

Rev Biomed 1998; 9:214-222.

Prevalencia de mosaicos en 100 individuos con diagnóstico de Síndrome de Down.

Artículo Original

Lizbeth González-Herrera, Doris Pinto-Escalante, José M. Ceballos-Quintal.

Laboratorio de Genética, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.

RESUMEN.

Introducción.- El mosaicismo es la presencia en un mismo individuo, de dos o más poblaciones celulares con diferente constitución cromosómica. Del 2 al 3% de los sujetos con síndrome de Down son mosaicos. Es probable que la prevalencia de mosaicos sea mayor, ya que el número de células que se analizan con fines de diagnóstico, no permite detectar los mosaicos con una proporción baja de una segunda línea celular.

Objetivo.- El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de mosaicos en 100 sujetos con diagnóstico de Síndrome de Down.

Material y métodos.- A cada paciente se le realizó cariotipo en sangre periférica. Se examinaron 100 células en metafase con tinción común con Giemsa, para detectar mosaicos del 3% o mayores. Se consideró como una segunda clona, en el caso de células hiperdiploides o pseudodiploides, a la presencia de dos células por lo menos con la

misma alteración, y en el caso de células hipodiploides cuando al menos en tres células esté ausente el o los mismos cromosomas.

Resultados.- El 39% de los sujetos resultaron mosaicos, de éstos 35% presentaron dos líneas celulares y en 4% se encontraron tres líneas celulares. El 87% de los mosaicos con dos líneas celulares fueron una mezcla de células trisómicas y normales. En tanto que los mosaicos con tres líneas celulares presentaron, además de células trisómicas y normales, una tercera línea celular con el 21 adicional y ausencia de un cromosoma del grupo C o bien, presentaba dos cromosomas del grupo G adicionales.

Discusión.- Consideramos que la alta frecuencia de mosaicos observada en este trabajo, con respecto a lo descrito, guarda relación directa con el número de células analizadas. El origen probable para la mayoría de estos mosaicos, fue a partir de un cigoto trisómico que perdió el cromosoma ex-

Solicitud de sobretiros: M. en C. Lizbeth González-Herrera. Laboratorio de Genética, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán. Av. Itzáez No. 490 x 59. C.P. 97000, Mérida, Yucatán, México.

e-mail: lizbeth@tunku.uady.mx

Recibido el 9/Febrero/98. Aceptado para publicación el 25/Mayo/1998.

Este artículo esta disponible en <http://www.uady.mx/~biomedic/rb98943.html>

Vol. 9/No. 4/Octubre-Diciembre, 1998

tra por rezago anafásico en divisiones posteriores a la primera, ya que la células trisómicas se encontraron en proporción mayor con respecto a la línea normal. Por otro lado, el riesgo de recurrencia es diferente de acuerdo al hallazgo citogenético, por lo que es importante determinar la proporción de cada una de las líneas celulares, pues son una base para determinar el pronóstico de estos pacientes.

(Rev Biomed 1998; 9:214-222)

Palabras clave: Mosaico, trisomía 21, Síndrome de Down.

SUMMARY.

Prevalence of mosaics in 100 subjects with a diagnostic of Down syndrome.

Introduction.- Mosaicism is the presence, within one individual, of two or more cell lines with a different chromosomal constitution. About 2 to 3% of subjects with Down syndrome are mosaics. It is suspected, that the prevalence of mosaics is higher, since the number of cells that are analyzed for diagnostic purposes are not sufficient to detect mosaics with a low proportion of another cell population.

Objective.- The objective of this study is to determine the prevalence of mosaics en 100 sujetos with diagnostics of Down syndrome.

Materials and methods.- A peripheral blood karyotype was done on each patient. 100 metaphase cells were examined by simple stain technique with Giemsa to detect mosaics of 3% or more. A second clone was diagnosed, when at least two of the cells had the same anomaly, in the case of hyperdiploid or pseudodiploid cells; and if at least three cells were absent from the same chromosome, in the case of hipodiploid cells.

