

3. ANOMALÍAS DEL GRUPO E (16-18)

a) TRISOMÍA 18

Se conoce también por el término de *síndrome de Edwards-Patau*, por ser estos autores los primeros en publicar separadamente^{14, 46} el cuadro clínico característico asociado a la misma anomalía cromosómica: un cromosoma en exceso en el grupo 16-18 o grupo E, que posteriormente se ha concretado en la mayoría de observaciones en el cromosoma 18. El gran número de publicaciones de este síndrome, permite establecer la independencia del mismo.



Fig. 1. — Paciente A.E.G. Fenotipo de la trisomía 18. Se aprecia microcefalia, hipertelorismo, raíz nasal hundida, fisura palatina, micrognatia, orejas grandes de implantación baja, posición de los dedos de la mano izquierda, pliegue de flexión único en mano derecha y retroflexión de los dedos gordos de ambos pies.

CUADRO I
TRISOMÍA 18 — CLÍNICA

Desarrollo	Peso bajo al nacer, dificultad para la marcha.
Sistema nervioso .	Déficit mental, hipertonía.
Cráneo	Occipucio prominente, suturas y fontanelas abiertas.
Orejas	Implantación baja, malformadas.
Ojos	Ptosis palpebral, epicanthus, fisura palpebral pequeñas, opacidades corneales.
Boca	Pequeña, paladar elevado, microgantia, fisura palatina y/o labial.
Manos	Dedos flexionados, índice y meñique sobre los otros. Raya palmar única, pliegue único de flexión en el quinto dedo, hipoplasia de uñas, desviación radial o cubital de la mano, flaccidez y/o hipoplasia del pulgar. Focomelias.
Pies	Dedo gordo corto y/o en dorsiflexión; pie en mecedoras, equinovaro, sindactilia del 2.º y 3.º dedos.
Tórax	Esternón corto; pecho ancho con separación aumentada de pezones.
Caderas	Estrechadas, abducción limitada.
Genitales	Criptorquidia en el varón; clítoris hipertrófico y labios mayores pequeños en la hembra. Imperforación anal.
Corazón	Defectos septales en aurículas y ventrículos, persistencia del conducto arterioso, defectos valvulares (aórtica, pulmonar) estenosis pulmonar.
Riñones	Malformados, riñón en herradura, duplicidades de uréteres.
Abdomen... ..	Divertículo de Meckel, eventraciones de diafragma, tejido pancreático aberrante, hipoplasia y aplasia de la musculatura.
Cerebro	Se cita algún caso de arhinencefalia como en la trisomía 13-15.

CLÍNICA (fig. 1)

El *síndrome de Edwards-Patau* se caracteriza por ser niños con escaso peso al nacer, retraso en su desarrollo psicomotor, marcada hipertonía y un cuadro dismórfico, cuyas principales características están resumidas en el cuadro I¹.

Cabeza. — Son microcéfalos, con aumento del diámetro anteroposterior del cráneo con partes laterales aplastadas, nariz fina y promi-

nente aunque puede ser de raíz ancha y aplastada; orejas de implantación baja que en ocasiones presentan pabellones malformados, boca pevado; microrretrognatía; microftalmía, hipertelorismo, epicantus; en algún caso se citan anomalías oculares mayores.

Extremidades. — Las manos tienen una actitud típica en puño con desviación de los dedos índice y meñique hacia la línea media sobre el medio y anular. En los pies pueden presentarse sindactilias, talón prominente con región plantar convexa dando el pie en mecedora similar al de la trisomía 13-15, pie zambo; dedo gordo en martillo. Las caderas son pequeñas con frecuente luxación.

Otras anomalías. — Se cita separación aumentada de pezones, malformaciones cardíacas (defectos septales, persistencia del canal arterial), anomalías renales (riñón en herradura, duplicaciones), malformaciones mayores de las extremidades, focomelias, defectos musculares, etc.

