



## ARTIGO ORIGINAL

## Síndrome de Down - análise clínica, citogenética e epidemiológica de 165 casos

*Down Syndrome - A clinical, cytogenetic and epidemiologic analysis of 165 patients*

Raquel Boy<sup>1\*</sup>, João G. B. Neto<sup>1\*\*\*</sup>, Fernando R. Vargas<sup>1\*\*\*</sup>, Clarisse Fontana<sup>\*\*</sup>,  
José C. C. Almeida<sup>1,2\*\*\*\*</sup>, Juan Llerena Jr.<sup>1,2\*\*\*\*</sup>

### Resumo

Foram revisados 165 casos de crianças portadoras de Síndrome de Down (SD), acompanhados no Ambulatório de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira - Fundação Oswaldo Cruz, segundo um protocolo clínico-laboratorial que englobava avaliação clínica, análise citogenética, controle hematológico, dosagem de hormônios tireoidianos, ultrassonografia abdominal e RX de coluna cervical quando indicado. O diagnóstico clínico de SD foi estabelecido, na maioria dos casos, no primeiro ano de vida, sendo que 70% dos pacientes encontravam-se abaixo de 4 anos de idade, com predomínio do sexo masculino. A trissomia livre do cromossomo 21 foi encontrada em 85% dos exames citogenéticos realizados. A malformação congênita mais comum foi cardiopatia (37,5%) e, dentre as complicações clínicas, observamos pneumonia de repetição em cerca de 30% dos casos, a maioria no primeiro ano de vida. Leucopenia foi observada em 14% dos pacientes, e a ultrassonografia abdominal permitiu a detecção precoce de litíase biliar em 4,3% dos exames realizados, achado muito significativo na população pediátrica. Um programa clínico preventivo e prospectivo para detectar complicações na SD mostrar-se-á eficaz no seu objetivo implicando, possivelmente, na redução da mortalidade neste grupo de risco.

*J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(2):88-92: Síndrome de Down, doença do trato biliar, malformação congênita, translocação cromossômica.*

### Introdução

A Síndrome de Down (SD) é a causa genética mais comum de retardo mental na população, ocorrendo em 1 de cada 700 recém-nascidos vivos<sup>1,2</sup>.

### Abstract

A clinical follow up of 165 Down Syndrome (DS) patients in an outpatient clinic programme at the Centro de Genética Médica (IFF - FIOCRUZ) was undertaken retrospectively. Clinical and laboratorial investigations were performed, such as cytogenetics and hematological analysis, thyroid hormones survey, abdominal ultrasound and cervical column X Rays. The clinical diagnosis of Down Syndrome was mostly performed during the first year of life, and 70% of all patients were under 4 years of age, being predominantly males. Trisomy 21 derived from non disjunction was found in 85% of the patients. The most common congenital malformation was cardiopathy (37.5%) and among all the clinical complications, repeated pneumonia could be evidenced in 30% of the patients, mainly during the first year of life. Leukopenia was observed in 14% of the patients and abdominal ultrasound scans allowed the early detection of biliary stones in 4.3% of the patients examined, a significant finding in the paediatric population. A prospective clinical programme aiming to anticipate the detection of clinical complications on at risk DS populations will fulfill its objectives and may act as a reducing factor in the infantile mortality rate.

*J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(2):88-92: Down Syndrome, biliary tract disease, congenital malformation, chromosome translocation.*

Os pacientes portadores de SD reconhecidamente apresentam mortalidade maior nos primeiros anos de vida quando comparados à população geral, atribuindo-se este fato à frequência aumentada de malformações congênitas internas e a um amplo espectro de complicações clínicas<sup>3,4</sup>.

Neste trabalho avaliamos a frequência de malformações congênitas associadas à SD em 165 casos, bem como as complicações clínicas além dos aspectos epidemiológicos e citogenéticos de pacientes referenciados a um centro de pesquisa genética.

1. Centro de Genética Médica, Instituto Fernandes Figueira (IFF), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Ministério da Saúde.

