

ABERRACIONES CROMOSOMICAS HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS (1977-1984), COSTA RICA

Lic. Gina González Vargas *
Lic. Misael Quesada Alpizar *

RESUMEN

El Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños ha estudiado citogenéticamente 1411 pacientes desde 1977 hasta 1984. Se hizo una recopilación de esta información y se encontraron 205 pacientes con cariotipo anormal, lográndose obtener información sobre 126 de ellos y sobre un número igual de individuos testigo del mismo sexo y año de nacimiento que habían sido referidos al Servicio de Genética pero que resultaron con cariotipo normal.

El análisis de los datos reveló que no existe asociación estadística significativa entre la presencia de una aberración cromosómica y el mes de nacimiento, cantón de procedencia, edad y ocupación de los padres, estado civil de la madre, número de gestaciones, partos y abortos y presencia de otras malformaciones en la familia del paciente. Sin embargo, el 23% de las madres de los niños con aberraciones cromosómicas tienen más de 35 años de edad, comparado con sólo un 10% en el grupo testigo.

El 13,89% de las aberraciones cromosómicas detectadas son numéricas mientras que apenas un 0,63% son de tipo estructural. Asimismo, se nota un predominio de las trisomías 21, 18 y 13, síndrome de Klinefelter y síndrome de Turner.

SUMMARY

The Department of Genetic of "Hospital Nacional de Niños" has made a cytogenetical study on 1411 patients from 1977 to 1984. The analysis made in this group showed find that 205 patients have anormal kariotype. Information from 126 patients was obtained and compared with a witness group of the same number, sex, year of birth, with normal kariotype.

The analysis showed that there is no significant statistical association between the presence of a chromosomal aberration and month of birth, age, parents occupation, mother's civil status, location, number of gestations, child-births, abortions and the presence of other malformations on the patients family. Nevertheless, 23% of the mothers that bear children with chromosomal aberrations are 35 years old or more, compared with only 10% of the witness group. Chromosome aberrations are numeric in 13,89 % of the cases while 0,63% belong to the structural type. In the same way, trisomies 21, 18 and 13, Klinefelter Syndrome and Turner Syndrome were predominant.

Aberraciones cromosómicas,
Hospital Nacional de Niños, 1977-
1984, Costa Rica.

*Escuela de Biología, U.C.R.

INTRODUCCION

Los avances en el campo de la citología han permitido reconocer individualmente cada uno de los 23 pares de cromosomas y determinar que ocurren variaciones en la estructura y en el número de cromosomas que originan aberraciones (1). Además, se pueden encontrar aberraciones cromosómicas en personas fenotípicamente normales (2).

Las variaciones estructurales como la deficiencia, la duplicación y los isocromosomas, no modifican el número de cromosomas, pero producen cambios en el número de genes del genoma; o varían el orden génico, como la translocación y la inversión (3).

Se han mencionado varios factores como posible causa de aberraciones cromosómicas y existen otras donde se ha demostrado inequívocamente su asociación (4). La etiología se ha buscado en ciertos agentes químicos (5, 6); los anti-conceptivos (7, 8); el fumado (9, 10); la radioactividad (11, 12, 13); la consanguinidad (14, 15); el tipo sanguíneo (16); la edad de los padres (17, 18, 19); el mes de nacimiento (20, 21); así como en factores intrínsecos, por ejemplo tipos raros de -1-antitripsina, genes que regulan la no disyunción (4) y anticuerpos tiroideos (22).

El Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" (H.N.N.) es el único en su tipo en todo el país. Se fundó en 1977 y cuenta con un registro de los pacientes que han sido referidos para evaluación citogenética con el propósito de confirmar la presencia de una aberración cromosómica o para determinar el sexo genético del paciente. El estudio integral de la información acumulada no había sido realizado hasta la fecha y se desconocían aspectos fundamentales de sus resultados, como la proporción de pacientes con aberraciones cromosómicas respecto al total de casos examinados, frecuencia de cada tipo de aberración y la asociación de estas patologías con algunos factores biosociales, como lo son el cantón de procedencia del paciente, el estado civil de la madre, la ocupación y edad de los padres, y si existen personas con malformaciones en la familia (ANEXO 1).

OBJETIVOS

1. Estimar la frecuencia de individuos con cariotipo alterado en relación al total de casos referidos al Servicio de Genética del H.N.N. durante los años 1977-1984.

