



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

PEDIATRIA

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS
CROMOSOMOPATIAS

AUTOR: Luis Antonio Domingo Sanz

DIRECTOR: Manuel Suárez Perdiguero

01 Mayo de 1968

R. 6.749



T.O
D/8

TESIS DOCTORAL

por Dn. Luis Antonio Domingo Sanz

Sevilla Mayo de 1.968

Director de Tesis

Pfser. Dr. Manuel Suarez Perdiguero

CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LAS CROMOSOMOPATIAS

Dedicatoria

A mi hijo

AGRADECIMIENTO.

Quiero hacer constar mi gratitud a mi maestro el Pfr. Manuel Suarez, cuyos consejos orientaron desde sus comienzos este trabajo, y que con su entusiasmo me ha animado en aquellos momentos en que mis fuerzas recelaban de vencer las dificultades que nuestro proposito presentaba.

Igualmente quiero testimoniar mi agradecimiento por su valiosa cooperacion a cuantas personas han trabajado conmigo en el Laboratorio durante estos años, y a todo el personal médico de la Clinica por el celo puesto en la seleccion de los enfermos.

INTRODUCTION

Program

.....

..... Cuando en 1.868 Mendel publicó su Monografía de 48 páginas en el Bulletin de Histiores Naturelle de Brno (245), estaba muy lejos de suponer que en aquellas tres Leyes, mejor dicho, que en aquellos tres grupos de experiencias que demostraban la uniformidad de los híbridos de primera generación, la segregación independiente de los caracteres hereditarios, y la independencia de estos, establecía las bases de toda una rama de las Ciencias Biológicas: La Genética.

..... Sus trabajos permanecieron olvidados cerca de 50 años hasta que a principios de Siglo, tres botánicos, el holandés De Vries y los alemanes Correns y Tschermack, independientemente unos de otros, los redescubrieron, confirmando sus resultados (176).

..... Corresponde a Morgan (177) el mérito de demostrar que los cromosomas, situados en los núcleos celulares eran el soporte material de la Herencia.

..... Simultáneamente se iniciaba la aplicación de los conocimientos que al Genética Experimental iba adquiriendo a la Especie Humana, desde la comprobación de la Ley de Haveri de la constancia numérica de los cromosomas, pasando por el estudio morfológico de los mismos hasta llegar a la frecuencia matemática de presentación de los caracteres hereditarios, y su situación sobre los diversos cromosomas y el mecanismo íntimo de acción de cada uno de los ge-

nes.

Simultaneamente Painter (286, 287), utilizando como medio de trabajo material obtenido por biopsia testicular intenta establecer el numero basico de los cromosomas de la Especie Humana, con su tecnica imperfecta, llega a la conclusion de que su numero es de 48, cifra considerada como valida hasta hace muy pocos años.

Las grandes dificultades tecnicas que encerraba este proposito, hizo que durante cerca de 30 años estos trabajos permaneciesen abandonados, hasta que en 1.952 Graham y Barr (137) y en 1.955 Moore y Barr (253), comunicaron el descubrimiento en los nucleos de las celulas nerviosas de animales hembras, y en las celulas somaticas de la mujer, de unos corpúsculos heteroploidicos que ellos relacionan con la presencia de dos cromosomas X.

Simultaneamente Tjio y Levan (371, 372), utilizando una modificacion de la tecnica propuesta por Hsu, establecieron definitivamente que el numero basico de cromosomas la Especie Humana era de 46.

A partir de este momento se han ido sucediendo con gran rapidez la aparicion de diversos metodos para el estudio del cariotipo humano normal y patologico, descubriéndose finalmente en 1.959 (237), por Lejeune y Turpin la primera cromosomopatía humana en el Mongolismo, como ya fuera predicho por Waardenburg en 1.932 (396), introduciéndose esta tecnica en la Clinica Humana, no solo como medio util de diagnostico, sino como sistema de Investigacion neces-

ria en algunos problemas complejos, de difícil comprensión y no siempre fácil diagnóstico, al menos en algunos períodos de la vida, como el Síndrome de Turner o el de Klinefelter, sino también como una poderosa arma en el estudio de las malformaciones congénitas, incluyendo bajo esta denominación los errores congénitos del Metabolismo, como las Disglucogenosis, por ejemplo, o la fenilcetonuria incluso la Diabetes Mellitus Juvenil o la Fibrosis Quística de Páncreas.

En el sentido amplio que concebimos los estudios citogenéticos en Medicina, quedan muchos problemas que resolver, e indudablemente con los métodos de trabajo de que hoy disponemos, no podemos sino esbozar un gran campo de posibilidades en la Clínica Humana, no solo bajo el aspecto etiológico únicamente, sino también, en su día, terapéutico; ya que la acción más probable de los genes, parece ser su intervención como catalizadores de la síntesis proteica, a las cuales va unida la actividad enzimática, desapareciendo, o siendo reemplazado un enzima normal por otro patológico, al mutar un gene, determinando la aparición de catabolitos que interfieren o alteran el normal fisiologismo celular, la fenilcetonuria, ya citada, o la hemoglobinuria pueden ser tomadas como ejemplo de estos estados patológicos que en una fecha próxima podrán ser diagnosticados durante el tiempo de la gestación y quizás, incluso influidos terapéuticamente durante este período de la vida.

Aunque sea al Pediatra a quien más interesa el desa-

rollo de la Genética Humana, no es menos interesante para el Internista y el Anatomopatólogo el estudio de algunos problemas Citogenéticos, observados en determinados procesos tumorales, que pueden influir decisivamente en la comprensión de las bases citopatólogicas del desarrollo de la célula tumoral.

Guiados por este concepto de la Citogenética nos propusimos como objeto de estudio las siguientes cuestiones:

1ª.- Comprobar la correlación clínica y anatomopatológica entre los diversos cuadros descritos y su relación con la Patología de los cromosomas.

2ª.- La posible relación entre las Cromosomopatías u los Síndromes Malformativos

3ª.- La relación entre las Cardiopatías Congénitas y las alteraciones numéricas o morfológicas de los Cromosomas.

4ª.- Las ventajas e inconvenientes de los diversos métodos que para la obtención de preparaciones han sido puestos al día.

Nuestro trabajo se inició en el mes de Febrero de 1.963, después de una estancia en Valencia en el Laboratorio de Citogenética del Dr. Forteza Bever, a quien agradecemos la amabilidad con que puso a nuestra disposición su Laboratorio, y cuyos profundos conocimientos del tema nos han guiado por los difíciles caminos de la Citogenética.

En las páginas siguientes recogemos todas nuestras observaciones recogidas en cuatro años de trabajo, inte-

rrumpidos unicamente durante seis meses en que nos trasladamos a Paris a fin de completar nuestra formacion tecnica en el Laboratorie de Citegenetica del Prof. Lejeune.