CUADRO II

DATOS SACADOS DEL ESTUDIO COMPARATIVO DE 27 CASOS DE SÍNDROME DE EDWARDS Y 27 CASOS DE SÍNDROME DE PATAU (TAYLOR, 1968)

<i>Máxima frecuencia</i>		<i>Comunes</i>
PATAU	EDWARDS	
Microcefalia	Hipertonía	Dificultad para alimentarse
Microftalmos	Cráneo alargado	Ictericia
Coloboma del iris	Cuello corto	Retraso de desarrollo
Orejas bajas	Sindactilia parcial	Dificultad para andar
Fisura palatina	Implantación parcial del pulgar	Hipotonía
Fisura labial	Retroflexión pulgar	Convulsiones
Angioma capilar	Hipoplasia de uñas	Hipertelorismo
Polidactilia	Dorsiflexión del dedo gordo	Posible sordera
Uñas hiperconvexas	Calcáneo prominente	Epicantus
Pie talo equino-varo	Limitada abducción de caderas	Estrabismo
Arco peroneal en S	Esternón corto	Orejas bajas malformadas
	Llanto como grito de gato	Cuello corto
	Presencia de arcos en dedos	Piel laxa en nuca
		Deformidad de los dedos en flexión
		Raya palmar única
		Triradius t distal
		Hernia inguinal o/y umbilical
		Cardiopatía congénita
		Criptorquidia

En realidad el cuadro clínico es un conjunto de malformaciones que pueden presentarse en otras trisomías, especialmente en la 13-15, pues incluso se citan casos de arhinencefalia (cuadro II).

Incidencia. — La frecuencia del síndrome varía según las determinaciones de los distintos autores; así HECHT ²⁶, encuentra dos casos entre 999 recién nacidos; MARDEN ⁴¹ encuentra un caso entre 4.412 recién nacidos; SMITH encuentra dos casos entre 10.345 recién nacidos; CONEN y ERKMAN ⁶ dan una frecuencia de uno por cada 4.500 recién nacidos vivos. Del conjunto de datos de estos autores y de los suyos propios, TAYLOR ⁵⁷, establece una frecuencia de un afecto por cada 6.766 recién nacidos vivos.

La mayoría de autores está de acuerdo en que existe un predominio de casos en el sexo femenino; de un total de 143 casos revisados, TAYLOR encuentra que 113 eran hembras (un 77 por ciento). Por el contrario en los casos que se han estudiado productos abortivos se encuentra un predominio de varones; esto hace pensar en que el aparente predominio del sexo femenino no sería nada más que el exponente de una menor viabilidad del feto varón afectado del síndrome, como si su dotación cromosómica XY determinase un mayor desequilibrio genético; también parece ser mayor la supervivencia *post partum* en las hembras que en los varones, aunque creemos que esto está relacionado más estrictamente con la gravedad de sus malformaciones.

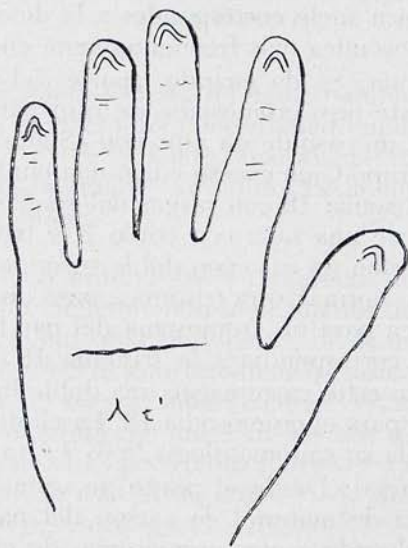


Fig. 2. — Esquema dermatoglífico de la trisomía 18. Predominio de arcos. Pliegue palmar único. Trirradius en t'.



La máxima frecuencia en relación con la edad materna parece estar por sobre los 35 años donde la frecuencia sería del 52 por ciento de casos⁵⁴; no se ha podido comprobar una bimodalidad con respecto a la edad materna, al menos con suficiente valor.

Dermatoglíficos (fig. 2). — En muchos casos no se ha efectuado el estudio dermatoglífico por la dificultad que supone la extremada posición en flexión de las manos de estos niños; de los casos estudiados se puede, pese a ello, obtener un patrón bastante característico:

— Predominio de arcos en los dedos, con un número dactilar muy bajo que puede llegar a cero.

— Presencia frecuente de un solo pliegue de flexión en el quinto dedo de la mano.

— Elevado número de casos con ausencia de flexión distal de otros dedos, y presencia de pliegue de flexión palmar único.

— Situación distal del triradius palmar t (t'-t''), en el 50 por ciento de casos.

