía libre del cromosoma 21 y que no tenían anomalías cardíacas congénitas, y 24 niños sanos de la misma edad como controles. Se realizaron 37 medidas directas en cabeza, cara, tronco, miembros superiores e inferiores. Tres de las 37 clasifican y separan a los de SD de los no SD (100%); cinco observaciones realizadas por los clínicos sólo discriminaron el 79,1% de los de SD. En la agrupación por variables se conformaron cinco subgrupos en los de SD; sólo uno de ellos contenía las variables utilizadas por los clínicos. Las variables con mayor coeficiente de variación fueron: peso, longitud de la pierna, longitud de la mano, ancho de la oreja, ancho del hélix e índice nasal en el SD; peso, ancho del hélix e índice nasal en los no SD. Los niños con SD presentaron menores talla y peso.

RAMIRO RINCÓN RODRÍGUEZ, Odontólogo, ortodoncista, Magister Ciencias Básicas Biomédicas (Defectos congénitos); DOCTOR JOSÉ LUIS RAMÍREZ CASTRO, Médico, Magister en Ciencias, Genetista clínico, Profesor, Unidad de Genética Médica; GONZALO VÁSQUEZ, Biólogo, Citogenetista, Profesor, Unidad de Genética Médica; ABEL DÍAZ, Asesor de Estadística, Centro de Investigaciones Médicas; FABIOLA QUINTERO R., Estudiante del pregrado de Medicina; todos de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

PALABRAS CLAVE

SÍNDROME DE DOWN

ANÁLISIS DISCRIMINANTE

ANÁLISIS DE CLASIFICACIÓN

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

OBSERVACIONES CLÍNICAS

INTRODUCCIÓN

LA INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE **Down (SD)** se ha calculado en 1 por 660 nacidos vivos (1). Su prevalencia está entre 1 por 700 y 1 por 1.000 nacidos vivos en Europa y Norteamérica y 1 por 1.000 nacidos vivos en Latinoamérica, cifra menor que de la población chilena (1 por 500) (2).

Este síndrome se origina en el 94% de los pacientes por una trisomía total del cromosoma 21 (trisomía libre), en 2,4% por mosaicismo y en el 3,3% por reordenamientos cromosómicos no balanceados como ocurre en las translocaciones Robertsonianas D/G y G/G, (trisomías parciales del 21) (3-5). Algunos estudios citogenéticos y moleculares en SD relacionan el número y severidad de las anomalías con la región crítica del cromosoma 21, comprendida en el brazo largo (q) entre las bandas 21q22.2 - 21q22.3 (6,7). Dicha correlación se basa en el análisis de los fenotipos observados en las trisomías parciales del cromosoma 21, los cuales a su vez dependen de los genes comprometidos (5,8).

El SD debido a trisomía completa del cromosoma 21 tiene su origen en una falta de disyunción del mismo durante la meiosis I o II (error tipo I o II) (9-11), y está relacionado con la edad materna (12-14).

En el SD se presentan problemas físicos y funcionales que se asocian con un cromosoma 21 extra (15-17). Las anomalías craneofaciales y dentales están entre los defectos más comunes (2,18-20). El SD presenta un fenotipo variable que consta de anomalías menores y mayores. Entre las menores pueden citarse: disminución de la circunferencia cefálica, braquicefalia, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba y afuera, cara plana, pliegue epicántico, implantación baja de las orejas, cuello corto, pliegues cutáneos redundantes en el cuello, línea simiana, braquidactilia y clinodactilia. Entre las anomalías mayores se incluyen las atresias duodenal y anorrectal, el megacolon, el páncreas anular, las cataratas, el labio y paladar fisurados, la atresia esofágica, la polidactilia preaxial y los defectos cardíacos, entre otras (21).