2. Calcular la frecuencia de cada uno de los tipos de aberraciones cromosómicas registradas en el Servicio de Genética durante ese periodo.

3. Analizar los antecedentes personales y familiares de los afectados para determinar si hay factores biosociales que muestren asociación con la presencia de la anormalidad.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una recopilación de la información contenida en el archivo del Servicio de Genética del Hospital de Niños, de 1977 hasta 1984, incluyendo el nombre del paciente, número de expediente clínico, número de registro en el Servicio de Genética, año en que se practicó el examen, sexo, nombre del hospital de referencia, diagnóstico principal de ingreso, presencia de malformaciones o enfermedades asociadas y resultado del examen cromosómico.

Del total de 205 pacientes que mostraron un cariotipo anormal, en 126 casos se logró completar una ficha con información complementaria sobre lugar y fecha de nacimiento, posición en la hermandad, presencia de otras malformaciones asociadas, así como información de la madre: nombre, edad, estado civil, domicilio, ocupación, número de gestaciones, de partos y de abortos; y del padre: nombre, edad, ocupación y relación de parentesco con su esposa. En ambos casos se consideró, además, la presencia de parientes con malformaciones (ANEXO 1).

Para cada uno de estos 126 casos en que fue posible completar la información anterior, se escogió un individuo testigo del mismo sexo y año de nacimiento. Este grupo testigo se obtuvo de entre pacientes que fueron referidos al Servicio de Genética, pero que resultaron con cariotipo normal.

En algunos casos fue necesario recurrir a los expedientes de los hospitales de referencia y a visitas a los hogares de los pacientes con el propósito de completar y verificar datos. La infor-

mación de cada paciente fue procesada en la computadora de la Universidad de Costa Rica, utilizando el programa S.P.S.S. (23).

RESULTADOS

Durante el período de estudio (1977-1984) el Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños examinó 1411 pacientes, el 47,3% hombres y el 52,7% mujeres. Un total de 205 mostró alguna irregularidad en su cariotipo, lo que equivale a un 14,5% (Cuadro 1).

Cuadro 1
DISTRIBUCION GENERAL
DE LOS PACIENTES POR SEXO SEGUN
EL RESULTADO CITOGENETICO

SEXO	RESULTADO CITOGENETICO		TOTAL
	Normal	Anormal	
Masculino	581 (41,2)*	87 (6,1)	668 (47,3)
Femenino	625 (44,3)	118 (8,4)	743 (52,7)
TOTAL	1206 (85,5)	205 (14,5)	1411 (100)
Razón sexual	1,08	1,36	1,11

* Número (porcentaje)

El análisis de los datos reveló que no existe asociación estadística significativa entre la presencia de una aberración cromosómica y el mes de nacimiento, cantón de procedencia, edad y ocupación de los padres, estado civil de la madre, número de gestaciones, de partos y abortos y presencia de otras malformaciones en la familia. Sin embargo, en el cuadro 2 se muestra que en el grupo de los portadores de aberraciones cromosómicas un 23% tienen madres cuya edad es mayor de 35 años, en comparación con sólo un 10% en el grupo testigo, aunque la prueba de chi cuadrado ($X = 11,4$; $p = 0,05$) resulta no significativa. En el cuadro 3 se da la distribución de los pacientes según la edad del padre, se ve que el grupo etario predominante es el de 25 a 29 años de edad, pero no se evidencia ningún posible efecto de la edad paterna en la presencia de aberraciones en los hijos ($X = 8,44$; $p = 0,05$).

El cuadro 4 da la distribución de los individuos estudiados según el año en que se practicó el examen y de acuerdo al resultado citogenético. Se observa un creciente aumento en el número de exámenes solicitados, aunque el porcentaje de casos positivos se mantiene relativamente estable a través del periodo estudiado.

El cuadro 5 muestra una clasificación de los pacientes estudiados de acuerdo al sexo y según el resultado del examen citogenético practicado; en él se destaca un 13,89% de aberraciones numéricas detectadas en comparación de sólo un 0,63% de aberraciones estructurales. Asimismo se nota un predominio de las trisomías 21, 18, 13, síndrome de Klinefelter y síndrome de Turner.