Results.- 39% of the subjects resulted mosaics, of these 35% had two cell populations and 4% had three cell types. 87% of the mosaics with two cell lines were a mix of trisomic with normal cells. Whereas, mosaics with three cell lines showed trisomic and normal cells plus a third cell line with

the extra chromosome 21 and the absence of a group C chromosome, or with two extra group G chromosomes.

Discussion.- We consider that the high prevalence of mosaics found in this study, with respect to what has been described, is related to the number of cells analyzed in each case. Most of these mosaics, probably arose from a trisomic zygote which lost the extra chromosome by anaphase lagging after the first division, since the trisomic line is found in higher proportion in relation to normal cells. Taking in to account that recurrence risk is different according to the cytogenetic findings, it is also important to determine the proportion of cells, since these contribute to establish the prognosis of these patients. *(Rev Biomed 1998; 9:214-222)*

Key words: Mosaic, Trisomy 21, Down Syndrome.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome de Down (SD) es la causa cromosómica más común de retraso mental. Su frecuencia varía entre 1/550 a 1/800 nacimientos en la población mundial (1-3). Esta patología se produce cuando ocurre triplicación parcial o total del cromosoma 21, por lo que también se conoce con el nombre de trisomía 21 (4). La mayoría de los pacientes con esta condición presentan en su cariotipo 47 cromosomas con un cromosoma 21 extra y libre en todas las células, constituyendo la trisomía 21 regular. El mecanismo principal que produce el cromosoma adicional es la no-disyunción en la primera o segunda división de la gametogénesis materna o paterna (5). En algunas ocasiones se han encontrado pacientes con trisomía 21 y cariotipos con 46 cromosomas, en los que la trisomía es el resultado de una translocación o un isocromosoma del brazo largo del cromosoma 21. En la translocación el cromosoma 21 adicional se encuentra unido a otro cromosoma, con mayor frecuencia del grupo G o D. Se han descrito también casos de trisomía 21 por mosaico, en los que un

Mosaicos en síndrome de Down.

porcentaje variable de células presentan una línea celular con cariotipo diferente a la línea celular con el cromosoma 21 adicional (6).

Se estima que aproximadamente del 2 al 3% de los sujetos con SD presentan trisomía 21 en mosaico (6). Consideramos importante referirnos a estos sujetos en particular, ya que los datos sobre su frecuencia se han subestimado. Esto se debe a que el pequeño número de células que se analizan de rutina con fines de diagnóstico, son insuficientes para detectar a los mosaicos que se presentan con una proporción baja de células con respecto a la otra (s) línea (s) celular (es).

El mosaicismo cromosómico es la presencia, en un mismo individuo, de dos o más poblaciones celulares con diferente constitución cromosómica y que provienen de un mismo cigoto, por lo tanto tienen identidad genética (7). Los mosaicos cromosómicos también reciben el nombre de mixoploidías. Si se considera que aproximadamente del 2 al 3% de los casos de SD son mosaicos, esto es 1/48, y que la frecuencia promedio de este síndrome en la población general es de 1/650, entonces se encuentra un mosaico por cada 31,000 nacimientos (8). De acuerdo a la nomenclatura citogenética, la condición de mosaico se designa con una diagonal (/) que separa las diferentes líneas celulares.

El primer caso de mosaico en SD se describió en una niña con algunas características físicas sugestivas de SD, pero con inteligencia superior a la desarrollada por el promedio de los sujetos afectados por esta patología. Sus cultivos de linfocitos y de fibroblastos mostraron un patrón en mosaico que consistía en células con 46 y 47 cromosomas (9).