Feingold y colaboradores (22) propusieron que algunas de las anomalías del SD son atribuibles a una sobreexpresión de un locus específico, como resultado de dos copias idénticas de un alelo susceptible heredado del progenitor que originó la trisomía. El alelo de susceptibilidad puede ser una mutación rara o simplemente una isoforma de un gen que conduce al aumento del producto génico. Independientemente de la naturaleza exacta de dicho alelo, los mismos investigadores proponen que la obtención de dos copias idénticas del alelo mencionado y un tercer alelo proveniente del otro progenitor, hace que los individuos con SD sobrepasen un "umbral de susceptibilidad" que conduce a las manifestaciones fenotípicas que se observan. La obtención de las dos copias idénticas de un solo alelo en individuos trisómicos, "homocigocidad disómica", puede comprometer un cromosoma completo, como ocurre con el extracromosoma 21 originado por una falta de disyunción mitótica poscigótica. Por otra parte, la no disyunción durante la meiosis I y II puede ocasionar regiones de homocigocidad disómica, las cuales dependen del número y localización de intercambios genéticos entre los cromosomas sin disyunción. En esta forma, comparando regiones del cromosoma 21 en individuos con SD, con o sin

alteraciones fenotípicas específicas (17), sería posible identificar un intervalo de máxima homocigocidad disómica que esté correlacionado con las alteraciones. En el supuesto de que una mayor expresión de un locus específico sea importante para producir el fenotipo observado, tal región debe contener el gen o genes pertinentes (8). Por otra parte, hay evidencias de que la sola duplicación de la banda 21q22.1 y quizás la 21q22.2 podría generar muchas de las características fenotípicas del SD (23). Esta heterogeneidad citogenética podría explicar la variabilidad clínica descrita en la literatura (24).

El SD se caracteriza por deficiencia en el crecimiento durante la infancia y la prepubertad (25). Sin embargo, las curvas de velocidad de crecimiento se comportan en forma similar aunque sus valores con respecto a los controles sean diferentes (26).

Las descripciones de pacientes con SD contienen términos como braquicefalia, occipucio aplanado, microcefalia moderada, hipoplasia o aplasia del seno frontal, perfil facial aplanado, paladar corto, nariz pequeña, puente nasal bajo, orejas pequeñas, hipoplasias dentarias, cuello corto, hipoplasia de metacarpianos, falanges y pelvis. Estos términos representan intentos más o menos adecuados, pero subjetivos, por parte de los clínicos, para caracterizar los rasgos anatómicos y facilitar la comparación cualitativa entre los pacientes de un determinado síndrome y la diferenciación con otros síndromes. Muchas observaciones registradas sin medidas representan "impresiones personales" y son de limitado valor y confiabilidad. Excepto por fotografías, radiografías y modelos, tales observaciones son difíciles de comunicar. Es por lo tanto innegable el valor de mediciones más objetivas. Sin embargo, muchos rasgos fisiognósticos de gran interés y significado no son susceptibles por sí mismos de análisis métrico.

El SD, en particular, presenta gran variabilidad en las manifestaciones fenotípicas (anomalías mayores

y menores), y por lo tanto se requiere precisión para definir mediante medidas el grado de expresión de tales manifestaciones y por ende el número de las mismas. La obtención de medidas corporales y craneofaciales en pacientes con SD, permitirá definir los rasgos fenotípicos, registrar la variabilidad real, determinar las variables discriminatorias para clasificar el SD y no SD y agrupar por variables y casos al grupo de SD.

MATERIALES Y MÉTODOS

DE DOS CENTROS DE EDUCACIÓN ESPECIAL: Comité de Rehabilitación de Antioquia y Centro de Servicios Pedagógicos de la Facultad de Educación de la Universidad de Antioquia y de dos servicios de consulta médica: Hospital Infantil y Unidad de Genética de la Facultad de Medicina de la misma Universidad, se tomó una muestra de 24 niños con síndrome de Down (SD), con los siguientes criterios de inclusión: cinco años cumplidos, sin anomalías cardíacas congénitas y con trisomía completa del cromosoma 21. Los controles fueron 24 niños sanos de la misma edad, sin anomalías congénitas, ni anomalías cromosómicas de número corroboradas por examen de cariotipo, que pertenecen al Programa Salud Integral para la Infancia (SIPI) del Hospital Infantil. El estudio se llevó a cabo con el previo consentimiento escrito de sus padres.