Estudios cromosómicos. — El *síndrome de Edwards-Patau* puede presentarse con distintos cuadros cromosómicos, entre los cuales tenemos:

— Trisomía regular: Es la primera anomalía cromosómica encontrada en el *síndrome de Edwards-Patau*; el paciente presenta un número de 47 cromosomas, siendo el cromosoma en exceso uno perteneciente al par 17-18¹⁸. La clínica suele corresponder a la descrita anteriormente y es la anomalía cromosómica más frecuentemente encontrada (fig. 3).

— Doble trisomía: Se da cuando, aparte del cromosoma del grupo E en exceso, existe otro cromosoma de otro par también en exceso; así GAGNON¹⁷ aporta un caso de un niño con 48 cromosomas con uno del grupo E y otro del grupo G en exceso y con una clínica donde se mezclan los síntomas de la trisomía 18 con rasgos del *síndrome de Down*; UCHIDA⁵⁹ aporta el caso de una niña con triplo X y trisomía 18; SCHIMDT y colaboradores⁵², aportan un caso con doble trisomía en mosaico con tres líneas celulares: una normal, otra trisómica para un cromosoma del grupo D y otra trisómica para un cromosoma del par E (46/47+D/47+E), y que clínicamente correspondía a la trisomía 18.

— Mosaicos: En estos casos existe una doble línea celular; una normal y otra trisómica para el cromosoma 18. La clínica puede ser idéntica a la trisomía con toda su sintomatología^{33, 65, 11, 13} o estar atenuada^{34, 63}.

— Trisomía parcial: Desde el punto de vista cromosómico corresponde a la presencia de material en exceso del par 18, ya como fragmento extra, ya traslocado a otro cromosoma; de estos últimos se citan traslocaciones entre el par 18 y el grupo D^{4, 27, 41, 42}, con el grupo B^{16, 18}, con el par 3⁶², con el mismo grupo E y con el grupo G^{30, 58, 60}. La clínica de estos casos va desde el cuadro completo de la trisomía, a formas

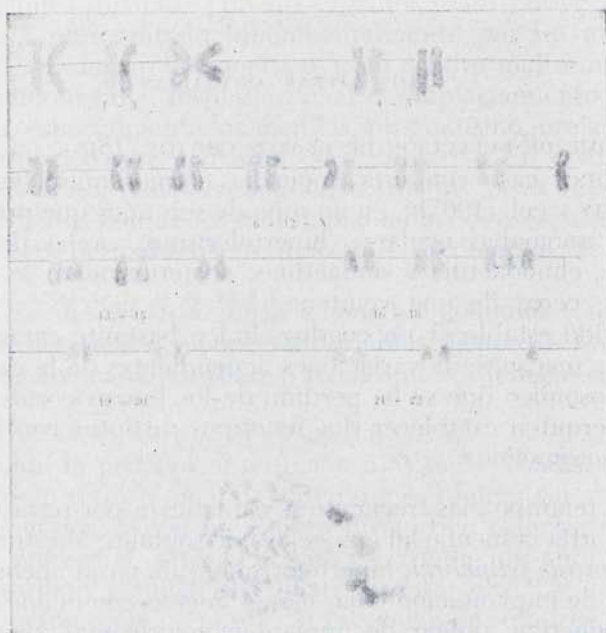


Fig. 3. — Cariotipo mostrando la línea trisómica para el par 18.

atenuadas; con frecuencia se trata de casos familiares con traslocaciones balanceadas que en el afecto, han determinado mala segregación del cromosoma anómalo ^{4, 16, 30, 41, 43}, dando lugar al cuadro clínico, mientras que la familia o mejor los familiares portadores de la anomalía en forma equilibrada eran asintomáticos.

PRONÓSTICO. — La supervivencia del afecto de trisomía 18 es corta, el pronóstico es malo, dependiendo lógicamente del grado de anomalías que presente y no, como sería de esperar, de la anomalía cromosómica, pues junto a graves cuadros con mosaicos o traslocaciones, existen otros de trisomía regular de mayor supervivencia. WEBER ⁶⁴ encontró que el 50 por ciento de casos fallecen antes de los dos meses, el 75 por ciento a los tres meses, y sólo el 13 por ciento sobrepasan el año. Entre los casos de mayor supervivencia está el de HOOK ²⁹, de una hembra de 15 años, y el de GEISER ¹⁹ en un varón de 11 años.

b) OTRAS ANOMALÍAS

SÍNDROME DE DELECCIÓN DE BRAZOS CORTOS (18p-).