Se ha postulado que los mosaicos de SD pueden originarse de un cigoto normal o de un cigoto trisómico por uno de los siguientes mecanismos (10,11):

a) Por no-disyunción mitótica después de la primera división de un cigoto normal. Como resultado se producen tres tipos de células con diferente constitución cromosómica: 45,-21; 46

(normal) y 47, +21. La línea celular con 45 cromosomas no es viable por ser una monosomía autosómica, por lo tanto queda un mosaico 46/47,+21.

b) A partir de un cigoto trisómico, formado por no-disyunción meiótica durante la gametogénesis materna o paterna, el cual perdería uno de los cromosomas 21 mediante rezaigo anafásico, después de la primera división mitótica. Esta posibilidad parece más atractiva, dado que está apoyada por el hecho de que el nacimiento con individuos mosaicos de trisomía 21 se asocia con frecuencia a la edad materna avanzada.

c) Para los casos descritos con aberraciones en más de un cromosoma en el mismo individuo, así como aquellos en los que uno de los progenitores y alguno de los hijos son mosaicos para el SD, el mecanismo que se propone es la presencia de genes que intervienen en el fenómeno de la no-separación cromosómica. Esta tendencia se manifiesta en sujetos mosaicos en generaciones sucesivas y puede reflejar anomalías en el control genético de la mitosis.

Cualquiera que sea el mecanismo por el cual se produce el mosaico, si se origina de un cigoto normal, la proporción de las células trisómicas es cada vez menor si el error ocurre en las últimas divisiones. Si se origina de un cigoto trisómico, la proporción de células trisómicas aumenta si el error ocurre en las últimas divisiones mitóticas. Así mismo, hay una rápida reducción en la proporción de todas las líneas celulares, excepto la última división que originó el mosaico. Por ejemplo, la no-disyunción de un cigoto normal en la primera división resultará en células trisómicas 100%, en la tercera división serían 33% de células trisómicas, y en la sexta, 1.6% (8).

El objetivo del presente trabajo es determinar la prevalencia de mosaicos en un grupo de sujetos afectados con esta patología. La detección de mosaicos es de utilidad para establecer criterios sobre el pronóstico de estos pacientes y apoya de manera importante el consejo genético.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se incluyeron en el estudio 100 pacientes que asistieron al Laboratorio de Genética del CIR-UADY y que tuvieron diagnóstico citogenético de SD por alteración numérica, o que presentaron características clínicas compatibles con el síndrome pero que tuvieron cariotipo normal en el análisis de rutina.

A cada paciente se le tomó 2 mL de sangre periférica heparinizada, con la que se realizó cariotipo por medio del cultivo de linfocitos por 72 horas a 37°C, en 5 mL de medio RPMI 1640, adicionado con 0.25 mL de fitohemaglutinina para estimular el crecimiento celular. El arresto de la división celular en la etapa de metafase se realizó con adición de 0.5 mL de colchicina a las 70.5 h de incubación. Después de este tiempo, las células fueron cosechadas por el método convencional para la obtención de cromosomas (12). Mediante tinción común con colorante de Giemsa, que identifica morfológicamente a los cromosomas por grupos (13), se analizaron 100 células en metafase de cada sujeto incluido con el fin de detectar mosaicos de 3% o más con 95% de confianza (14). Se analizaron con detalle 25 metafases, poniendo especial atención a los cromosomas del grupo G, al cual pertenece el cromosoma 21. En las metafases restantes se realizó conteo cromosómico y se identificó a los cromosomas del grupo G. De igual forma se examinaron con todo detalle aquellas metafases en las que el número cromosómico discordaba con el número modal esperado de 47. El criterio para seleccionar las metafases a analizar fue que tuvieran al menos 45 cromosomas, morfología clara y dos sobreposiciones cromosómicas como máximo. Como criterio para la detección de mosaicos se consideró la definición clásica, la cual acepta como clona anormal, en el caso de células hiperdiploides o pseudodiploides, la identificación de por lo menos dos células con la misma alteración. En el caso de células hipodiploides se requiere que cuando menos en tres esté ausente el o los mismos cromosomas (15).

RESULTADOS.

De los 100 casos analizados, 60% tuvieron el mismo complemento cromosómico: 47,XY o XX,+G (trisomía 21 regular), 39% resultaron mosaicos y en un caso (1%) se encontró con cariotipo normal en sangre periférica (cuadro 1).