2. Unidade de Citogenética Humana, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

\* Médica Residente

\*\* Médica Estagiária

\*\*\* Mestre em Genética Médica

\*\*\*\* Doutor em Genética Médica

## Material e Métodos

Foram revisados, a partir de levantamento de prontuários, 165 casos de SD referidos e acompanhados pelo Centro de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira (Fundação Oswaldo Cruz), no período de 1990 a 1992, seguindo-se um protocolo de avaliação. Os seguintes dados foram computados:

1- sexo e faixa etária dos pacientes; 2- idade parental; 3- frequência de malformações congênicas; 4- possíveis complicações clínicas, detectadas a partir da inspeção e ulterior realização de exames complementares como hemograma completo, ultrassonografia abdominal, dosagem de hormônios tireoidianos e RX de coluna cervical quando indicado; 5- análise citogenética.

Todos os pacientes foram submetidos à anamnese e exame clínico morfológico, incluindo análise dos dermatoglifos. O controle hematológico foi obtido em 139 (80%) pacientes, avaliação cardiológica em todos os pacientes, ultrassonografia abdominal em 115 (69,7%), função tireoidiana pesquisada em 49 pacientes (29,7%), e radiografias de coluna cervical nas posições neutra, flexão e extensão (perfil) em 7 pacientes apenas.

O estudo citogenético foi realizado em 101 (61%) pacientes de acordo com protocolos padronizados de cultura celular para sangue periférico<sup>5,6</sup>. Trinta células foram contadas para cada caso, e o cariótipo, analisado através da técnica de marcação GTG<sup>7</sup>.

## Resultados

Dos 165 casos analisados, 99 são do sexo masculino e 66 do sexo feminino (razão sexual=1,50;  $\chi^2=5,37$ ;  $p<0,05$ ). A faixa etária dos pacientes era compreendida de 0 a 18 anos, cuja maioria (73%) encontrava-se abaixo dos 4 anos de vida, sendo que o diagnóstico clínico de SD em 67% dos casos deu-se nos primeiros 6 meses de vida.

As malformações congênicas observadas encontram-se descritas na tabela 1. Dentre as complicações clínicas (tabela 2), 36 pacientes (29,1%) apresentaram pneumonia de repetição, sendo que 84% destes (30 pacientes) encontravam-se no primeiro ano de vida. A gravidade dos casos pôde ser demonstrada pela necessidade de internação hospitalar em 50% destes pacientes. Observamos associação de cardiopatia congênita em 18 pacientes (50%) que desenvolveram quadros pneumônicos.

A partir do controle hematológico, leucopenia sem fatores associados foi encontrada em 19 pacientes (13,6%) de idade compreendida entre 6 meses e 11 anos de vida. Leucemia mieloide aguda foi detectada em um caso (0,7%), diagnosticado aos 2 meses de vida, com evolução favorável à quimioterapia, e em 1 caso foi detectado traço falcêmico e trombocitose.

As dosagens hormonais (T3, T4 e TSH) confirmaram alterações endócrinas em 4 indivíduos (8,2%): hipotireoidismo em três (6,1%) pacientes entre 2 e 4 anos de idade, e elevação transitória de TSH em um paciente.

**Tabela 1 - Malformações Congênicas**

Malformações Congênicas	N*	%
Cardiopatia Congênita	62	37,5
CIV	27	16,4
Canal AV	14	8,5
CIA	9	5,4
PCA	4	2,4
CIA / Canal AV	2	1,2
CIA / CIV	2	1,2
CIA / PCA	1	0,6
CIV / PCA / Válvula aórtica displásica	1	0,6
Cleft mitral com prolapso	1	0,6
Falot	1	0,6
Anomalias Oculares	16	9,7
Estrabismo	10	6,0
Nistagmo	6	3,7
Aparelho Urinário	5	4,3
Hidronefrose	4	3,4
Agenesia renal unilateral	1	0,9
Defeitos de Membros	7	4,2
Sindactilia	3	1,8
Pé torto	3	1,8
Ecurtamento do tendão de Aquiles	1	0,6
Aparelho Digestivo	4	2,4
Pâncreas anular	1	0,6
Atresia duodenal	1	0,6
Megacólon congênito	1	0,6
Atresia anal	1	0,6
Anomalias genitais	3	1,8
Criptorquidia	3	1,8
Defeitos de Parede Abdominal	3	1,8
Hérnia umbilical	2	1,2
Onfalocele	1	0,6

\* N = Número de pacientes afetados entre os 165 casos de SD.