GENERALIDADES

Antes de adentrarnos en la discusión y descripción de nuestros enfermos, consideramos necesario hacer un somero repase de las alteraciones que con mas frecuencia vamos a encontrar, así como a hacer la definición de algunos terminos que posteriormente encontraremos con gran frecuencia.

a).- NUMERO HAPLOIDE Y DIPLOIDE DE CROMOSOMAS.-

El numero diploide o basico de cromosomas es aquel que esta contenido en las celulas somaticas de cualquier individuo, se le llama tambien dotacion cromosomica, y es constante para cada especie animal.

El numero haploide es el que presentan las celulas germinales y es justamente la mitad del numero diploide, se le representa por la letra n..

b).- GENOTIPO, CARIOTIPO E IDIOGRAMA.-

El termino genotipo ha sido ampliamente empleado para expresar a todo el material genetico que recibe el individuo y que es transmitido a todas las celulas del cuerpo.

Los terminos carátotipo e idiograma, (321) han sido empleados indistintamente por numerosos autores. La Comisión de Denver (58) que estableció las normas para la denominación de los cromosomas humanos, recomienda, no obstante, limitar su empleo del modo siguiente:

El termino cariotipo debe ser reservado para la expresión de los cromosomas arreglados en pares de una célula que puede hacerse extensivo a un individuo determina-

nado dentro de cualquier especie.

La palabra idograma, se aplicara a la representacion diagramatica de los cromosomas de un cariotipo, basada en las medidas de los cromosomas en varias o muchas celulas.

g)- MORFOLOGIA DE LOS CROMOSOMAS.-

Los cromosomas presentan diferentes morfologia segun el estadio de la mitosis en que se secripandan. La mas favorable para su estudio es la de metafase; en ella se nos muestran los cromosomas como unos bastoncillos divididos longitudinalmente en dos mitades anologas, excepto en un punto de mas debil densidad y apetencia por los colorantes la constriccion primaria o centromero, de gran importancia, como mas adelante veremos, en la aparicion de algunas anomalias cromosomicas. (397, 404, 64).

El centromero divide a cada cromatida en dos partes desiguales, llamadas brazos, clasificandose los cromosomas segun el tamaño relativo de los brazos en: metacentricas, submetacentricas, subacenticas y acrocentricas (405).

Estudios realizados con el microscopio electronico han permitido poner en claro la estructura intima de los cromosomas; parecen estar formados por dos tipos de moleculas, unas de acido desoxirribonucleico y otras de una materia proteica (366, 125). Las cadenas de acido desoxirribonucleico estan dispuestas en bandas alternantes con la molecula de proteina, de modo que los extremos libres de la cadena de acido desoxirribonucleico se unen con los radi-

sales libres de proteina.(402).

d).- ANOMALIAS CROMOSOMICAS.-

Las anomalias cromosomicas pueden ser de dos ordenes: unas relacionadas con una alteracion del numero basico de los cromosomas y otra relacionada directamente con alteraciones de la morfologia de uno o varios cromosomas.

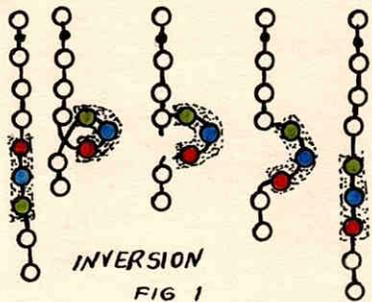
1º.- Las alteraciones en el numero de los cromosomas, a su vez, pueden ser de dos tipos: con euploidia o con aneuploidia (1, 178, 195).

La primera esta representada unicamente por aquellos casos raros en los que hay un aumento del numero de cromosomas de forma que el total resultante es multiplo de n . Este fenomeno es muy frecuente en el reino vegetal y suele conducir a un mejoramiento de las especies, no lo es tanto en los mamiferos, y en el hombre parece ser que da lugar a graves malformaciones incompatibles con la vida (36).

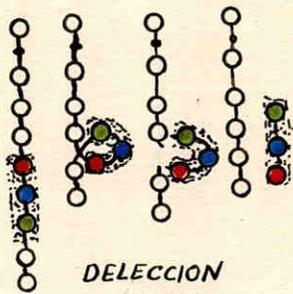
La aneuploidia indica el aumento o disminucion de la dotacion cromosomica de una celula, de forma que el numero de cromosomas resultante no es multiplo de n .(358).

Un cariotipo hiperhaploide sera aquel que su dotacion cromosomica pueda representarse por la formula $2n+1$ y un cariotipo hipohaploide estaria representado por la formula $2n-1$. (358)

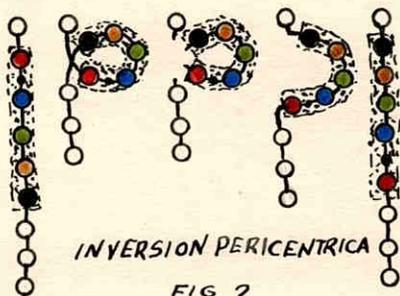
En estos casos las anomalias pueden referirse a un par o varios de cromosomas, dando lugar a alas polisomias o monosomias, segun que el numero de cromosomas de



INVERSION
FIG 1



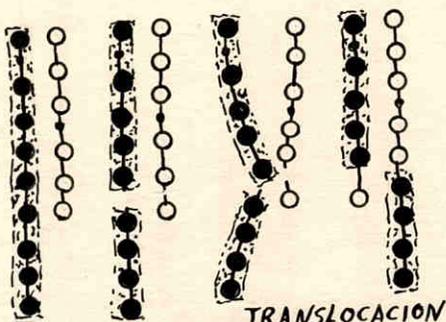
DELECCION
FIG 4



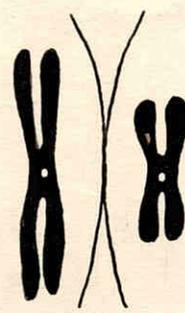
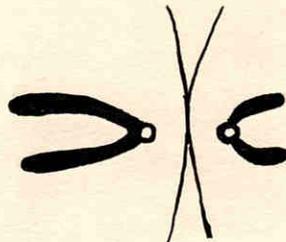
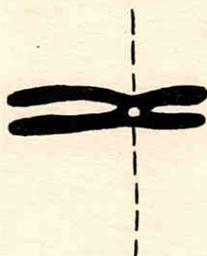
INVERSION PERICENTRICA
FIG 2



PRODUCCION DE UN
CROMOSOMA ANULAR
FIG 5



TRANSLOCACION
FIG 3



PRODUCCION DE
ISOCROMOSOMAS
FIG 6

un par este aumentado o disminuido, habiéndose de monosomias trisomias etc...