En 35 casos de mosaicos se encontró dos líneas celulares y en 4 se encontraron 3 tipos de células (cuadro 2). El cuadro 3 muestra los hallazgos citogenéticos de los mosaicos y el porcentaje de cada una de las líneas celulares. La mayoría de los mosaicos con dos líneas celulares (87%) fueron una mezcla de células normales y células trisómicas. De éstos, en 29 casos la línea celular normal se encontró en proporción de menos del 10%, y en 5 (los casos 18, 43, 60, 62 y 89) la línea celular normal estuvo en proporción cercana al 50% o mayor. El caso 41 fue un mosaico con dos líneas celulares anormales: una trisómica para el cromosoma 21 y la otra monosómica para un cromosoma del grupo C con cariotipo 45,-C en el 4% de la población celular.

En los mosaicos con tres líneas celulares, además de las líneas trisómica y normal, se encontró la tercera línea celular con población diferente de células en proporción menor al 10%. Tres de estos casos consistieron en 93% de células trisómicas, 4% de normales y otra línea con 46 cromosomas que presentaban el cromosoma 21 adicional y les faltaba un cromosoma del grupo C en el 3% de las células, constituyendo un mosaico: 47,XX,+G/46,XX,-C,+G/46,XX. El otro corresponde a un

Cuadro 1
Resultados del estudio de cariotipo en sangre periférica de 100 casos de Síndrome de Down.

Cariotipo	N	%
Trisomía 21 regular	60	60
Mosaicos	39	39
Con dos líneas celulares	35	35
Con tres líneas celulares	4	4
Normal	1	1

Mosaicos en síndrome de Down.

mosaico con tres líneas celulares: una trisómica, una normal y la tercera con 48 cromosomas con dos cromosomas G adicionales en el 2% de las células analizadas, produciendo un mosaico 47,XX,+G/48,XX,+G,+G/46,XX (cuadro 3).

DISCUSIÓN.

Los pacientes con SD en mosaico con prevalencia de la línea celular trisómica 21 suelen diagnosticarse como trisomía regular cuando la línea celular se encuentra en proporción mayor al 90%. Por el contrario, cuando la línea celular trisómica 21 se encuentra en 10% de las células o menos, el diagnóstico con frecuencia pasa inadvertido. En el cariotipo de rutina, el número de metafases que se analiza generalmente es de 15 o menor. Con este número sólo es posible detectar mosaicos celulares de 25% o mayor (14). Por este motivo, al no identificarse mosaicos más bajos, se considera que la cifra de 2 al 3% de SD por mosaico es menor a la real.

En este trabajo, el número de pacientes con SD en mosaico resultó elevado con respecto a los estudios descritos con anterioridad. Por la metodología utilizada, que sólo permite reconocer a los cromosomas por grupos, se puede considerar que estos resultados se encuentran incrementados con respecto al número real de mosaicos. Con las técnicas que permiten identificar individualmente a los

cromosomas (bandas G o Hibridación *in situ*) se podría tener una evaluación más exacta. Sin embargo, la prevalencia seguiría aún más elevada con respecto a lo aceptado hasta ahora, que se basa en el análisis de pocas células, como lo demuestran las observaciones realizadas en 85 individuos con SD analizados por bandas G, en quienes se encontró 18.8% de mosaicos con una línea celular normal mayor del 3%, al analizar 100 metafases por cada individuo (15).

La mayoría de los mosaicos encontrados en este trabajo presentan dos líneas celulares, una trisómica y la otra normal, con predominio de la línea celular trisómica. Se considera que esta variedad de mosaicos se originan a partir de un cigoto trisómico, que pierde el cromosoma extra por rezago anafásico en las divisiones posteriores a la primera división postcigótica (10). Este hecho está apoyado por la línea trisómica que se encuentra en mayor proporción con respecto a la línea normal. De haber provenido de un cigoto normal, la proporción celular de la línea trisómica sería menor del 33%. Independientemente del mecanismo por el que se produzca el mosaicismo, si se origina de un cigoto trisómico mientras más tarde sea la división por la que ocurre el mosaico, la proporción de células trisómicas es mayor de 50% (8). Adicionalmente, la presencia de las líneas celulares 46/47 apoya el rezago anafásico como mecanismo de producción de mosaicos en estos casos.