Anomalias esqueléticas foram observadas a partir da avaliação radiográfica obtida em alguns pacientes, tais como um caso de arco costal malformado, ossos wormianos, forame parietal, pectus carinatum e dois centros de ossificação do manúbrio; no entanto, não pudemos avaliar a frequência destas malformações por não ter sido realizado estudo radiográfico sistemático em toda a população estudada.

Foi realizado estudo radiográfico de coluna cervical em 7 pacientes, sendo que um deles apresentou instabilidade atlanto-axial aos 4 anos de idade.

O exame ultrassonográfico abdominal realizado em 115 pacientes permitiu o diagnóstico de hidronefrose em 4 (3,4%) indivíduos sem história clínica de infecção do trato urinário, e a suspeição de agenesia renal em um caso. Estenose de junção pieloureteral foi detectada por urografia excretora realizada em um paciente com história clínica de infecção de repetição do trato urinário.

**Tabela 2** - Complicações Clínicas

Complicações Clínicas	N	%
Infeciosas	49	29,7
Pneumonias	36	21,7
I.T.U.	7	4,2
Sepsis	3	1,8
Hematológicas	30	21,6 <sup>a</sup>
Leucopenia	19	13,6
Anemia Ferropriva	8	5,7
Leucemia Mielóide Aguda	1	0,7
Trombocitose/Traço Falcêmico	1	0,7
Anemia Megaloblástica	1	0,7
Imunológicas	15	9,0
Asma Brônquica	13	7,8
Alopécia	2	1,2
Gastrointestinais	9	7,8 <sup>b</sup>
Litíase Biliar	5	4,3
Fibrose de Vesícula Biliar	2	1,7
Dilatação de Vias Biliares	1	0,9
Vesícula Biliar Irregular	1	0,9
Neurológicas	9	5,4
Convulsão	3	1,8
Microcefalia	2	1,2
Paraplegia	1	0,6
Hemiparesia	1	0,6
Atraso Psico Motor (APM) Grave	1	0,6
Endocrinológicas	4	8,2 <sup>c</sup>
Hipotireoidismo	3	6,1
Aumento de T.S.H.	1	2,1
Articulares	2	
Instabilidade Atlanto-axial	1	14,0 <sup>d</sup>
Luxação Patelar	1	0,6

- a. Porcentagem calculada com base em 139 pacientes que realizaram controle hematológico;
- b. Porcentagem calculada com base em 115 pacientes que se submeteram a exame ultra-sonográfico abdominal;
- c. Porcentagem calculada com base em 49 pacientes que se submeteram a dosagens hormonais;
- d. Porcentagem calculada com base nas 7 radiografias de coluna cervical realizadas.

Além das alterações do trato urinário, a ultrassonografia mostrou litíase biliar em 5 (4,3%) pacientes. Um destes apresentou sintomatologia, sendo submetido à colecistectomia, e, em 4, pôde-se observar cardiopatia associada (CIV em três e CIV/PCA em um caso).

Durante o acompanhamento, 4 (2,4%) entre 165 pacientes evoluíram para o óbito, 3 por sepsis e um por insuficiência cardíaca, ocorridos nos dois primeiros anos de vida.

A trissomia livre do cromossomo 21 foi encontrada em 85,1% dos pacientes cariotipados, observando-se em um caso translocação 13;14 associada; seguido por trissomia do cromossomo 21 decorrente de translocação em 9,9% e mosaicismo com linhagem celular normal em 4,9% (tabela 3).

A idade materna foi obtida em 162 casos, uma vez que três pacientes foram adotados. Observamos que 41,3% das mães apresentavam idade igual ou superior a 35 anos ao nascimento do propósito (tabela 4) e que a idade paterna média desta população foi de 33,8 anos.

### Discussão

Observamos neste estudo predomínio, estatisticamente significativo ( $\chi^2 = 5,37$ ,  $p < 0,005$ ), de pacientes do sexo masculino, quando comparamos com a proporção sexual esperada de 1:1 de nascimentos e com a proporção sexual observada de 1:1 no atendimento ambulatorial de genética do IFF/FIOCRUZ. Sabemos não haver predomínio de sexo na Síndrome de Down, no entanto, tem sido levantada a hipótese de que o predomínio do sexo masculino nas admissões hospitalares poderia ser conseqüência de um conceito cultural das sociedades latinas, mais preocupadas com a saúde do filho do sexo masculino<sup>8</sup>.