Inicialmente se programó hacer medidas indirectas sobre radiografías y fotografías y directas sobre los pacientes. Las primeras no fueron posibles porque los niños con SD se atemorizaban al acercarse a los equipos de rayos X y fue imposible sujetarlos para obtener dichos registros. Se obtuvieron directamente 37 variables definidas en cabeza, cara, tórax, abdomen, miembros superiores e inferiores (27) (Tabla N° 1); seis variables se utilizaron para hallar los índices nasal, facial y cefálico (véase figura N° 2) Para las mediciones se utilizaron los siguientes instrumentos: compás, regla y calibrador de

antropometría (Siber-Hegner), cinta métrica, calibrador digital (Kanon EMC - 6 Nakamura Mfg. Co. Ltda.), regla transportadora utilizada en

ortodoncia (Ormco) y una balanza calibrada de capacidad 140 kg Detecto-Medic (Detecto Scales, Inc. Brooklyn N.Y. USA), utilizada para el control de los niños del programa SIPI.

Tabla N° 1

**MEDICIONES ANTROPOMÉTRICAS DIRECTAS EN VARONES DE 5 AÑOS
CON O SIN SÍNDROME DE DOWN (SD)**

Variables	SD (M=24)		no SD (M=24)		P
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	
Estatura *	97.34	6.21	108.02	5.60	< 0.001
Peso **	16.71	2.84	19.64	2.42	< 0.001
Longitud miembro inferior*	49.99	5.04	57.05	2.69	< 0.001
Longitud muslo*	24.81	2.36	27.42	1.40	< 0.001
Longitud pierna*	19.62	2.46	22.28	1.20	< 0.001
Ancho del tórax*	13.53	1.46	13.45	1.05	0.822
Profundidad del tórax*	16.92	1.59	18.41	0.75	< 0.001
Ancho biiliaca*	17.25	1.18	18.14	0.87	0.005
Ancho rodilla*	6.77	0.53	7.65	0.620	< 0.001
Ancho codo*	4.32	0.31	4.72	0.22	< 0.001
Ancho muñeca*	3.80	0.26	4.22	0.35	< 0.001
Circunferencia cefálica*	46.86	1.57	50.25	1.79	< 0.001
Circunferencia del cuello*	27.27	2.27	26.28	1.56	0.085
Circunferencia del tórax*	56.58	3.24	57.52	2.46	0.264
Circunferencia de la cintura*	54.45	3.41	54.29	3.32	0.864
Longitud brazo*	24.74	1.99	28.23	1.72	< 0.001
Longitud hombro - codo*	19.02	1.65	21.71	0.98	< 0.001
Longitud codo- muñeca*	15.82	4.43	16.78	1.49	0.320
Longitud mano*	9.98	1.17	10.92	0.67	0.001
Circunferencia del muslo*	31.86	3.13	34.59	2.71	0.002
Circunferencia de la pierna*	21.34	1.56	23.06	1.90	0.001
Circunferencia del tobillo*	16.08	1.57	17.37	0.96	0.001
Circunferencia del brazo*	17.32	1.40	17.34	1.51	0.960
Circunferencia del antebrazo*	16.87	1.11	16.88	0.99	0.989
Circunferencia de la muñeca*	11.95	0.61	11.99	0.79	0.823
Distancia intercantal interna*	29.35	2.21	29.72	1.65	0.515
Distancia intercomisural*	42.42	3.74	39.83	3.41	0.015
Longitud / oreja*	46.35	4.04	55.55	3.38	< 0.001
Ancho oreja*	26.11	3.63	26.58	2.07	< 0.001
Ancho hélix*	7.02	1.89	5.30	0.87	< 0.001
Ángulo oreja Frankfurt***	107.56	7.96	107.95	3.30	0.823
Índice cefálico****	84.85	5.27	81.05	4.35	0.009
Índice facial ****	119.53	10.58	121.99	9.23	0.394
Índice nasal****	84.01	14.10	80.37	9.04	0.293

* cm ** kg *** grados **** %

A los niños con SD que no tenían cariotipo y a los controles se les realizó dicho examen mediante la técnica de bandeado G en la Unidad de Genética de la Facultad de Medicina Universidad de Antioquia.