Cuadro 2
Porcentaje de mosaicos con dos y tres líneas celulares en relación al total de mosaicos y al total de casos.

Mosaicos	No. de casos	% del total de mosaicos N=39	% del total de casos N=100
Con dos líneas celulares			
47,XY o XX, +G/46,XY o XX	34	87.17	34
47,XX, +G/45,-C	1	2.56	1
Con tres líneas celulares			
47,XX,+G/46,XX,-C,+G/46,XX	3	7.69	3
47,XX,+G/48,XX,+G,+G/46,XX	1	2.56	1

Cuadro 3
Complemento cromosómico encontrado en 39 pacientes mosaicos para Síndrome de Down

Caso	Cariotipo	Línea celular		
		Trisómicas %	Normal %	Otro %
3	47,XX,+G/46,XX,-C,+G/46,XX	93	3	4
4	47,XX,+G/48,XX,+G,+G/46,XX	92	6	2
5	47,XX,+G/46,XX	92	8	
6	47,XX,+G/46,XX	96	4	
7	47,XX,+G/46,XX	94	6	
8	47,XX,+G/46,XX,-C,+G/46,XX	93	3	4
11	47,XX,+G/46,XX	94	6	
12	47,XX,+G/46,XX	94	6	
13	47,XX,+G/46,XX	96	4	
16	47,XX,+G/46,XX	97	3	
18	47,XX,+G/46,XX	13	87	
19	47,XX,+G/46,XX	97	3	
24	47,XX,+G/46,XX	96	4	
30	47,XX,+G/46,XX	95	5	
31	47,XX,+G/46,XX	93	7	
32	47,XX,+G/46,XX	97	3	
34	47,XX,+G/46,XX,-C,+G/46,XX	93	3	4
36	47,XX,+G/46,XX	96	44	
40	47,XX,+G/46,XX	93	7	
41	47,XX,+G/45,X-C	96		4
43	47,XX,+G/46,XX	41	59	
47	47,XX,+G/46,XX	96	4	
48	47,XX,+G/46,XX	97	3	
50	47,XX,+G/46,XX	97	3	
51	47,XX,+G/46,XX	95	5	
52	47,XX,+G/46,XX	91	9	
53	47,XX,+G/46,XX	94	6	
56	47,XX,+G/46,XX	96	4	
57	47,XX,+G/46,XX	94	6	
59	47,XX,+G/46,XX	96	4	
60	47,XX,+G/46,XX	21	79	
61	47,XX,+G/46,XX	97	3	
62	47,XX,+G/46,XX	9	91	
64	47,XX,+G/46,XX	96	4	
68	47,XX,+G/46,XX	94	6	
87	47,XX,+G/46,XX	95	5	
88	47,XX,+G/46,XX	97	3	
89	47,XX,+G/46,XX	51	49	
97	47,XX,+G/46,XX	97	3	

Mosaicos en síndrome de Down.

Si el mosaico hubiese ocurrido por no disyunción en la primera división postcigótica de un cigoto trisómico, se formaría un mosaico 46/48 y en etapas posteriores a la primera división, se encontraría un mosaico de tres líneas celulares: 46/47/48. El caso 4, en el que se encontró tres líneas celulares con 46/47/48 cromosomas, pudo haberse originado por no-disyunción después de la primera división de un cigoto trisómico, ya que esta es la única posibilidad para formar un mosaico 47,XX,+G/48,XX,+G,+G/46,XX (10).

Es probable que los casos 18, 60 y 62 hayan surgido a partir de un cigoto normal, ya que en estos la línea trisómica se encuentra en menos del 33%. En estos casos sería importante conocer la proporción de células en otros tejidos, por ejemplo los fibroblastos de piel, pues se ha descrito con frecuencia una mayor proporción de células trisómicas en los fibroblastos que en los linfocitos de sangre periférica. Se ha observado que las células normales presentan una ventaja selectiva sobre las células trisómicas en los tejidos que se dividen rápidamente, como la sangre, por lo que las células aneuploides son reemplazadas y eliminadas fácilmente en este tipo de tejidos. En tejidos que presentan poca tasa de proliferación celular, como los fibroblastos, las células trisómicas son capaces de sobrevivir mayor tiempo (16). Posiblemente esta explicación se aplique al caso 89 que presentó el 51% de células trisómicas.