A incidência de cardiopatia congênita em pacientes com SD descrita na literatura<sup>9,10,11</sup> foi similar ao encontrado (37,5%), diferindo apenas no tipo de defeito apresentado. Apesar de a maior parte dos autores referir como mais freqüentes os defeitos de coxim endocárdico, encontramos maior incidência de defeitos de septo. É relatada uma maior proporção de defeitos cardíacos no sexo feminino, o que justificaria a tendência à menor sobrevida da população feminina<sup>3</sup>; na nossa amostra, tais defeitos foram mais comuns no sexo masculino (68%).

As malformações do trato gastrointestinal são encontradas em pacientes com SD em 10-18% dos casos<sup>9</sup>, observando-se SD em até 30% dos casos de obstrução duodenal e em 5% dos casos de megacólon no período neonatal<sup>12</sup>. Tendo em vista que tais malformações são causa importante de morte no período neonatal e que foram avaliados apenas os pacientes vivos e acompanhados no Serviço, consideramos a incidência de 2,4% de malformações digestivas em nossa amostra um sub-registro.

**Tabela 3** - Exame Citogenético

Cariótipo	N	%			
<i>Trissomia livre 21</i>	86*	85,1			
<i>Trissomias por translocação</i>	10	9,8			
"De Novo" Materna NE					
14;21	1	3	4	3,9	
15;21	1	-	1	1,0	
21;21	3	-	1	4	3,9
21;22	-	-	1	1	1,0
<i>Mosaico</i>	5	4,9			
<b>Total</b>	101	100,0			

\* Um caso com translocação 13;14.

N = Número de pacientes.

NE = Não estudada a origem da translocação (não investigados os pais).

**Tabela 4** - Idade materna ao nascimento do propósito

Idade Materna	N	%
15-24 anos	63	38,9
30-34 anos	32	19,8
35-39 anos	43	26,5
40-44 anos	22	13,6
Acima de 45 anos	02	1,2
<b>Total</b>	162	100,0

A instituição do uso rotineiro da ultrassonografia abdominal possibilitou a detecção de anomalias raramente descritas nestes pacientes. Alterações estruturais do sistema urinário não são comumente observadas na SD, porém parece haver predisposição destes indivíduos à obstrução de junção uretero-pélvica com hidronefrose<sup>13</sup>. Os pacientes portadores de SD que apresentaram malformações renais (4,3%) deverão ser submetidos à urografia excretora.

A litíase biliar foi um achado inesperado e de diagnóstico precoce, o que já foi discutido em publicação recente<sup>14</sup>. Há muitos relatos recentes do aumento da frequência de casos de litíase biliar na população pediátrica não portadora de SD, associados ou não a fatores predisponentes, como o uso prolongado de nutrição parenteral total, doença hemolítica, anomalias congênitas e adquiridas do trato digestivo como atresia de esôfago, estenose pilórica e síndrome do intestino curto pós ressecção<sup>15,16</sup>. Foi descrita a associação de litíase biliar com cardiopatia congênita em 35 pacientes não portadores de SD com predomínio pelo sexo masculino no primeiro ano de vida<sup>17</sup>. Em nossa casuística a associação de litíase biliar com cardiopatia congênita foi evidenciada em 4 dos 5 pacientes.

A primeira descrição de litíase biliar em lactentes com SD foi feita recentemente<sup>18</sup>, com o relato de três casos no sexo masculino, um associado com malformações do trato digestivo (atresia duodenal), outro com defeito do canal AV, diagnosticado no primeiro dia de vida, e o terceiro com persistência do canal arterial. A nossa casuística de litíase biliar, diagnosticada nos primeiros meses de vida, vem aumentando progressivamente com a instituição do exame ultrassonográfico de rotina, preconizado como melhor método diagnóstico para colelitíase<sup>15</sup>. Enfatizamos a necessidade de um estudo prospectivo em lactentes e em crianças portadoras e não portadoras de SD para avaliar a real incidência e a presença de fatores predisponentes nos indivíduos portadores de SD para litíase biliar.

A presença de cardiopatia congênita com "shunt" esquerdo-direito, como encontrado na maioria dos nossos casos analisados, torna-os suscetíveis a quadros pneumônicos mais graves, necessitando de intervenção vigorosa e precoce, o que pode explicar a alta taxa de internações observada.