Para el análisis de datos se utilizó el paquete STATISTICA (versión 5.0). Se hicieron análisis discriminante (Discriminant Analysis) y de clasificación (Cluster Analysis) con el objetivo de encontrar las variables que permitían separar los dos grupos SD y no SD y determinar las funciones discriminantes con dichas variables. Se utilizaron los métodos de adición (Forward) y de eliminación (Backward) para hallar las variables discriminadoras (seleccionadoras o separadoras de grupo), aceptando en cada caso un valor de $F > 11.0$, sugerido por el paquete estadístico, como criterio para incluir la variable en el modelo. Las variables utilizadas para la discriminación se compararon en los dos grupos, usando la prueba t de Student.

En el análisis de clasificación se utilizaron como regla de ligamiento (Linkage) el método de Ward y como medidas de distancia, la distancia euclidiana, para agrupar los casos. Para agrupar variables se utilizó el promedio no ponderado de pares de grupo (Unweighted Pair-Group Average) y como medida de distancia la euclidiana.

RESULTADOS

SE OBSERVÓ QUE LOS NIÑOS CON SD son de menor estatura y peso. Las longitudes de los diferentes segmentos de los miembros superiores e inferiores son más cortas, lo que se refleja en su longitud total (Tabla N° 1).

Las medidas directas con mayor coeficiente de variación en los pacientes con SD fueron: peso, longitud de la pierna, longitud de la mano, ancho de la oreja, ancho del hélix e índice nasal (Tabla N° 1) y en el no SD: peso, ancho del hélix e índice nasal.

Las variables discriminadoras que finalmente se establecieron en el modelo fueron: estatura, diámetro intercomisural y longitud de la oreja (Tabla N° 2). Mediante estas variables es posible clasificar correctamente el 100% de los niños en los dos grupos.

Tabla N° 2

RESUMEN DEL ANÁLISIS DISCRIMINANTE

Variables en el modelo	F > 11.0	p	R ²
Estatura	17.28	0.000146	0.116096
Diámetro intercomisural	43.16	0.000000	0.433332
Longitud de la oreja	76.20	0.000000	0.375113

Los coeficientes de las funciones de clasificación para SD y no SD obtenidos del análisis discriminante se observan en la tabla N° 3. Aplicando el análisis discriminante a las variables comúnmente utilizadas por los clínicos para el diagnóstico de SD se encontró que tales variables clasifican el 79,2% de los pacientes con SD y a los controles en el 95,8% (Tablas N° 4 y 5). El análisis discriminante y la matriz de clasificación para las variables utilizadas por los clínicos, se presentan en las tablas 6 y 7, respectivamente.

Tabla N° 3
FUNCIONES DE CLASIFICACIÓN
PARA SD Y NO SD

Variables en el modelo	Coeficiente	
	SD	no SD
Estatura	2.574	3.047
Diámetro intercomisural	0.160	-1.131
Longitud de la oreja	2.837	4.173
Constante	-195.126	-258.625

Tabla N° 4
RESUMEN DEL ANÁLISIS DISCRIMINANTE
DE LAS OBSERVACIONES CLÍNICAS
(TODAS LAS VARIABLES)

Variables en el modelo	F > 11.0	p	R ²
Estatura	14.64	0.000425	0.3568
Peso	3.21	0.080089	0.5591
Perímetro cefálico	20.53	0.000048	0.4554
Índice cefálico	1.00	0.321189	0.2401
Índice nasal	0.042	0.836843	0.1297

Tabla N° 5
MATRIZ DE CLASIFICACIÓN PARA
LAS OBSERVACIONES CLÍNICAS

Grupo	Porcentaje correcto	SD	no SD
SD	79.166	19	5
no SD	95.833	1	23
Total	87.500	20	28

Al aplicar el análisis de clasificación al grupo de pacientes con SD, por casos, se reconocen cuatro

subgrupos tomando una distancia estandarizada del 30% (Figura N° 1). Agrupados por variables se reconocen cuatro subgrupos tomando una distancia estandarizada del 30% (Fig N° 2).