El hallazgo de un paciente con diagnóstico clínico de SD que resultó con cariotipo normal en sangre periférica puede deberse a la presencia de células trisómicas en otros tejidos de poco recambio. Así mismo, podría tratarse también de una trisomía parcial muy pequeña que incluyera la banda 21q22, pues está demostrado que este segmento es suficiente para expresar el fenotipo del síndrome (17). Se requerirían técnicas citogenéticas especializadas como la hibridación *in situ* para poder detectar esta aberración, ya que con bandas G no fue posible identificarla.

Con respecto al caso No. 41, resultó un mosaico 47/45, en cuyas células de 45 cromosomas

estaba ausente un cromosoma del grupo C. Consideramos que el cromosoma C faltante es el mismo en estas células, y dado que la única monosomía viable en el humano es la monosomía X, que produce el Síndrome de Turner, este podría ser un caso de mosaico de Síndrome de Turner asociado a trisomía 21. Debido a que predomina la línea trisómica, las manifestaciones clínicas son de SD. Se han descrito mosaicos con un cariotipo semejante en una niña de 9 años de edad con trisomía 21 regular y un mosaico 47,XX,+21/45,X (18).

Los mosaicos con tres líneas celulares (casos 3, 8 y 34) en los que se observó una línea aneuploide involucrando más de un cromosoma, se conocen como aneuploidias dobles. Este tipo de mosaicos apoyan la hipótesis sobre la presencia, en la especie humana, de genes que predisponen a la no-disyunción (11).

El grado de expresión fenotípica varía de acuerdo a los tejidos afectados por las células trisómicas así como la proporción de éstas. Aún más, teóricamente es posible para un sujeto fenotípicamente normal, portar una línea celular trisómica en un solo tejido. Por ejemplo, los casos con un número bajo de células anormales manifiestan pocas o ninguna anormalidad fenotípica externa, por lo que solo son detectados de manera ocasional. Si las células trisómicas se encuentran únicamente en el tejido germinal, puede identificarse al tener dos o más hijos con trisomía regular (19). Debido a que los tejidos estudiados con frecuencia son sangre periférica, médula ósea y piel, y el número de muestras que pueden obtenerse de un paciente es siempre limitado, aún en los casos en que no puede demostrarse la existencia de un mosaico, tampoco se puede excluir, particularmente si existe cierto grado de expresión fenotípica.

In vitro, las células normales y anormales puede sobrevivir y multiplicarse de distinto modo según las condiciones de cultivo; así, las proporciones observadas en la preparación de los cromosomas pueden no reflejar las proporciones exactas existentes en el sujeto estudiado. Las proporciones de cada línea celular encontrada en

el paciente, en el momento de la investigación, pueden ser totalmente distintas de las que existieron durante el período crítico de diferenciación y desarrollo en el primer trimestre de la vida prenatal (8). Por consiguiente, es importante determinar cuál es el tejido que presenta células trisómicas así como establecer la proporción de éstas en el cultivo.