Al hacer una comparación entre algunos de los diagnósticos de ingreso y el resultado del estudio citogenético de cada uno de los pacientes examinados, como se muestra en el cuadro 6, se observa en algunos casos, una falta de precisión en el diagnóstico: en los hombres, de 32 casos diagnosticados como aberración cromosómica, el 91,6% resultó con cariotipo normal. De 61 casos sospechosos de trisomía 21 (Síndrome de Down) 49, o sea un 80% resultaron positivos; de 34 posibles síndrome de Klinefelter sólo 14 se demostraron y de 12 "trisomías 13" diagnosticadas únicamente 4 resultaron positivas. En las mujeres el panorama fue similar y de 162 posibles casos diagnosticados con aberraciones cromosómicas, 5 fueron confirmados. De 67 mujeres diagnosticadas con síndrome de Down, hubo 40 aciertos y de 85 posibles síndromes de Turner, 31 fueron correctos, lo que corresponde al 36,5%.

Es evidente que la proporción de individuos con cariotipo anormal encontrados es muy baja, más si consideramos que la mayoría de estos individuos presentan características fenotípicas que atraen la atención del médico. Sin embargo, otros autores han tenido resultados similares (24, 25, 26, 27, 28) y, por ejemplo, en un estudio de pacientes con malformaciones y retardo mental el 41% de los casos con anomalías sexuales mostró aberraciones cromosómicas y el 36% de los pacientes estudiados por sospechas de aberraciones autosómicas manifestaron un resultado positivo (29).

Cuadro 2
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON ABERRACIONES CROMOSOMICAS
Y TESTIGOS SEGUN LA EDAD DE LA MADRE

Edad de la madre (años)	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frecuencia acumulada	Número	%	Frecuencia acumulada
15-19	15	12	100	14	12	100
20-24	43	35	88	45	36	87
25-29	25	19	53	38	29	51
30-34	13	11	34	15	12	22
35-39	16	12	23	11	8	10
40-44	11	9	11	3	2	2
45-49	3	2	2	0	0	0
TOTAL	126	100	-	126	100	-

$X^2 = 11,40; p > 0,05$

Cuadro 3
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES CON ABERRACIONES CROMOSOMICAS
Y TESTIGOS SEGUN LA EDAD DEL PADRE

Edad del padre (años)	AFECTADOS			TESTIGOS		
	Número	%	Frecuencia acumulada	Número	%	Frecuencia acumulada
15-19	2	2	2	5	4	4
20-24	32	25	27	22	17	21
25-29	34	27	54	44	35	56
30-34	22	17	71	21	17	73
35-39	12	9,5	80,5	13	10	83
40-44	12	9,5	90	13	10	93
45-49	7	6	96	2	2	95
50-54	4	3	99	3	3	98
55 y más	1	1	100	2	2	100
TOTAL	126	100	-	126	100	-

$X^2 = 8,44; p > 0,05$

El porcentaje de anomalías estructurales resultó muy bajo comparado con el de variaciones numéricas, esto puede ser consecuencia de las limitaciones propias de las técnicas usadas en el Servicio de Genética, que no discrimina aquellas aberraciones que modifican levemente la estructura del cromosoma, pues la técnica de bandeado cromosómico, que es más eficiente en es-

te propósito, no se practica de rutina en el servicio. Así, muchos individuos con fenotipo dismórfico se clasifican como normales, aún cuando probablemente son portadores de alguna ligera aberración estructural, una alteración a nivel génico (30) o se traten de una genocopia, una fenocopia o un mosaico de difícil determinación (31).

Cuadro 4
DISTRIBUCION POR AÑO SEGUN EL RESULTADO CITOGENETICO

AÑO	RESULTADO CITOGENETICO		% ANUAL Cariotipo anormal	TOTAL
	Normal	Anormal		
No anotado	4 (0,3)*	1 (0,1)	-	5 (0,4)
1977	13 (1,1)	1 (0,1)	7,1	14 (1,0)
1978	93 (7,7)	22 (1,6)	19,1	115 (8,2)
1979	129 (10,7)	23 (1,6)	15,1	152 (10,8)
1980	153 (12,7)	17 (1,2)	10,0	170 (12,0)
1981	159 (13,2)	29 (2,0)	15,4	188 (13,3)
1982	184 (15,3)	25 (1,7)	12,0	209 (14,8)
1983	217 (18,0)	38 (2,7)	14,9	255 (18,1)
1984	254 (21,1)	49 (3,5)	16,2	303 (21,5)
TOTAL	1206 (85,5)	205 (14,5)	x = 12,5	1411 (100)