Las polisomias, trisomias, son las alteraciones mas frecuentes encontradas en la Citogenetica Humana, aunque tambien se han descrito dos casos de monosomias.

2).- Son mas variadas las alteraciones morfológicas de los cromosomas, muy bien demostradas en la Genetica Experimental, sobre todo empleando los cromosomas gigantes de las glandula salivares de la *Drosophila melanogaster*. Algunas de ellas han sido demostradas en el hombre, tales como la translocacion reciproca etc., cuya importancia en la Patologia esta fuera de toda duda, al modificar la posicion de los genes (efecto posicional). (1,358, 178, 97, 404).

Las mas importantes son:

Inversion.-

Se produce cuando un fragmento de un cromosoma, permaneciendo unido alrestoeogira 180° sobre su posicion primitiva. Puede ser paracentrica o pericentrica segun este incluye o no el centromero en la porcion invertida. Solamente el tipo de inversion pericentrica puede descubrirse por los metodos de estudio de que hoy disponemos. *Figs 4 y 2*

Delección.-

Es la perdida de un fragmento de un cromosoma. Cuando se eliminan los dos extremos de un cromosoma uniendose entre si los extremos de la porcion que contiene el centromero se producen los cromosomas anulares. *Figs. 4 y 5.*

Duplicacion.-

Cuando una secuencia de genes aparece repetida sobre un mismo cromosoma. Parece ser que la causa mas frecuente de esta anomalia es una translocacion reciproca entre dos cromosomas homólogos.

Translocacion.-

Es la transferencia de una parte de un cromosoma a otro, bien sea del mismo par o de otro diferente. (383). *Fig. 3*

Si la translocacion se realiza entre dos partes identicas de dos cromosomas homólogos el fenomeno no tiene repercusion morfologica, pasando entones desapercibidos, al igual que si la translocacion se realizase entre dos segmentos iguales del mismo cromosoma (213, 101).

Cuando se transloca un cromosoma completo sobre otro que ha perdido una pequeña parte de el, da lugar a la aparicion de un cromosoma dicentrico y a un fragmento acantrico que se pierde en el curso de las mitosis, faltando en las celulas hijas (234).

Generalmente la translocacion da lugar a una aneuploidia, cuando se realiza entre dos cromosomas pertenecientes a distinto par, con la presentacion de una monosomia y una trisomia aparentes, pero sin perdida de material genetico, lo que da lugar a un individuo normal, pero que, como veremos mas adelante al tratar del Síndrome de Down, tiene gran importancia en el momento de la meiosis, dando lugar a la aparicion de cuatro tipos de gametos en los

individuos portadores de una translocacion sin repercusion fenotipica (309).

Isocromosomas.-

Cuando, en el momento de la metafase, la division de las cromatidas no se realiza longitudinalmente sino transversalmente, aparece un cromosoma cuyos brazos son identicos quedando un fragmento acentrico que es eliminado. (234) *Fig. 6*

Entre todas estas alteraciones morfologicas descritas, destacan por su importancia en la Clinica Humana, la delecion, la translocacion y la presencia de isocromosomas.

e).- DINAMICA DE LA DIVISION CELULAR.

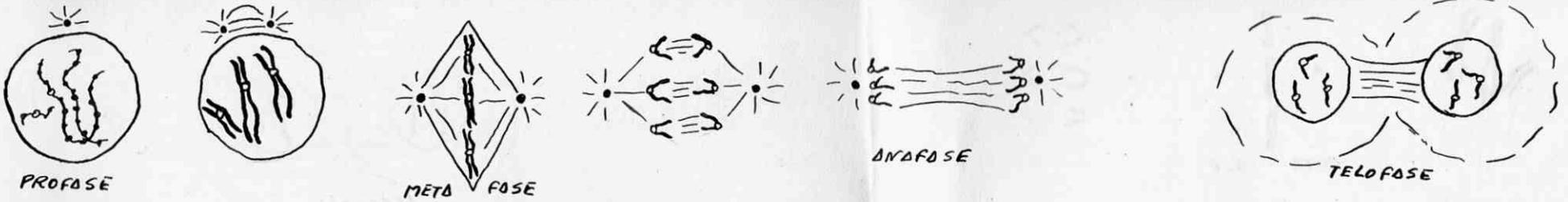
Sin perjuicio de un estudio mas detallado de las consecuencias que en el fenotipo pueden tener la presencia de una poliseamia o de una monoseamia, como resultado de una no-disyuncion durante la fase diploide o haploide de un individuo, vamos a exponer ahora los mecanismos generales que determinan alteraciones en la dinamica de la reproduccion celular.

Para una mejor comprension del problema sea nos permitido hacer un resumen de los fenomenos de mitosis y meiosis.

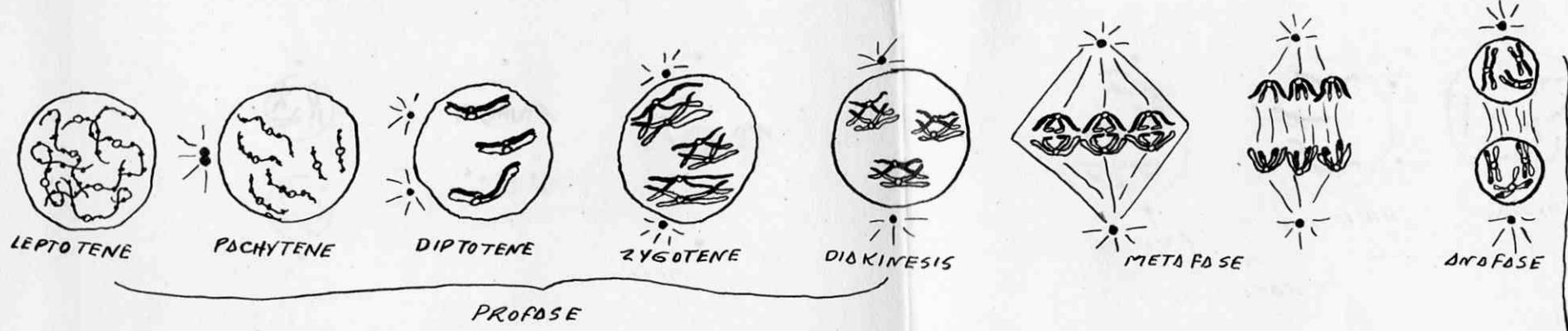
La Mitosis tipica consta de cuatro fases; Profase, Metafase, Anafase y Telofase. *Fig. 7.*

La Profase se inicia perdiendo el nucleo su aspecto...