El primer caso con esta anomalía cromosómica fue descrito por DE GROUCHY y col. (1967)⁷, en un niño de seis años que presentaba retraso mental, anomalías oculares (hipertelorismo), orejas de implantación baja, caries, clinodactilia y sindactilias; posteriormente se han publicado otros casos, cerca de una veintena^{2, 5, 21, 23, 31, 37, 43, 44, 51, 61, 66}, los cuales han permitido establecer un cuadro clínico bastante característico, aunque sujeto a una serie de variaciones dependientes de la cantidad de material cromosómico que se ha perdido de los brazos cortos. Los distintos síntomas permiten establecer dos fenotipos distintos con la misma anomalía cromosomómica.

1. El fenotipo más frecuente se caracteriza por retraso mental, talla corta, dismorfia craneofacial con cejas horizontales, aberturas palpebrales pequeñas, *ptosis palpebral*, hipertelorismo, raíz nasal ancha y plana, orejas grandes de implantación baja; manos anchas con dedos cortos, sindactilias, clinodactilia, pulgar de implantación proximal; dientes pequeños con caries; boca de comisuras hacia abajo con el labio superior levantado. Los dermatoglíficos, en los casos estudiados, muestran un número dactilar elevado, y a veces raya palmar única. En algún caso, sordera. En conjunto este fenotipo parece tener cierta semejanza con el *síndrome de Turner*, pero no se ha comprobado ninguna anomalía en el desarrollo sexual.

2. En alguna ocasión, la anomalía cromosómica antes citada presenta cuadro clínico con características distintas^{40, 61}. Estos casos se caracterizan por presentar cuadro de cebocefalia con fisura labial (boca de liebre) con o sin fisura palatina, nariz nasal plana y ancha; microftalmia con ojos que suelen estar cerrados; orejas grandes; microcefalia. Los hallazgos necrópsicos son similares en estos casos, con anomalías cerebrales, falta de bulbo olfatorio, defectos del cerebelo, hipoplasia o ausencia de hipófisis; también se citan anomalías de tiroides, suprarrenales, etc.

La explicación que los distintos autores dan a la presencia de cebocefalia en este síndrome sería la presencia en los brazos cortos del 18 de un gen patógeno el cual, al faltarle su alelo por la pérdida del otro cromosoma, actuaría dando lugar al cuadro.

SÍNDROME DE DELECCIÓN DE BRAZOS LARGOS (18p-).

El primer caso con esta anomalía fue descrito en 1964 por DE GROUCHY y col.⁸, estableciéndose en 1966, tras el estudio de LEJEUNE³⁶, como

una entidad clínica distinta. Tras los distintos casos publicados, el cuadro clínico está representado fundamentalmente por un grave retraso psicomotor, escaso desarrollo somático, y un cuadro malformativo caracterizado por microcefalia, displasia facial con aplastamiento de la parte alta de la cara, especialmente las mejillas, prognatismo, orejas displásicas con hélix y antihélix muy marcado, boca de carpa. En extremidades se presentan sindactilias, dedos en ocasiones afilados, otras veces como palas, pies equinovaros con dedos mal implantados; depresiones en la zona subacromial. Los dermatoglíficos muestran predominio de torbellinos en los dedos.

También se describen algunas anomalías genitales (criptorquidias, pene pequeño, ausencia o hipoplasia de labios menores). En algún caso aislado se citan anomalías cardíacas, renales, de caderas, etc.

SÍNDROME DEL CROMOSOMA 18 EN ANILLO (18 r).

Corresponde la primera descripción a WANG y colabs. (1962)⁶², en un niño afecto de retraso mental, convulsiones tónicas sin anomalías del electroencefalograma, y con un cuadro dismórfico caracterizado por hipertelorismo, epicantus, atresia de ambos conductos auditivos con la consecuente sordera y sindactilia bilateral entre el 2.º y 3.º dedos del pie. El estudio cromosómico mostró la presencia de sólo tres cromosomas en el grupo 17-18, estando sustituido por un cromosoma anular. Desde entonces se han publicado cerca de una veintena de casos^{1, 3, 9, 10, 12, 15, 19, 24, 28, 32, 35, 38, 45, 47, 48, 51, 53, 55, 62}, permitiendo establecer una entidad clínica bastante característica con las excepciones comunes a todos los síndromes por delección (mayor o menor pérdida).