A leucemia congênita, como foi observada em um caso do nosso estudo, ocorre com maior frequência em pacientes com SD, cujas linhagens celulares costumam ser mielóides<sup>19</sup>. A trombocitose, observada em um paciente com traço falcêmico, parece estar relacionada com reação leucemóide<sup>20</sup>, sendo também observada com maior frequência em pacientes com SD. É importante a diferenciação entre reação leucemóide e leucemia congênita, uma vez que esta última, se não tratada, invariavelmente evolui de forma fatal<sup>19</sup>.

O achado de leucopenia (<5000 leucócitos) sem neutropenia em 13,6% dos pacientes submetidos à realização de hemograma de controle, pouco descrito na literatura, é coincidente com o relato recente de Roizen & Amarose<sup>21</sup>.

A pequena amostra de pacientes com disfunção tireoidiana (6%) pode ser explicada por não ter sido avaliada toda a população infantil deste estudo. Por outro lado, sabe-se que há um aumento de prevalência de patologias tireoidianas autoimunes em pacientes com SD, mas estas costumam ocorrer principalmente em jovens e adultos<sup>19</sup>. De qualquer forma, preconizamos avaliação tireoidiana em pacientes de todas as faixas etárias, considerando que o diagnóstico clínico de hipotireoidismo é por vezes difícil nestes pacientes<sup>13</sup>. Nos casos diagnosticados em crianças portadoras de SD, a suspeição de hipotireoidismo ocorreu a partir da observação da lenta recuperação motora em vigência de fisioterapia, associada ao atraso da idade óssea. O tratamento precoce pode evitar deterioração maior no desenvolvimento mental e no crescimento.

A hipotonia e a flacidez ligamentar da maioria das crianças com SD aumenta o risco de luxações, sendo a coluna cervical área de especial interesse<sup>13</sup>. Apesar do pequeno número de radiografias de coluna cervical realizado<sup>8</sup>, observamos um caso de instabilidade atlanto-axial. Preconizamos, como sugerido por outros autores<sup>22</sup>, a realização de tal exame em todos os pacientes acima de 3 anos ou quando inicia a deambulação voluntária, considerando que 1-2% dos indivíduos com espaço atlanto-axial maior que 5 mm poderão desenvolver evidência de compressão medular<sup>22</sup>, apesar do questionamento da efetividade e especificidade do método como elemento de triagem.

A trissomia livre do 21 foi observada em 85,1% dos pacientes cariotipados. Observamos incidência maior do que a relatada em relação às translocações (10% versus 4,9%)<sup>10</sup>, possivelmente em função de o cariótipo ter sido realizado preferencialmente em filhos de mães abaixo de 35 anos (65% dos cariótipos realizados), tendo em vista o aconselhamento genético. As proporções são mantidas quando observamos que 30% das translocações são herdadas, fundamental para o aconselhamento genético. Observamos em todos os casos de translocação herdada, idade materna abaixo de 30 anos, achado concordante com o esperado, uma vez que é evidenciada frequência maior de translocações em crianças nascidas de mães jovens<sup>23</sup>.

No aconselhamento genético do casal portador de uma criança com trissomia livre do 21, o risco de recorrência é estimado em torno de 1%. Nos casos herdados (transloca-

ções) um risco de 10% é dado nas formas herdadas da mãe e 2% nas herdadas do pai<sup>9</sup>.

O fator epidemiológico da trissomia do 21, reconhecido há décadas, é a idade materna avançada<sup>24</sup>. Segundo dados do Estudo Colaborativo Latinoamericano de Malformações Congênicas - ECLAMC 1992<sup>25</sup>, a percentagem esperada para maternidade em mulheres maiores de 35 anos encontra-se em torno de 15%; contudo, observamos que 40,7% das mães analisadas em nossa amostra encontram-se nesta faixa etária, fato altamente significativo ( $p < 0,01$ ) ao considerarmos a prevenção primária da SD.

Concluímos que, ao empregar um protocolo clínico-laboratorial na avaliação de pacientes portadores de SD, poder-se-á diagnosticar precocemente um número maior de condições associadas à morbidade destes pacientes, o que por sua vez possibilitará uma melhor supervisão clínica, contribuindo para a redução da mortalidade destes.

### Agradecimentos

Agradecemos ao Dr. Jorge Santiago Lopez-Camelo (FI-OCRUZ, RJ) pelo auxílio na análise estatística, ao Dr. Acyr J. Cunha (Hospital São Vicente de Paula) por referências bibliográficas e às biólogas Lúcia M. Moraes e Vera Lúcia S. Moura pela realização dos cariótipos.