MITOSIS
FIG 7

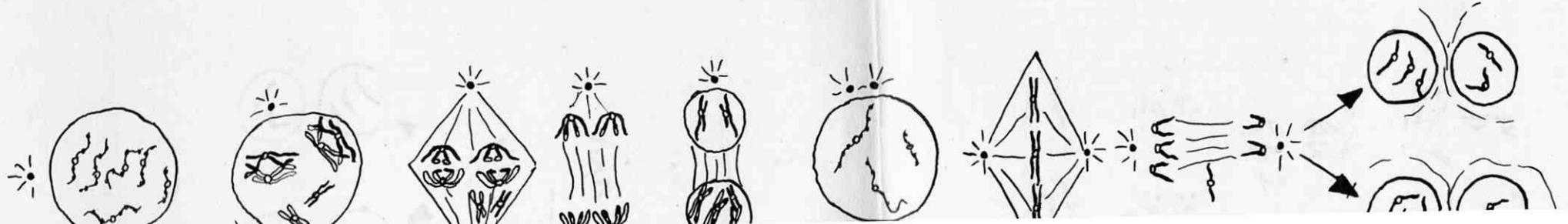
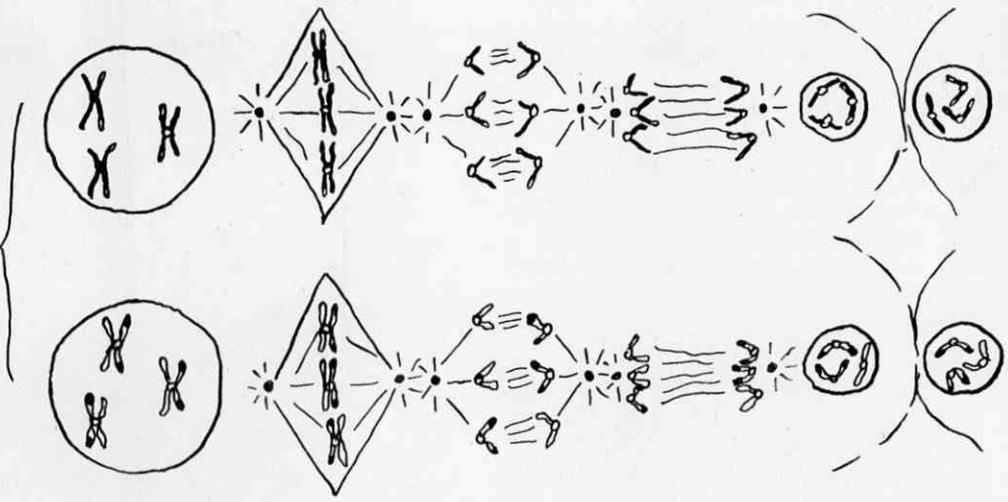


DIVISION
MEIOTICA



MEIOSIS
FIG 8

DIVISION
MEIOTICA



pecto finamente reticulado que normalmente presenta, apareciendo unos filamentos, los cromosomas, largos y delgados que poco a poco se van acortando y ensanchando hasta hacerse claramente visibles. Simultaneamente en el Citoplasma se demuestra la presencia de los Centriolos, que juntos al principio, van separandose hasta situarse cada uno en un polo celular al final de este periodo quedando unidos por el Huse acromatico. Al final del periodo la membrana nuclear ha desaparecido quedando libres los cromosomas en la cavidad citoplasmatica, iniciandose el estadio de Metafase. En él los cromosomas aumentan algo mas de tamaño, disponiendose en un plano ecuatorial, quedando unidos por el Centromero o Kinetocoro a las fibras del huse acromatico. Se inicia entonces la division longitudinal de los cromosomas en dos cromatidas, cada una de las cuales, contiene identico numero de genes. Cuando esta division es completa, cada cromatida es atraida por el Huse acromatico, y se dirige hacia uno de los polos celulares, pasandose a la Anafase. En ella se completa la migracion de las cromatidas, pareciendo al final de este periodo cada detacion cromosomica hija rodeando a cada uno de los centriolos, completandose la division citoplasmatica iniciada en el periodo anterior. Durante la Telofase se suceden en orden inverso los fenomenos acaecidos durante la Profase, completandose asi el ciclo de la division celular.

Mas interesantes son los fenomenos de la Meiosis,

en ella, como es sabido, se producen los fenomenos de reduccion cromatica, resultando las celulas, los gametos, de nucleos haploide, y que contienen la mitad del material genetico que habra de llevar cada individuo. Las diferencias con la mitosis son notables, en sintesis, se puede decir que la meiosis son dos divisiones celulares sin que entre ellas se presente el estado de reposo o Interfase.

Los fenomenos tipicos de reduccion cromatica, se suceden, sobre todo, en la primera division meiotica, y concretamente, en el estado de Profase (169, 358, 363). *Figs. 8, 9*

Al comienzo de esta los cromosomas aparecen como unas finas estructuras irreconoscibles (leptotene), a continuacion se individualizan, pudiendose reconocer los cromosomas homologos (zygotene), los cuales en vez de separarse como en la mitosis normal permanecen unidos (pakitene), entonces se inicia la escision longitudinal de ambas cromosomas, apareciendo unidos en algunos puntos (quiasmas), a traves de los cuales se realiza el intercambio de material genetico (sinapsis), una vez realizada esta, cada uno de los cromosomas resultante se separa (diakinesis), situandose en un plano ecuatorial de la celula, uniendose por su centromero a los filamentos del huso acromatico que simultaneamente se han ido formando sucediendose los siguientes estadios de Metafase y Anafase como en la mitosis normal. En el estado de Telofase se completa la division citoplasmatica, pero no se produ-

ce la condensacion de los nucleos hijos, ya haploides, como en la cariequinesis normal, sino que se inicia ya la segunda division mitotica, con la aparicion de nuevos centriolos y del Huso acromatico en cada una de las celulas hijas, dando lugar a dos nuevas celulas cada una una de las anteriores, con una dotacion cromosomica haploide por escision de cada uno de los cromosomas en dos cromatidas identicas. La Anafase y la Telofase son semejantes a las de la mitosis dando lugar a la formacion de cuatro celulas Haploides.

Cuando por una alteracion de la diakinesis se producen celulas aneuploides con una dotacion cromosomica de $n \pm 1$ cromosomas, se dice que ha habido una no-disyuncion durante la meiosis. Esta puede producirse en la primera o en la segunda division meiotica. En la primera por quedar fuera del plano ecuatorial de la celulas un par de cromosomas en el estado de Metafase, y al producirse la division citoplasmatica ambos cromosomas van a parar al mismo nucleo hijo; en la segunda por un fallo en la insercion de una de las cromatidas en el Huso acromatico, quedando libre en el citoplasma, pudiendose, segun por donde se realice la division citoplasmatica dar lugar a celulas hipo o hiperhaploides. (1, 45, 260, 227, 268, 255, 296, 359, 360, 405). Figs. 9 y 10

Este ultimo tipo de mecanismo de no-disyuncion se puede producir igualmente durante la mitosis, y mas frecuentemente durante la primera division mitotica de las celulas embrionarias.