Tabla N° 6
RESUMEN DEL ANÁLISIS DISCRIMINANTE DE
LAS OBSERVACIONES CLÍNICAS

Variables en el modelo	F > 11.0	p	R ²
Estatura	10.83	0.001942	0.053
Perímetro cefálico	16.93	0.000163	0.053

DISCUSIÓN

LAS OBSERVACIONES HECHAS POR LOS CLÍNICOS para el diagnóstico de SD son más bien subjetivas y muchas veces no permiten un diagnóstico clínico preciso. En este estudio se tomaron las variables comúnmente utilizadas por el clínico: estatura, peso, perímetro cefálico, índice nasal e índice facial (estas últimas relacionadas con el tamaño de la nariz y de la cabeza). Se observó que ninguna de estas variables discriminó el 100% de los pacientes con SD, de los no SD (Tablas N° 4 y 5) y sólo describen dos de los cuatro subgrupos de SD (Figura N° 2) con lo que quedan por fuera otras variables discriminadoras. De las cinco variables utilizadas por el clínico, la estatura y el perímetro cefálico fueron las que explicaron mejor el fenotipo de SD (Tablas N° 6 y 7), pero no discriminan en un 100% a los 24 pacientes con SD, puesto que cinco se clasificaron incorrectamente y tampoco a los 24 controles; de estos, dos fueron clasificados como SD (Tabla N° 7).

Tabla N° 7

MATRIZ DE CLASIFICACIÓN PARA LAS OBSERVACIONES CLÍNICAS

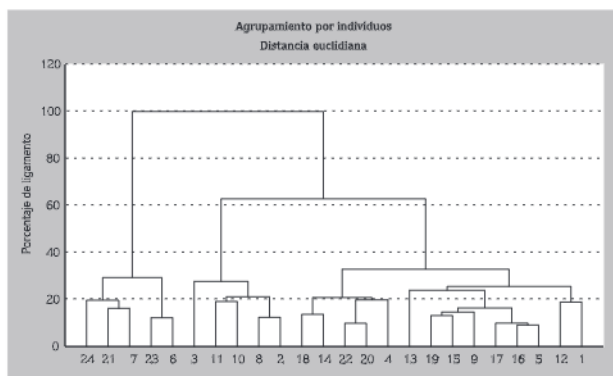
Grupo	Porcentaje correcto	SD	no SD
SD	79.166	19	5
no SD	91.666	2	22
Total	85.416	21	27

Con sólo tres de las 37 medidas directas: longitud de la oreja, diámetro intercomisural y estatura, es suficiente para discriminar en su totalidad a los pacientes con SD de los no SD (Tabla N° 2). Al realizar estas tres medidas y aplicar las ecuaciones con sus respectivos coeficientes (tabla N° 3), los varones de 5 años se pueden clasificar desde el punto de vista clínico y estadístico como SD o no SD.

Se asigna el caso al grupo cuya función presente el valor mayor.

Figura N° 1

AGRUPACIÓN DE LOS CASOS DE SD



En el análisis de agrupación por casos y variables, se observa que se conformaron cuatro subgrupos (Figuras N° 1 y 2). Uno de ellos se define por 35 variables. De las tres variables discriminadoras, dos se incluyen en el subgrupo extremo y opuesto al subgrupo que incluye el diámetro intercomisural.

Las variables utilizadas por los clínicos aparecen en dos de los cuatro subgrupos, lo cual sugiere que otras variables discriminadoras no se tienen en cuenta. Sin embargo, las apreciaciones de los clínicos son importantes, aunque sean subjetivas, pero tendrían mayor confiabilidad si se registraran otras variables como apoyo al diagnóstico.