El síndrome no se presenta con preferencia de sexos ni se encuentra una etiología responsable de la anomalía (antecedentes familiares, irradiaciones, infecciones, etc.). Son niños con retraso mental y en ocasiones con retraso pondoestatural, con anomalías neurológicas (hipotonía, hipertonía, convulsiones) y un cuadro dismórfico representado por microcefalia, aberturas palpebrales de dirección antimongólica, hipertelorismo, epicantus, estrabismo; retracción de la parte media de la cara, boca pequeña de carpa, en ocasiones con el labio superior elevado y las comisuras hacia abajo, también se citan fisuras labiopalatinas; las orejas son de implantación baja, a veces malformadas, con atresia del conducto auditivo que ocasiona sorderas.

OTRAS MALFORMACIONES.

Se cita la presencia de cuello corto con pterigion, implantación baja del cabello. Manos con dedos fusiformes, a veces en espátula, implantación proximal del pulgar, predominio de torbellinos en los dedos. Por último, se encuentran casos aislados con cardiopatía congénita, anomalías renales, genitales, luxación de caderas.

En conjunto se aprecian una serie de síntomas entremezclados pertenecientes unos al síndrome de deleciones de brazos cortos del 18 (hipertelorismo epicantus, abertura palpebral antimongólica, estrabismo, ptosis palpebral, rasgos turnerianos, implantación proximal del pulgar), y otros signos pertenecientes al síndrome de deleción de brazos largos del 18 (boca de carpa con labio superior elevado y comisuras hacia abajo, sordera por atresia del oído medio, dedos fusiformes con número elevado de torbellinos, implantación anómala de los dedos del pie). También presentan síntomas comunes a ambos: retraso mental, microcefalia, pies zambos, malformaciones cardíacas, renales, luxación de caderas, etc.

Los pacientes con alteraciones estructurales del cromosoma 18, presentan en los estudios de laboratorio, anomalías en las inmunoglobulinas^{15, 48, 55}, lo que hace pensar que en este cromosoma, y especialmente en los brazos largos, residen los genes encargados de la síntesis de algunas inmunoglobulinas, especialmente la IgA.

ANOMALÍAS DEL PAR 16.

No existen síndromes característicos conocidos de este par; se citan algunas anomalías morfológicas como en los casos de SASAKI y col.⁵⁰, que estudiando 22 casos de afectos de procesos cardiovasculares congénitos, encuentran un acortamiento de los brazos largos de un cromosoma que le identifica como del par 16, especialmente en nueve casos donde predominaban los defectos atrioseptales; ellos lo interpretan como deleción de brazos largos. GUIMOND y col.²⁵, estudiando el cariotipo de 34 niños sordomudos, encuentran en dos de ellos un cromosoma del par 16 anormalmente largo; la alteración estaba presente en algunos familiares de los niños afectos; la valoración de la anomalía reside en la coincidencia de la misma en un mismo síndrome.

Estas anomalías no parecen valorables, ya que la experiencia muestra que el par 16 es objeto de variaciones morfológicas normales.

ANOMALÍAS DEL PAR 17.

Con frecuencia se citan unidos los pares 17 y 18; recientemente GONZÁLEZ-RAMOS y col.²², aportan el caso de un niño poliformado con hipertelorismo, orejas de implantación baja con escaso desarrollo del trago, antitrigo, hélix y antihélix, micrognatia, marcada cortedad de los antebrazos que radiológicamente presentan ausencia de radio y carpo, implantación lateral de las manos en la parte interna del antebrazo, sindactilias en pies y manos; en el estudio citogenético muestra un cromosoma en exceso que morfológicamente correspondía al par 17. Estos autores opinan que puede tratarse de un nuevo síndrome E (Trisomia E₂).