Si por cualquiera de estos mecanismos una célula diploide da lugar a la formación de células germinales en una detención cromosómica aneuploide se habla de no-disyunción primaria, pero si a partir de una célula aneuploide con una detención cromosómica $2n+1$, se obtiene una célula germinal con $n+1$ cromosomas se dice que se trata de una no-disyunción secundaria.

Los diversos factores que favorecen las alteraciones de la dinámica celular serán expuestos detalladamente, a fin de evitar repeticiones en nuestra exposición, al estudiar su papel en algunas entidades nosológicas de la Clínica Humana.

1.- GARIOTIPO HUMANO NORMAL.-

Quando Painter en 1.923 (266, 267), ratifica su comunicación de 1.922, exponiendo que el número de cromosomas de la Especie Humana era de 46, afirma así mismo, que es una especie heterogamética, del tipo *Drosophila*, siendo el varón el sexo digamético, y el cromosoma X de mayor tamaño que el cromosoma Y. Por las dificultades técnicas que el conteo de los cromosomas presentaba, hasta que Tjio y Levan (371, 372), establecieron la cuenta definitiva en 46, y confirmaron la suposición de Painter de la diferencia de gametos masculinos y femeninos, la mayor parte de los autores se habían limitado a la discusión de la presencia del cromosoma Y, negada por algunos autores como Oguma, Darlington y Keller (67, 204, 277), y Sachs y

Ford y Hamerton (102, 327) defienden la tesis de Painter, llegando a la conclusion de que el cromosoma X, presenta una parte homologa que se aparea, sinapsa, con el cromosoma X durante la meiosis y otra no homologa, con una deda-
cion cromosomica diferente.

Despues del trabajo de Tjio y Puck (373) apare-
cieron casi simultaneamente un gran numero de clasificacio-
nes y nomenclaturas de los cromosomas humanos (65, 57, 103,
214, 229, 239, 290), lo que hizo necesario convocar una reu-
niendonde aunar criterios y sentar unas bases generales pa-
ra la nomenclatura y clasificacion.

Esta Comision integrada por todos los estudiosos
que mas habian contribuido al desarrollo de la Citogenetica
Humana, se reunio en la Ciudad de Denver (55).

Esta Comision acordó dividir los cromosomas hu-
manos en siete grupos de autosomas, denominandolos con nu-
meros arabigos de 1 al 22, reservando la denominacion clasi-
ca de X e Y para la pareja de heterocromosomas. *Figs. 11 e 30*

Los siete grupos de autosomas se hicieron fijan-
dose en la posicion del centromero y en la longitud de ca-
das cromosoma.

Para que ademas este esquema clasificatorio sea
facilmente manejable, definieron los siguientes indices
clasificatorios:

a) Longitud de cada cromosoma.- Referida a la
longitud total de una serie haploide, conteniendo el cromo-