Las medidas con mayor coeficiente de variación son: estatura, longitud del miembro superior, longitud codo-muñeca, angulación de la oreja, índice facial e índice nasal, tres de las cuales son utilizadas por los clínicos. La alta variabilidad es una posible explicación de la exclusión de dichas variables en el análisis discriminante.

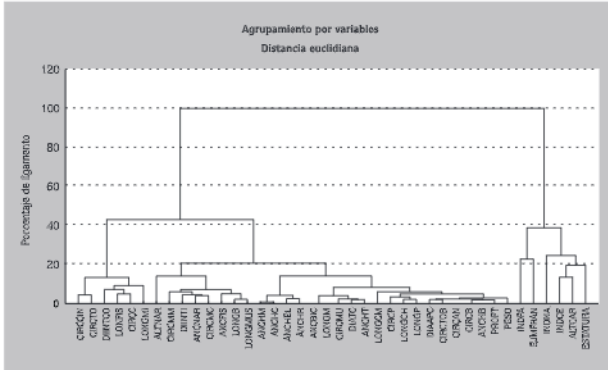
Por otra parte, se observa que las tres variables discriminadoras presentan diferencias significativas para los dos grupos analizados individualmente. Las variables utilizadas por los clínicos, con excepción del índice nasal, son igualmente significativas para los dos grupos (Tabla N° 1). Aunque la diferencia de las variables en los dos grupos analizados individualmente es estadísticamente significativa, la correlación entre ellas hace que algunas sean redundantes, quedando sólo las que explican la diferencia entre los dos grupos, SD y no SD (Figura N° 2).

Para futuros estudios deberán tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- Ampliar el tamaño de la muestra, incluyendo otros grupos de edad y sexo.
- Adaptar metodologías para otros tipos de registros (fotografías, radiografías craneofaciales e impresiones orales con alginato).
- Aplicar la anterior metodología con medidas antropométricas a otros defectos congénitos para su clasificación y comparación objetiva.

Figura N° 2

**AGRUPACIÓN DE LOS CASOS
POR VARIABLES (SD)**



- CIRCCIN: Perímetro cintura
- CIRCTO: Perímetro tórax
- DIINTCO: Distancia intercomisural
- LONFIS: Longitud oreja
- CIRC: Perímetro cefálico
- LONGMI: Longitud miembro inferior
- ALTAR: Altura de la nariz
- CIRCMM: Perímetro muslo
- DIINTI: Distancia intercantal interna
- ANCNAR: Anchura de la nariz
- CIRCNC: Perímetro cuello
- ANCFIS: Ancho oreja
- LONGB: Longitud brazo
- LONGMUS: Longitud muslo
- ANCHM: Ancho muñeca
- ANCHC: Ancho codo
- ANCHEL: Ancho helix
- ANCHR: Ancho rodilla
- ANCBIC: Ancho bicigomático
- LONGM: Longitud mano
- CIRCMU: Perímetro muñeca
- DIATC: Diámetro cefálico transverso
- ANCHT: Ancho del tórax
- LONGCM: Longitud codo- muñeca
- CIRCP: Perímetro pierna
- LONGCH: Longitud hombro - codo
- LONGP: Longitud pierna
- DIAAPC: Diámetro cefálico antero-posterior
- CIRCTOB: Perímetro tobillo
- CIRCAN: Perímetro antebrazo
- CIRCB: Perímetro brazo
- ANCHB: Ancho biiliaca*
- PROF: Profundidad del tórax
- PESO: Peso
- INDFA: Índice facial = (ALTAR/ ANCBIC)*100
- EJMFRAN: Angulo oreja-Frankfort
- INDNA: Índice nasal = (ANCNAR/ ALTAR)*100
- INDCE: Índice cefálico = (DIATC/ DIAAPC)*100
- ALTAR: Altura facial
- ESTATURA: Estatura

CONCLUSIONES

TRES MEDIDAS DIRECTAS DISCRIMINAN en un 100% a los pacientes varones menores de cinco años con SD de los no SD. Los clínicos utilizan observaciones que no discriminan el 100% de los pacientes con SD y no SD. Para el caso de la muestra, estas observaciones sólo identificaron el 79,1% con SD.