BIBLIOGRAFIA

1. AULA, J.; V. GRIN PENBERG, L. HJELT, E. KIVALO, J. LEISTE, J. PALO, B. VON SCHOULTZ y E. SOUMALAINEN: *Two cases with aring chromosome in group E*. Acta Neurol. Scand. 43/sup. 31:51, 1967.
2. AYRAUD, N.; G. DAR COURT, N. D'OELS NITZ, J. POUJOL, J. LAVAGNA y C. CAPDEVILLE: *Syndrome 18p. Une nouvelle observation*. Ann. Genet. 12:122, 1969.
3. BERNARD, R.; A. STHAL, F. GIRAUD, N. HARTUNG y Y. BRUSQUET: *Encephalopathie avec dysopie complexe et chromosome 17-18 en anneau*. Sem. Hop. Paris Ann. Ped. 42:2129, 1966.
4. BRODIE, H. P. y L. DALLAIRE: *The E syndrome (Tysomy 17-18) resulting from a maternal chromosome translocation*. Can. Med. Ass. J. 87:559, 1962.
5. BÜHLER, E.; U.K. BÜHLER y G.R. SALDER: *Partial monosomy 18 and anomaly of thyroxine synthesis*. Lancet. 1:170, 1964.
6. CONEN, P.E. y B. ERXMAN: *Frequency and occurrence of chromosomal syndromes II E. Trisomy*. Amer. J. Hum. Genet. 18:387, 1966.
7. DE GRUCHY, J.; S. LAMY THIEFERY, M. ARTHIS y CH. SALMON: *Dismorphie complexe avec oligophrenie: deletion des bras courts d'un chromosome 17 -x 18*. C. R. Acad. Paris. Sci. 256:1028, 1963.
8. DE GROUCHY, J.; P. REGER, CH. SALMON y M. LANG: *Deletion partielle des bras longs du chromosome 18*. Path Biol. 12:579, 1964.
9. DE GROUCHY, J.; A. HERRAULT y COHEN-SECOL: *Une observation de chromosome 18 anneau (18r)*. Ann. Genet. 11:33, 1968.
10. DE GROUCHY, J. y F. DANON: *Estudy des IgA. Get. M. dans cinq cas deletion partielle du chromosome 18*. Ann. Genet. 12:99, 1969.
11. DE TONY, E.; L. MASSINO, M.G. VIANELLO y F. DAGNA-BRICA RELI: *Un caso di sindrome clinica da trisomia 18 con corredo cromosomico o mosaico*. Acta. Genet. Med. (Roma). 15:97, 1966.
12. DEMINATTI, M.C.; C. DUPUIS, E. MAILLARD, DELMAS, MARSALET, y N.F. BULTEEL: *Une nouvelle observation de chromosome 18 en anneau*. Ann. Genet. 12:126, 1969.
13. D'OELS NITZ, M.; A. STHAL, LESTRADE y J.M. LUCIANI DE SWARTE, M. VAILLANT y J.M. BORJA: *A propos d'une nouvelle observation de trisomie 18*. Pediatrics 22:825, 1967.
14. EDWARDS, H.J.; D.G. HARNDEN, A.H. CAMERON, V.M. CROSSE y O.H. WOLFF: *A new trisomic syndrom*. Lancet 1:787, 1960.
15. FINLEY, S.L.; W.H. FINLEY, T.A. NOTO, UCHIDA, y R.F. RODDAN: *Ig. A. absence associated with a ring 18 chromosome*. Lancet 1:1095, 1968.
16. FRANCE, N.E. y L.J. BUTLER: *Trisomy 18 associated with a familial translocation t (Bq-; 18q+)*. Ann. Genet. 12:46, 1969.
17. GAGNON, J.; N. KATTYK-LONGTIN, J.A. DE GROOT y A. BARBEAU: *Double trisomie autosomique a 48 chromosomes (21+18)*. Un. Med. Canada 90:2220, 1961.
18. GAGNON, J.; L. ARCHAUSBAULT, E. LABERGE y R. KATYK-LONG-TIN: *Trisomie partielle 18 par inversion ou translocation 4/18*. Un. Med. Canada 92:311, 1963.
19. GEISER, C.F. y A.M. SCHINDLER: *Long survival in a male with 18- Trisomy syndrom and Wilms' tumor*. Pediatrics 44:111, 1969.