La probabilidad de detectar un mosaico depende del porcentaje de las células anormales en el tejido examinado y del número de células contadas para el diagnóstico. Por lo tanto, resulta una necesidad diagnóstica el analizar un número grande de metafases para la identificación de estos pacientes mosaicos, ya que pueden tener la apariencia clásica del síndrome, o bien apreciarse casi normales dependiendo de la proporción de la línea celular trisómica. Además, teniendo en cuenta que el riesgo de recurrencia es diferente de acuerdo al hallazgo citogenético, resulta importante examinar suficiente número de células cuando se sospecha diagnóstico de SD. El pronóstico para el individuo mosaico para SD puede variar de acuerdo a la predominancia de las células anormales. En general, se puede considerar que mientras menor sea el porcentaje de células trisómicas, son menores las manifestaciones fenotípicas y el desarrollo intelectual se encuentra menos afectado. Así mismo el riesgo de recurrencia para los progenitores del afectado varía si se trata de un SD por trisomía regular o por mosaico, por lo que resulta trascendente la información citogenética correcta para proporcionar asesoría genética a la familia. En ambas situaciones el riesgo de recurrencia es bajo, sin embargo, debido a que el mosaicismo es un evento post-cigótico, se considera con menos probabilidades. Cuando la expresión fenotípica en un individuo hace sospechar el diagnóstico de SD, y el análisis cromosómico rutinario resulta normal, debe solicitarse el conteo de 100 metafases para buscar una línea celular trisómica que se encuentre en baja proporción.

REFERENCIAS.

- 1.-Hernández D, Fisher E. Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. *Hum Mol Genet* 1996; 5:1411-6.
- 2.- Guizar-Vázquez J. Genética clínica. Diagnóstico y Manejo de las enfermedades hereditarias. 2a. edición. México: El Manual Moderno; 1994. p. 217-26.
- 3.- Mutchinick O, Lisker R, Babinsky B. Riesgo para síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población mexicana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48:534-7.
- 4.- Leujene J, Turpin R, Gauthier M. Le mongolisme; premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Ann Génétique* 1959; 1:41.
- 5.- Flannery DB. Nondisjunction in Down Syndrome. *Am J Med Genet* 1988; 31:181-2.
- 6.- Salamanca F. Citogenética humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas. México: Editorial Médica Panamericana; 1990. p. 117-27.
- 7.- Ford CE. Mosaics and Chimeras. *British Med Bull* 1969; 25:104-8.
- 8.- Richards BW. Mosaic mongolism. *J Ment Defic Res* 1969; 13:66-83.
- 9.- Clarke CM, Edwards JH, Smallpiece V. 21 trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with mongoloid characters. *Lancet* 1961; 1:1028.
- 10.- Niikawa N, kajii T. The origin of mosaic Down Syndrome: Four cases with chromosome markers. *Am J Hum Genet* 1984; 36:123-30.
- 11- Faag TI, Teebi AS. Posible evidence for genetic predisposition to nondisjunction in man. *J Med Genet* 1988; 25:136-7.
- 12.- Salamanca F. Desarrollo de la metodología citogenética: contribuciones al conocimiento de la estructura cromosómica y sus aplicaciones en la clínica. *Gac Med Mex* 1983; 119:315.
- 13.- Paris Conference 1971: Standardization in human cytogenetics. Birth defects: original article series XI:9. New York: The National Foundation; 1975.

Mosaicos en síndrome de Down.

- 14.- Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables on 90%, 95% y 99%, confidence limits and comments of use. *Am J Hum Genet* 1977; 29:94-7.
- 15.- Armendares S, Buentellos L, Salamanca F. Frecuencis de mixoploidías en 85 casos índice con síndrome de Down. *Rev Invest Clín* 1990; 42:103-7.
- 16.- Antonakaris SE, Avramopoulos D, Blouin JL, Talbot CC, Schinzel AA. Mitotic errors in somatic cells cause trisomy 21 in about 4.5% of cases and are not associated with advanced maternal age. *Nature Genet* 1993; 3:146-9.
- 17.- Osoegawa K, Susukida R, Okano S, Kudoh J, Minoshima S, Shimizu N, et al. An integrated map with cosmid/PAC contigs of a 4 Mb Down syndrome critical region. *Genomics* 1996; 32:375-87.
- 18.- Medenis R, Forbes A, Rosenthal IM. Mosaicism associated with mongolism. *Society Pediatrics Research. 32nd Annual Meeting* 1962. p. 75.
- 19.- Sachs ES, Jahona MGJ, Los FJ, Pijpers L, Wladimiroff JW. Trisomy 21 mosaicism in gonads with unexpectedly high recurrence risks. *Am J Med Genet* 1990; 7 (suppl):186-8.