* Número (porcentaje)

La poca concordancia obtenida cuando se compara el diagnóstico de ingreso con el resultado citogenético también ha sido encontrada por otros autores (25) y en el caso del Servicio de Genética del H.N.N. puede ser debida a que en la mayoría de los casos el diagnóstico de ingreso, que es el diagnóstico con que el paciente es referido, no es practicado por un especialista, y a las limitaciones propias de la técnica utilizada, las cuales hacen que en algunos casos no pueda ser confirmado un diagnóstico de egreso correcto.

La observación del Cuadro 4 deja ver un incremento anual en el número de exámenes solicitados en el servicio y aunque el porcentaje de individuos con resultado positivo se mantiene prácticamente constante a través del período estudiado, es previsible que para los próximos años deben de tomarse las medidas necesarias para atender la demanda de citas, esto incluye la capacitación de personal técnico de laboratorio y médico especializado.

CONCLUSIONES

Considerando el elevado costo de elaboración de los cariotipos, así como la relativamente baja frecuencia de resultados positivos en dicho examen, la reducida concordancia entre el diagnóstico de ingreso y egreso y la creciente demanda por los servicios de esta unidad médica, cree-

mos conveniente hacer una evaluación de los procedimientos que regularmente se han seguido para aplicar el examen del cariotipo y dictar las normas necesarias tendientes a reducir ese 85,5% de casos en que se practica este examen con resultados negativos y con el consiguiente gasto de recursos materiales y humanos que pueden ser dirigidos a mejorar la calidad del servicio.

Es necesaria una mejor y más precisa elaboración de los expedientes clínicos, detallarse más la información, tanto del paciente como de su familia, e incluir datos sobre consanguinidad entre los padres, antecedentes sobre malformaciones asociadas, características de la gestación, estado de salud materna, uso de medicamentos, etc.

Es importante hacer ver la imperante necesidad de capacitar más personal médico y de laboratorio especializado que pueda cumplir en el futuro con la demanda del servicio y proyectar sus esfuerzos a través de programas prospectivos de vigilancia y prevención como ha sido sugerido por otros autores (32, 33).

Finalmente citaremos la urgencia de mejores condiciones físicas y de equipo con el propósito de mejorar y ampliar la labor del Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños.

Cuadro 5
DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES POR SEXO SEGUN
EL TIPO DE ABERRACION CROMOSOMICA OBSERVADA

RESULTADO CITOGENETICO	SEXO MASCULINO	SEXO FEMENINO	TOTAL Número %
Trisomía 21	53	41	94 (6,66)
Sd. de Turner	0	43	43 (3,05)
Trisomía 18	4	20	24 (1,70)
Sd. de Klinefelter	18	0	18 (1,28)
Trisomía 13	6	4	10 (0,71)
Sd. Testículo Feminizante	0	5	5 (0,35)
Trisomía 22	1	1	2 (0,14)
SUBTOTAL Aberraciones numéricas	82	114	196 (13,89)
5 p-	0	1	1 (0,07)
18 p-	1	0	1 (0,07)
22 q-	1	0	1 (0,07)
9q +	1	0	1 (0,07)
Translocación 9/21	0	1	1 (0,07)
Translocación 9/22	0	1	1 (0,07)
Translocación 21/13	0	1	1 (0,07)
Inversión pericéntrica del comosoma 1	1	0	1 (0,07)
Delección y translocación 15/Y	1	0	1 (0,07)
SUBTOTAL Aberraciones estructurales	5	4	9 (0,63)
Normal	581	625	1206 (85,47)
TOTAL	668	743	1411 (100)