20. GENEST, P.; R. LACLERG y C. AUGER: *Ring chromosome and partial traslocation in the same cele*. Lancet I:1426, 1963.
21. GILGENKRANTZ, S.; C. MARCHOL y N. NEIMANN: *La deletion du bras court du chromosome 18 (syndrome 18)*. Ann. Genet. II:17, 1968.
22. GONZÁLEZ RAMOS, M. y M.A. ATHEDO: *A new human trisomy?* Lancet 2:7569, 1968.
23. GORLIN, R.J.; J. JUNIS y V.E. ANDERSON: *Short arsn deletion of chromosome 18 in cebocephaly*. Amer. J. Dis. Child. 115:473, 1968.
24. GROUPI, A.; A. JUSSEN y F. OFFERINGER: *Multiple congenital anomalies associated with a partially ring shape cromosome probably from n.° 18 in man*. Nature 202:829, 1964.
25. GUIMOND, R.; GILGEN KANTZS y P. BEMOL: *Anomalies morphologiques des chromosomes de la 16 pare et appairel auditif*. Acta Oto. Laring. (Stockh). 63:144, 1967.
26. HECHT, F.; J. BRYANT, A.G. MOTULKY y E.R. GILBERTT: *The n.° 17-18 (E) thysomy syndrome. Estudios on cytogenetics, dermatoglyphics, paternol age and linkage*. J. Paediat. 63:605, 1963.
27. HECHT, F.; J. BRYANT, D.A. ARAKAKI, E. KANAN y G. GENTILLE: *Trisomy 18 syndrome due to de novo translocation*. Lancet I:114, 1963.
28. HOOFT, C.; P. HALNTJENS, E. ORYE, P. KLUYSKENS y G. D'HONT: *Cromosome 18 en anneau*. Acta. Ped. Belg. 22:69, 1968.
29. HOKK, E.B.; R. LEHERKE y A. ROSNER: *Trisomy 18 in a 15-year-old female*. Lancet 2:910, 1965.
30. JACOBSON, P. y M. MIKKEISEN: *Chromosome 18. Abnormalities in a family with a translocation t (18p—, 21p+)*. J. Ment. Defic. Resp. 12:144, 1968.
31. JACOBSEN, P. y M. MIKELSEN: *The 18p- syndrome. Report of two cases*. Ann. Genet. II, 211, 1968.
32. JENNE, M.; J. LAMIT, M. MOCHEL, P. FOURNIER, C. LAURENT y A. NIVELON: *A cas de chromosome 18 en anneau*. Pediatrie 22:845, 1967.
33. KOULISCHER, L.; S. PELC y C. PERIER: *A case of trisomy 18 mosaicism*. Lancet. 2:945, 1963.
34. KULAKOWSKY, S.; L. KOVLISCHER y J. MERCKEN: *Etude clinique et cytogenetic que d'une ligne normale et d'une ligne trisomique pour un chromosome du group 16-18*. Arch. Fran. Ped. 23:47, 1966.
35. LE JEUNE, J.; N.O. RETHOR, R. BERGER, G. BAHEUX y J. CHAUBRUN: *Sur un*
36. LE JEUNE, J.; R. GERGER, J. LA FOURCADE y N.O. RETHORE: *La deletion partielle du bras long du chromosome 18. Individualization d'un nouvet etat morbide*. Ann. Genet. 9:G-32, 1966.
37. LE JEUNE, J.; R. BERGER, M.O. RETHORE, P. PAOLINI, J. BOISSE y D. MOZZI-6ONACCI: *Sur un cas de deletion partielle du bras court du chromosome 18 resultant d'un translocation familiale 18-17*. Ann. Genet. 9:G-27, 1966.
38. LUCAS, M.; H.N. KEMP, J.R. ELLIS y R.A. MARSHALL: *Smal autosomal ring chromosome in a female infant with congenital malformations*. Ann. Hum. Genet. 27:189, 1963.
39. MARDEN, P.M., D.W. SMITH, y J.M. McDONALD: *Congenital anomalies in the new born infant including minor variations. A study of 4412 babies by surface*

- examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin.* J. Pediat. 64: 357, 1964.
40. McDERMOTT, A.; J. INSLEY, M.E. BARTONN, P. ROWE, J.H. EDWARDS y A.H. CAMERAR: *Arrhinencephaly associaed with a deficiency involving chromosome 18.* J. Med. Genet. 5:60, 1968.
41. MEYER-ROBISCH, M. y C. SCHWANITZ: *Familiare D/E Translocation.* Acta Genet. Med. (Roma). 16:365, 1967.
42. MIGEON, B.R. y W.J. YOUNG: *Reciprocal D/E translocation Euploid transmission in three generations.* Bull. Johns. Hopla. Hop. 115:379, 1964.
43. MONTER, H.M.: *Trisomía 18: síndrome de Edwards. Informe de un caso con estudio citogenético y necropsia.* Rev. Méd. Gne. (Mex.): 29:703, 1966.
44. NITOWSKI, M.N.; N. SINDHAVANANDA, V.R. KONIGSBERG y T. WEINBERG: *Partial 18 monosomy in the cyclops malformations.* Pediatrics. 37:260, 1966.
45. PALMER, C.G.; N. FAREED y D.A. MERRITT: *Ring chromosome 18 in a patient with multiple anomalies.* J. Med. Genet. 4:117, 1967.
46. PATAU, K.; D.W. SMITH, E. THERMAN, S.L. INHORN y H.P. WAGBER: *Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome.* Lancet 1:790, 1960.
47. PETIT, P. y R. PONCELET: *Un nouveau cas de chromosome 18 en anneau (18r).* Ann. Genet. 10:134, 1967.
48. RICHARDS, B.W. y J.R. HOBES: *Ig A and ring 18 chromosome.* Lancet. 1:246, 1968.
49. ROHDE, R.A.; A. LEE y SAPIN: *A new trisomy-translocation chromosome (long arm E/E).* Lancet. 2:1309, 1963.
50. SASAKI, M.S.; S. MAKINO y T. KAJIT: *Chromosome aberrations in congenital cardiovascular disorders of man.* Proc. Jap. Acad. 39:394, 1963.
51. SEGUIN, J.; M.O. RETHORE, R. BERGER, G. BAHEUX y J. CHABRUN: *Sur un cas du chromosome 18 en anulan.* Ann. Genet. 974:G-173, 1966.
52. SCHMIDT, G.W.; H. STIBANE, F. ULBRICH y H. GRIESSE: *Edwards-syndrome mit doppel-trisomie D und E (Mosaik).* Klin. Wschr. 45:634, 1967.
53. SINHA, A.K.: *Human ring chromosome syndromes. An E ring associated with an anormal phenotype.* Acta Genet. Med. (Roma). 17:487, 1968.
54. SMITH, D.W.: *Autosomal abnormalities.* Amer. J. Obrtet. Gynec. 90:1055, 1964.
55. STEWART, J.G.; E. ELLIS y ROBINSON: *Ig A and partial deletion of chromosome 18.* Lancet II:779, 1968.
56. SUNMIT, R.L.: *Deletion of the rhortarm of chromosome 18.* Cytogenetics 3:201, 1964.
57. TAYLOR, A.I.: *Autosomal trisomy syndromes: A detailed study of 27 case of Patan's syndrome.* J. Med. Genet. 5:22, 1968.
58. TROVELL, H.R. y P.L. MARTER: *Unique 17-18/21-22 translocation in trisomy 17-18.* Hum. Chrom. Newwaletter, 16:33, 1965.
59. UCHIDA, I.A.; A.J. LEWIS, J.M. BOWMAN y H.C. WANG: *A case of double trisomy 18 and triplox.* J. Pediat. 60:498, 1962.
60. UCHIDA, I.A.; H.C. WANG, O.D. LAXDAL, W.A. ZALENSKI y B.P. DUHCAN: *Partial trisomy: deficiency syndrome resulting from a reciprocal translocation in large kindred.* Cytogenetics. 3:81, 1964.
61. UCHIDA, I.A.; K.N. McRAE, H.C. WANG y N. RAY: *Familial short arm deficiency*

- of chromosome 18 concomitant with archinencephaly and alopacia congenita.* Amer. J. Hum. Genet. 17:410, 1965.
62. WANG, H.G.; J. MELNICK, L.T. McDONAL, I.A. UCHIDA, D.H. CARR y B. GOLDBERG. Nature. 195:733, 1962.
 63. WARKANY, J.; E.D. WEISTEIN, S.W. SOUKUP, J.H. RUBINSTEIN y M.C. CURLESS: *Chromosome analyses in a children's hospital; selection of patients and results of studies.* Pediatrics. 33:290, 1964.
 64. WEBER, W.W.; P. MAMUNES, R. DAY y P. MILLER: *Trisomy 17-18(3); studies in long term survival with report of two autopsied cases.* Pediatrics. 33:290 and 454, 1964.
 65. WEISS, C.; A.M. DIGEORGE y H.W. BAIRD: *Four infants with the trisomy 18 syndrome and one with trisomy 18 mosaicism.* Amer. J. Dis. Child. 104:533, 1962
 66. WEISS, L. y K. MAYEDA: *A patient with a short arm deletion of chromosome 18 (46, XY, 18p—).* J. Med. Genet. 6:216, 1969.