Todos los niños con SD son de menor estatura y peso.

Las variables con mayor coeficiente de variación en el SD son: peso, longitud de la pierna, longitud de la mano, ancho de la oreja, ancho del hélix e índice nasal, mientras que en no SD son: peso, ancho del hélix e índice nasal.

Aunque la muestra sólo incluyó varones de 5 años con SD, nuestro estudio confirmó que las observaciones realizadas por los clínicos son importantes, pero es necesario incluir otras variables discriminadoras y no redundantes para un diagnóstico con mayor exactitud de los pacientes con SD.

AGRADECIMIENTOS

A los Doctores María Isabel Gallego, Raúl Cadavid, Álvaro Ortiz y J. Mario Castrillón; a las directoras y profesoras del Comité de Rehabilitación de Antioquia y del Centro de Servicio Pedagógico de la Facultad de Educación de la Universidad de Antioquia. Al personal de los servicios de atención del Hospital Infantil y Unidad de Genética Médica de la Universidad de Antioquia. Así mismo, a los padres de familia y a los niños por su colaboración y ayuda en la realización de este trabajo.

SUMMARY

BODY AND CRANEOFACIAL MEASUREMENTS FOR DEFINING CRITERIA OF PHENOTYPIC VARIATION IN DOWN'S SYNDROME

Twenty four five year old male children with full 21 trisomy syndrome, without congenital heart anomalies, and twenty four healthy children of the same age and sex, as controls, were studied, in order to define the direct measurements that permit discriminating between Down's syndrome (DS) and no Down syndrome (NDS), to characterize those with DS, to find the differences with the NDS ones, to determine DS subgroups and to compare the observations of the clinicians. Thirty seven direct measurements of head, face, trunk, upper and lower limbs were performed. Out of them three classified and separated DS and NDS children (100%). Five observations performed by clinicians only discriminate 79,1% of the DS children. In the DS children, by grouping the variables, five subgroups were detected; only one of these included the variables used by the clinicians, namely: weight, leg length, hand length, ear width, helix width and nasal index in DS and weight, helix width and nasal index in NDS had the higher variation coefficient. DS children have lesser weight and size.

BIBLIOGRAFÍA

1. JONES KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5a ed. Philadelphia: Saunders; 1997: 7-11.
2. ONDARZA A, JARA L, BERTONATI MI, BLANCO R. Tooth malalignments in chilean children with Down's syndrome. *Cleft Palate-Craniofacial J* 1995; 32: 188-193.
3. PANGALOS C, THÉOPPHILE D, SINET PM, MARKS A, STAMBOULIEH-ABAZIS D, CHETTOUH Z, et al. No significant effect of monosomy for distal 21q22.3 on the Down's syndrome phenotype in "mirror" duplications of chromosome 21. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1.240-1.250.
4. CHEN H, ROSSIER C, LALIOTI MD, LYNN A, CHAKRAVARTI A, PERRIN G, et al. Cloning of cDNA for a human homologue of the *Drosophila* White gene and mapping to chromosome 21q22.3. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 66-75.
5. NADAL M, MILÀ M, PRICHARD M, MUR A, PUJALS J, BLOUIN JL, et al. YAC and cosmid FISH mapping of an unbalanced chromosomal translocation causing partial trisomy 21 and Down's syndrome. *Human Genet* 1996; 98: 460-466.
6. TASSONE F, CHENG S, GARDINER K. Analysis of chromosome 21 yeast artificial chromosome (YAC) clones. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1.251-1.264.
7. MUENKE M, BONE LJ, MITCHELL HF, HSRT I, WALTON K, HALL-JOHNSON K, et al. Physical mapping of the holoprosencephaly critical region in 21q22.3, exclusion of SIM2 as a candidate gene for holoprosencephaly, and mapping of SIM2 to a region of chromosome 21 important for Down's syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1.074-1.079.
8. SHEN JJ, WILLIAMS BJ, ZIPURSKY A, DOYLE J, SHERMAN SL, JACOBS PA, et al. Cytogenetic and molecular studies of Down's syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 915-925.
9. LORBER B, GRANTHAM M, PETERS J, WILLARD HF, HASSOLD TJ. Nondisjunction of chromosome 21: Comparisons of cytogenetic and molecular studies of the meiotic stage and parent of origin. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1.265-1.276.
10. ANTONARAKIS S, PETERSEN MB, McINNIS MG, ADELSBERGER PA, SCHINZEL AA, BINKERT F, et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 544-550.
11. PETERSEN MB, FRANTZEN M, ANTONARAKIS SE, WARREN AC, VAN BROECKHOVEN C, CHAKRAVARTI A, et al. Comparative study of microsatellite and cytogenetic markers for detecting the origin of the nondisjoined chromosome 21 in Down's syndrome. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 516-525.