Cuadro 6
FRECUENCIA DE ACIERTOS ENTRE ALGUNOS DIAGNOSTICOS
DE INGRESO Y EL RESULTADO CITOGENETICO POR SEXOS

Diagnóstico de ingreso	Cariotipo anormal (aciertos)	Cariotipo normal (desaciertos)	TOTAL de casos
Sexo masculino			
Aberración cromosómica	3 (9,4)*	29 (91,6)	32
Criptorquídea	1 (0,6)	155 (99,4)	156
Dismorfismo	3 (3,6)	81 (96,4)	84
Trisomía 21	49 (80,3)	12 (19,7)	61
Ambigüedad sexual	1 (2,2)	45 (97,8)	46
Retraso crecimiento	0 (0)	29 (100)	29
Trisomía 18	2 (14,3)	12 (85,7)	14
Síndrome Klinefelter	14 (41,2)	20 (58,8)	34
Trisomía 13	4 (33,3)	8 (66,7)	12
Sexo femenino			
Aberración cromosómica	5 (3,1)	157 (96,9)	162
Criptorquídea	0 (0)	2 (100)	2
Dismorfismo	3 (5,3)	54 (94,7)	57
Trisomía 21	40 (59,7)	27 (40,3)	67
Ambigüedad sexual	1 (1,9)	53 (98,1)	54
Retraso de crecimiento	4 (5,7)	66 (94,3)	70
Síndrome de Turner	31 (36,5)	54 (63,5)	85
Trisomía 18	13 (59,1)	9 (40,9)	22
Trisomía 13	2 (20,0)	8 (80,0)	10
Síndrome testículo feminizante	4 (30,8)	9 (69,2)	13

* Número (porcentaje)

Agradecimientos

Nuestro reconocimiento por la ayuda brindada al Dr. Mario Saborío Ruiz (de grata memoria), Dr. Julio César Rivera y Dr. Francisco Cruz, miembros del Servicio de Genética del Hospital Nacional de Niños.

Este trabajo fue financiado parcialmente por el CONICIT.

ANEXO 1

Ficha con datos del paciente, la madre y el padre:

a. Información del paciente:

Nombre _____
Número del expediente clínico _____
Número en Archivo de Genética _____
Hospital de referencia _____
Sexo _____
Edad _____
Fecha y lugar de nacimiento _____
Lugar de procedencia _____
Posición en la hermandad _____
Diagnóstico principal de ingreso _____
Otra malformación o enfermedad asociada _____
Resultado del examen citogenético _____
 cariotipo _____
 cromatina sexual _____
Edad de muerte _____
Otros _____

b. Información de la madre:

Nombre _____
Número de expediente _____
Edad _____
Estado civil _____
Dirección _____
Ocupación _____
Número de gestaciones _____, partos _____ y abortos _____
Malformaciones en la familia _____
Otros _____

c. Información del padre:

Nombre _____
Número de expediente _____
Edad _____
Dirección _____
Ocupación _____
Consanguinidad con la madre del paciente _____
Malformaciones en la familia _____