### Referências bibliográficas

- Grouchy JD. & Turleau C. Trissomie 21. Atlas des Maladies Chromosomiques. 12<sup>a</sup> ed, 1982: 340-347, 1982.
- Scriver C, Beaudet AL, Sly W, Valle D. The metabolic basis of inherited disease. 6th Ed, McGraw-Hill Book Company 1989.
- Bell JA, Pearn JH, Firman D. Childhood deaths in Down's Syndrome. Survival curves and causes of death from a total population study in Queensland, Australia, 1976 to 1985. *J Med Genet* 1989; 26: 764-768.
- Mikkelsen M, Poulsen H, Nielsen K. Incidence, survival and mortality in Down Syndrome in Denmark. *Am J Med Genet* 1990, 7, 75-78.
- Bender MA. Methods in human cytogenetics. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1965; 14: 47-72.
- Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ. Chromosome preparation of leukocytes cultures from human peripheral blood. *Exp Cell Res* 1960; 20: 613-616.
- Seabright, M. A rapid banding technique from human chromosomes. *Lancet* 1971; 2: 971-972.
- Carnevale A, Hernandez M, Reyes R et al. The frequency and economic burden of genetic disease in a pediatric hospital in Mexico City. *Am J Med Genet* 1985; 20: 665-75.

Síndrome de Down - análise clínica, citogenética... - Boy R, *et alii*.

- Gorlin RG. Syndromes of the Head and Neck. Third Edition, Oxford University Press; 1990: 33-37.
- Smith DW. Síndromes de malformações congênicas. Editora Manole Ltda. São Paulo, 3<sup>a</sup> Ed. 1989; 671 p.
- Stoll C, Alembik Y, Dott B et al. Epidemiology of Down Syndrome in 118.265 consecutive births. *Am J Med Genet* 1990; 7: 79-83.
- Welch KJ. Pediatric Surgery, Fourth Edition, Yearbook Medical Publishers Inc 1986.
- Cooley WC & Grahan JM. Down Syndrome - an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1991; 30: 233-253.
- Llerena JC, Boy R, Neto JB et al. Abdominal ultrasound scan in Down Syndrome patients: high frequency of nonsymptomatic biliary tract disease. *Am J Med Genet* 1993; 46: 612.
- Molander ML & Bergdahl S. Gallbladder disease, primary cholelithiasis, or gallbladder hydrops: review of 32 children. *Pediatr Surg Int* 1992; 7: 328-331.
- Robertson JFR, Carachi R, Sweet EM et al. Cholelithiasis in childhood: a follow-up study. *J Pediatr Sur* 1988; 23:246-249.
- Friesen CA & Roberts CC. Cholelithiasis, clinical characteristics in children. Case analysis and literature review. *Clinic Pediatr* 1989; 28: 294-298.
- Aughton DJ, Gibson P & Cacciarelli A. Cholelithiasis in infants with Down Syndrome - three cases and literature review. *Clinic Pediatr* 1992; 31: 650-652.
- Van Dyke DC. Clinical Perspectives in the management of Down Syndrome. Springer-Verlag. New York Inc 1990.
- Bertolini DL, Vitale MSS & Fisberg M. Morbimortalidade em indivíduos portadores da Síndrome de Down. *J Bras Med* 1991; 61: 13-25.
- Roizen NJ & Amarose AP. Hematologic abnormalities in children with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1993; 46:510-512.
- Pueschel MS, Scola FH & Pezzullo JC. A longitudinal study of atlanto-dens relationships in asymptomatic individuals with Down Syndrome. *Pediatr* 1992; 89: 1194-1198.
- Leck J. Descriptive epidemiology of common malformations (excluding central nervous system defects). *Br Med Bull* 1976; 32: 45-52.
- Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933, 27, 219.
- ESTUDO COLABORATIVO LATINO AMERICANO DE MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS. Documento final - XXV Reunião ECLAMC, 1992.

Endereço para correspondência:

Dr. Juan Llerena Jr.  
 Instituto Fernandes Figueira - Fiocruz  
 Centro de Genética Médica  
 Av. Rui Barbosa, 716 - Flamengo - CEP 22250-020  
 Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
 Fone: (021) 551.2797 - Fax: (021) 551.0547