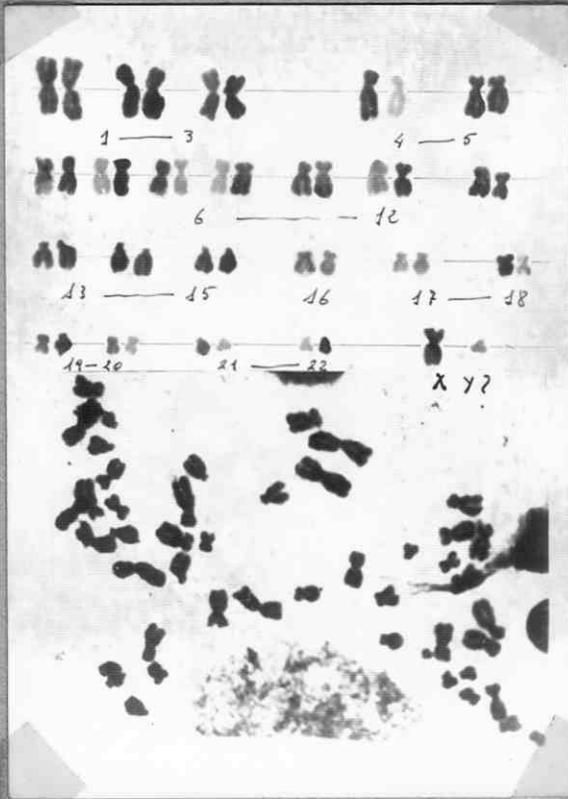


Fig 11

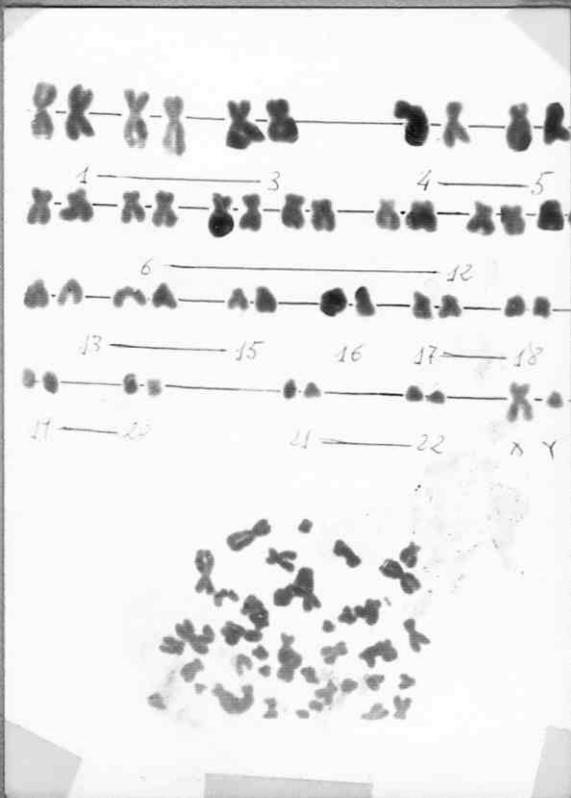


Fig 12

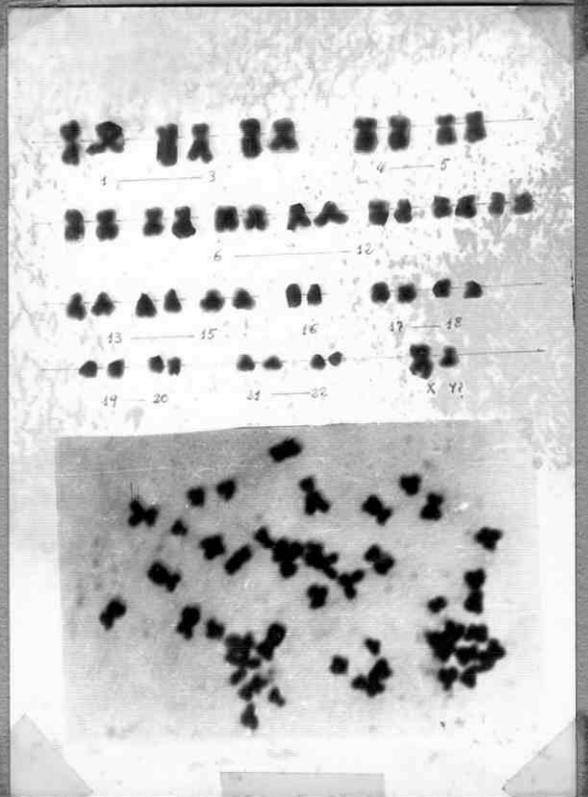


Fig 13

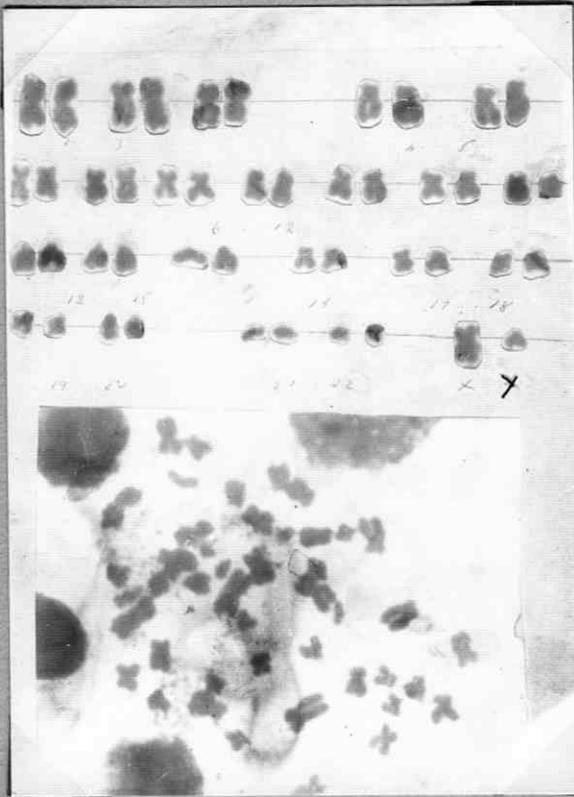


Fig 14



Fig 15

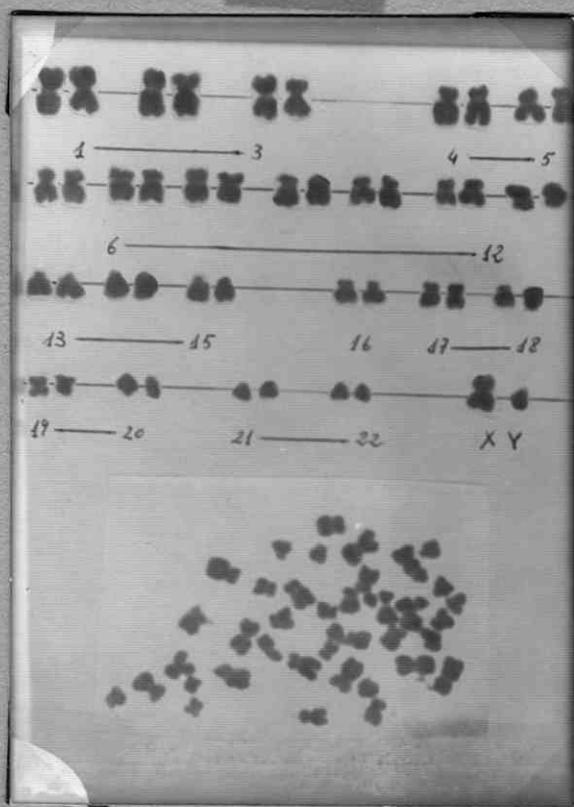


Fig 16

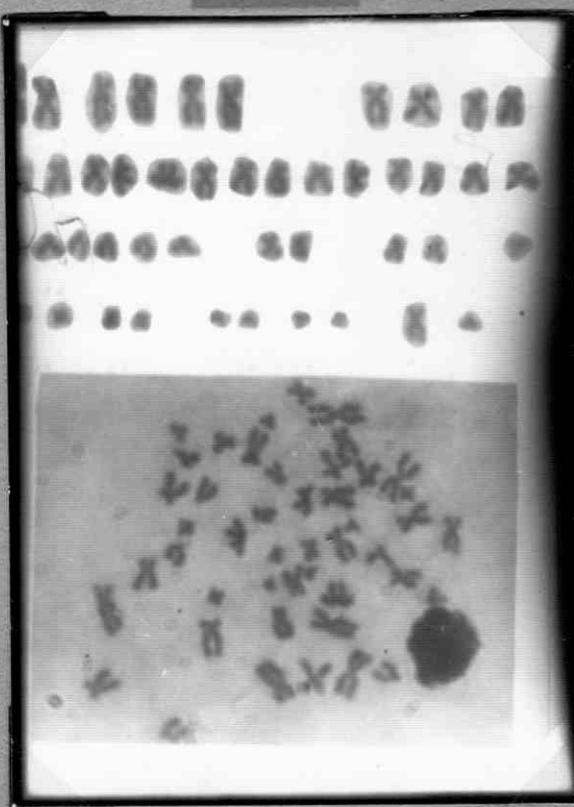


Fig 17

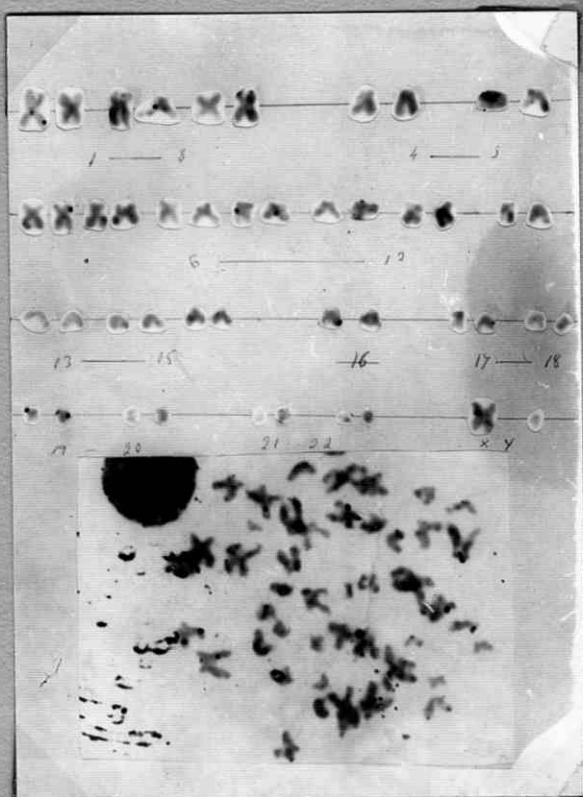


Fig 18

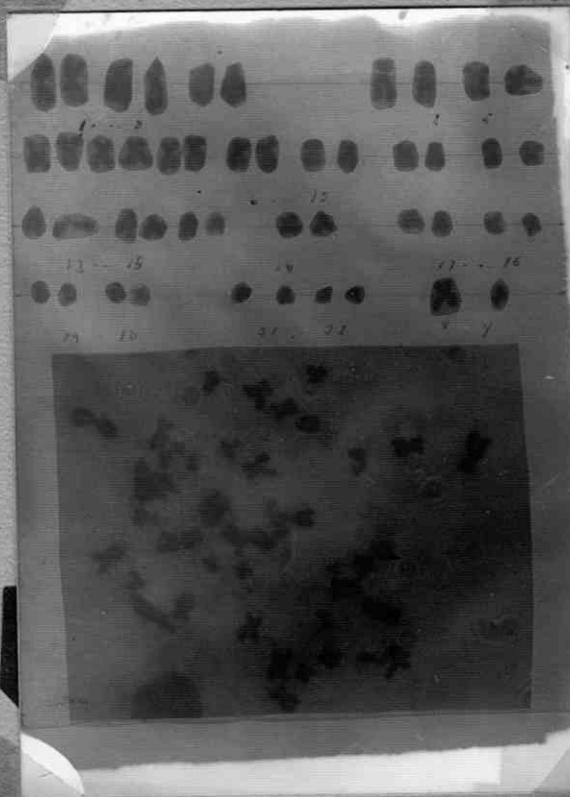


Fig 19

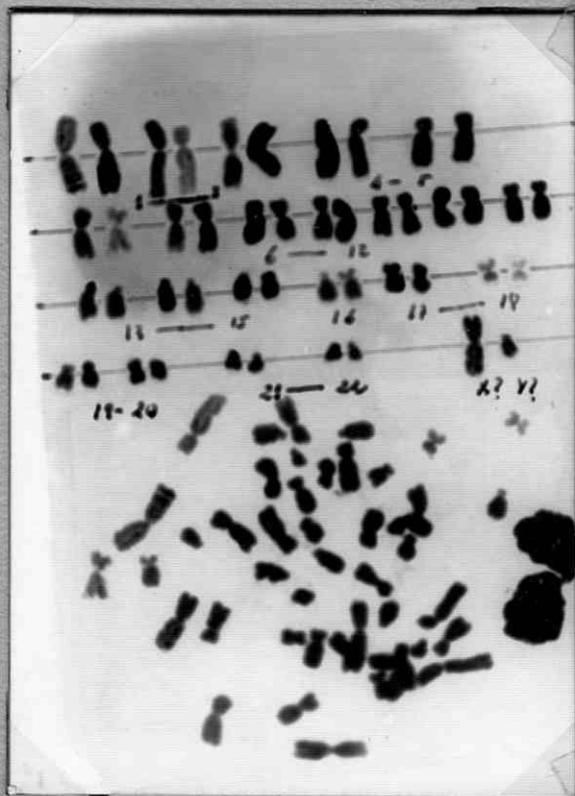


Fig 20

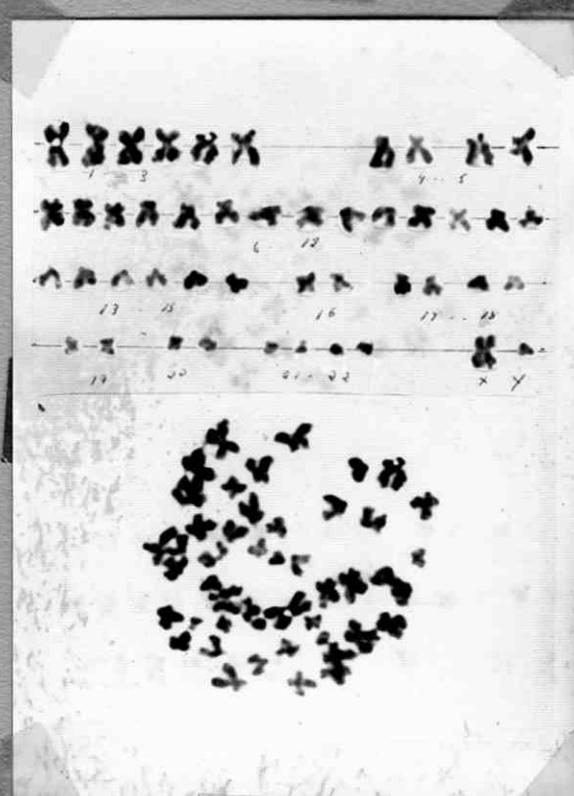


Fig 21

soma X, y expresando el resultado en tantos por mil.

b).- La relaciende braze, que expresa en % la relacion existente entre el braze oret de un cromosoma y su longitud total.

c).- El indice centromerico, que indica la relacion existente entre ambos brazos de un cromosoma.

Para denominar aquellos cromosomas anormales que se descubran en relacion con algun proceso patologico se utilizaran siglas o simbolos determinados por los laboratorios donde sean descubiertos.

Recientemente esta tomando gran auge una modificacion propuesta por Patau (289, 290), manteniendo la denominacion X e Y para los gonosomas, y la division en 7 grupos de los autosomas, denominando a cada uno de ellos por una letra desde la A hasta la G, utilizando un subindice para la denominacion de cada par.