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Laurence, R. y P. Gregory. 1976. Diagnosis of chromosome disorders. *Br. Med. Bull.*, 32:9-15.
- 2.- Gundy, Sarolta y L.P. Varga. 1983. Chromosomal aberrations in healthy persons. *Mutation Research*, 20: 187-191.
- 3.- Miralles, K. 1977. La herencia en el hombre. Proyecto Alhambra, Serie P, España, 75p.
- 4.- Hassold, T. y Patricia Jacobs. 1984. Trisomy in man. *Ann. Rev. Genet.*, 18:69-97.
- 5.- Lisker, R.S. Armendares y A. Cobo. 1971. Efectos deletéreos de algunas drogas y medicamentos sobre el material genético. *Gaceta médica de México*, 101 (3):289-302.
- 6.- Nazarenko, S.A. 1978. Analysis of types of chromosomal aberrations following the combined action of chemical mutagens. *Bulletin of experimental biology and medicine (translated from russian)*, 85(1): 93-94.
- 7.- Lejeune, J. y N. Prier. 1979. Contraceptif oraux et trisomie. Etude retrospective de sept cent treint cas. *Ann. Genet.*, 22(2): 61-66.
- 8.- Ericson, A.B. Kallen y J. Lindsten. 1093. Lack of correlation between contraceptive pills and Down's syndrome. *Acta Obstet. Gynocol. Scand.*, 62: 511-514.
- 9.- Kline, J.B. Levin, P. Srout, Z. Stein, M. Susser y Dorothy Warburton. 1983. Maternal smoking and trisomy among spontaneously aborted conceptions. *Am. J. Hum. Genet.*, 35(3): 421-431.
- 10.- Cross, P.K. y E.B. Hook. 1984. Down Syndrome and maternal smoking: a negative association. *Am. J. Genet.*, 36(4):90 S.
- 11.- Cobo, A. y R. Lisker. 1976. Estudio longitudinal sobre la frecuencia de aberraciones cromosómicas en un grupo de radiólogos y técnicos en radiología. *Rev. Invest. Clin. (México)*, 28:161-165.
- 12.- Uchida, I. 1979. Radiation-induced nondisjunction. *Environ. Health. Persp.*, 31:13-18.
- 13.- Hamilton, H.B. 1982. Genetics markers in the atomic bomb survivors and their children -Hiroshima and Nagasaki. *Jpn. J. Human Genet.*, 27:113-119.
- 14.- Naderi, S. 1979. Congenital abnormalities in newborns of consanguineous and nonconsanguineous parents. *Obstetrics and Gynecology*, 53(2):195-199.
- 15.- Alfi, O.S., R. Chang y S.P. Azen. 1980. Evidence for genetic control of nondisjunction in man. *Am. Hum. Genet.*, 32:477-483.
- 16.- Nielsen, J. K.B. Hansen, I. Sillesen y P. Videbech. 1982. Chromosome abnormalities in newborn children. Actiological aspects. *Hereditas*, 96:109-117.
- 17.- Valentine, G.H., 1971. Transtornos cromosómicos. Traducido de la 2a. ed. inglesa por Gri, E. y F. Casas. Salvat Editores, S.A., España, 188 p.
- 18.- Penrose, L.S. 1933. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J. Genet.*, 27:219-224. In: Hassold, T. et. al. (1980). Effect of maternal age on autosomal trisomies. *Ann. Hum. Genet.*, 44:29-36.
- 19.- Hassold, T., Patricia Jacobs, Jennie Kline, Zena Stein y Dorothy Warburton 1980. Effect of maternal age on autosomal trisomies. *Ann. Hum. Genet.*, 44: 29-36.
- 20.- Collman, R.D., A. Stoller. 1962. A survey of mongoloid births in Victoria, Australia, 1942-57. *Amer. J. Public. Health*, 52:813.
- 21.- Gummere, G.P., C.A. Hueher y P.S. Gartside. 1982. An analysis for temporal variation in Down syndrome births in Ohio 1970-1979. *Am. J. Hum. Genet.*, 34(6):1003-1012.
- 22.- Flannery, P.B. C. Jackson, G. Cook y M. Bright. 1984. Thyroid antibodies are associated with nondisjunction of chromosome 21. *Am. J. Hum. Genet.*, 36(4):50S.
- 23.- Albertazzi, C., J. Camacho, H. Hernández y F. Ureña. 1985. Introducción al uso del paquete estadístico SPSS. Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, San Pedro de Montes de Oca, San José, 248 p.
- 24.- Coco, R. y B. Penchaszadeh. 1982. Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown case. *Am. J. Med. Genet.*, 12:155-173.
- 25.- Kosztolány, G. 1982. A diagnostic survey of patients referred for chromosome analysis. *Acta. Paed. Acad. Scientiarum Hungaricae*, 23(1):35-40.
- 26.- Méhes, K. y K. Bajnóczky. 1981. Incidence of major chromosomal abnormalities. *Clin. Genet.*, 19:75.
- 27.- Singh, D.N. 1977. Cytogenetic study of individuals suspected of chromosomal anomalies. *Clin. Pediatr.* 16:619.
- 28.- Verma, R.S. y H. Dosik. 1980. Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberration: a report of 357 cases. *Clin. Genet.* 17:305.
- 29.- Erdtmann, B. F.M. Salzano y Margarete S. Mattevi. 1975. Chromosome studies in patients with congenital malformations and mental retardation. *Humangenetik*, 26:297-306.
- 30.- Hook, E.B. y R.R. Regal. 1984. A search for a paternal-age effect upon cases of 47, +21 in which the extra chromosome is a paternal origin. *Am. J. Hum. Genet.*, 36:413-421.
- 31.- Salgado, L., J. Paz. O. Mutchinik y E. Castilla. 1970. Un caso de síndrome de Edwards con cariotipo normal. *Arch. Argent. Pediat. Tomo LXVIII(2):65-68.*
- 32.- Barrantes, R. 1980. Las malformaciones congénitas en Costa Rica. *Act. Med. Cost.*, 23(2):119-131.
- 33.- Castillo, Elena. 1983. Malformaciones congénitas en Costa Rica, Hospital Nacional de Niños (1970-1977). Tesis de grado, Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica, 93 páginas.