12. TANZI R, WATKINS PC, STEWART GD, WEXLER NS, GUSELLA JF, HAINES JL. A genetic linkage map of human chromosome 21: Analysis of recombination as a function of sex and age. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 551-558.
13. ZHENG CH, BYERS B. When does maternal age-dependent trisomy 21 arise relative to meiosis? *Am J Hum Genet* 1996; 58: 268-269.
14. HARDY J. The Alzheimer family of diseases: many etiologies, one pathogenesis? *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 2.095-2.097.
15. KORENBERG JR, CHEN XN, SCHIPPER R, SUN Z, GONSKY R, GERWEHR S, et al. Down's syndrome phenotypes: The consequences of chromosomal imbalance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 4.997-5.001.
16. WILSON L, CURTIS A, KORENBERG LR, SCHIPPER RD, ALLAN L, CHENEVIX-TRENCH G, et al. A large, dominant pedigree of atrioventricular septal defect (AVSD): Exclusion from the Down's syndrome critical region on chromosome. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 1.262-1.268.
17. LAMB N, FEINGOLD E, SHERMAN L. Statistical models for trisomic phenotypes. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 201-212.
18. COHEN M, WINER R. Dental and facial characteristics in Down's syndrome (mongolism). *J Dent Res* 1965; 44: 197-208.
19. JENSEN G, CLEALL J, YIP A. Dentoalveolar morphology and developmental changes in Down's syndrome (trisomy 21). *Am J Orthod* 1973; 64: 607-618.
20. REULAND-BOSMA W, VAN DIJK L. Periodontal disease in Down's syndrome: a review. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 64-73.
21. KÄLLÉN B, MASTROIACOVO P, ROBERT E. Major congenital malformations in Down's syndrome. *Am J Med Genetics* 1996; 65: 160-166.
22. FEINGOLD E, LAMB N, SHERMAN L. Methods for genetic linkage analysis using trisomics. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 475-483.
23. KNIGHT L, YONG MH, TAN M, NG SL. Subtle translocation (18,21) confirmed by FISH in a patient with Down's syndrome. *Clin Genet* 1996; 50: 430-432.
24. PANGALOS C, TALBOT C, LEWIS JG, ADELSBERGER PA, PETERSEN MB, SERRE JL, et al. DNA polymorphism analysis in families with recurrence of free trisomy 21. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 1.015-1.027.
25. CRONK CE. Growth of children with Down's syndrome: Birth to age 3 years. *Pediatrics* 1978; 61: 564-568.
26. CRONK C, CROCKER AC, PUESCHEL SM, SHEA AM, ZACKAI E, PICKENS G, et al. Growth chart of children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* 1988; 81: 102-110.
27. LOHMAN T, ROCHE A, MARTORELL R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Washington: Library of the Congress; Cataloging in Publication Data, USA, 1988; 1-71.