La definicion de cada grupo de autosomas dada por la Comision de Denver es la siguiente:

Grupo 1-3.- Cromosomas largos con centromero aproximadamente en posicion medial. Los tres pares cromosomicos son facilmente distinguibles de los demas.

Grupo 4-5.- Cromosomas largos con centromero en posicion submedial. Ambos cromosomas son dificiles de distinguir entre si, pero facilmente distinguibles de los demas grupos.

Grupo 6-12.- Son siete pares de cromosomas

de longitud media con el centromero en posición medial o submedial, cuyo tamaño va decreciendo del par 6 al 12. Es el grupo de más difícil clasificación. El cromosoma X tiene un tamaño parecido a los mayores de este grupo, siendo difícil de diferenciar del par 6.

Grupo 13-15.- De tamaño mediano presentan el centromero en posición terminal, son por tanto acrocéntricas. En los pares 13 y 14, es frecuente encontrar satélites en sus brazos cortos.

Grupo 16-18.- Tres pares de cromosomas relativamente cortos con el centromero en posición submedial (16) o medial.

Grupo 19-20.- Cromosomas cortos con el centromero en posición medial.

Grupo 21-22.- Cromosomas cortos acrocéntricos. El par 21 suele presentar satélites en sus brazos cortos. El cromosoma Y es difícil de diferenciar del par 21.

Finalmente la Comisión acuerda normas para la denominación de las nuevas anomalías que fuesen descubriéndose, autorizando a denominar con el nombre del Laboratorio o de la Ciudad con que este radique aquellos cromosomas anormales que puedan encontrarse en cualquier proceso o enfermedad (56).

A continuación resumimos en un cuadro las clasificaciones que más difusión tuvieron comparándolas con las de la Comisión Internacional.

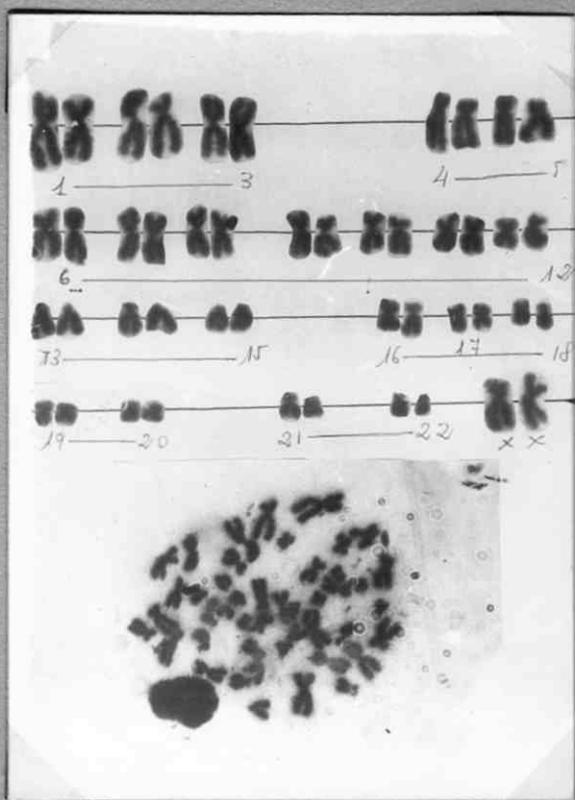
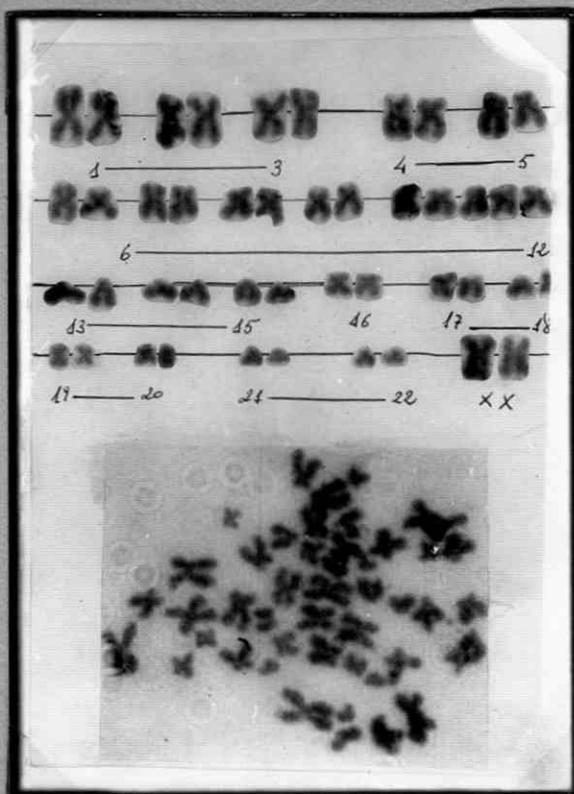


Fig 22

Fig 23

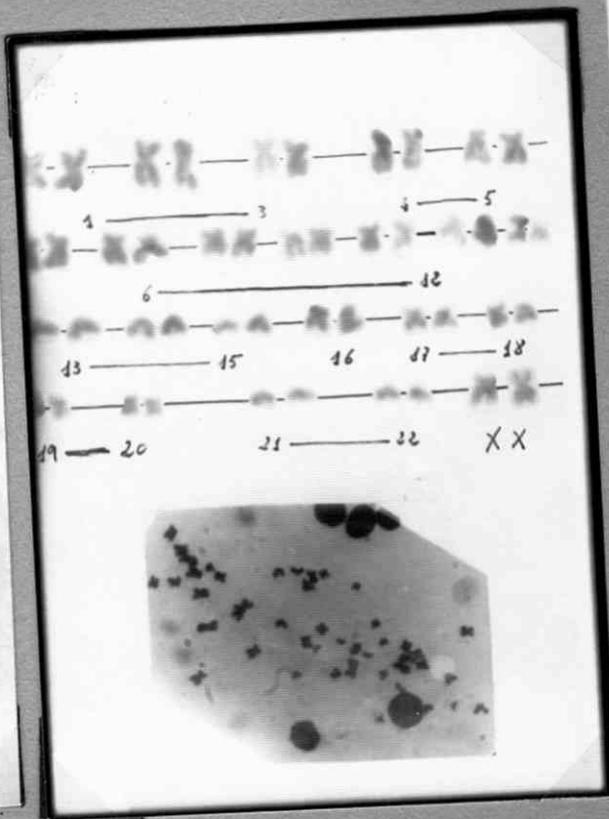
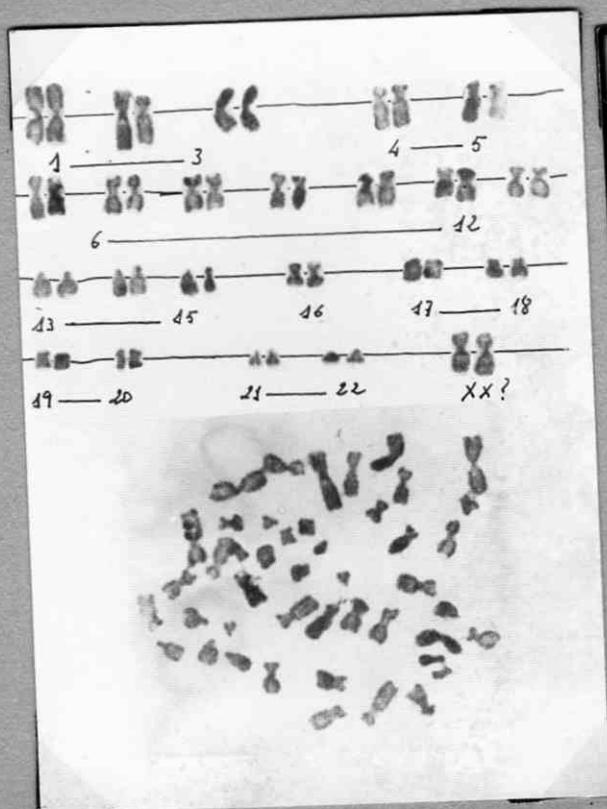


Fig 24

Fig 25

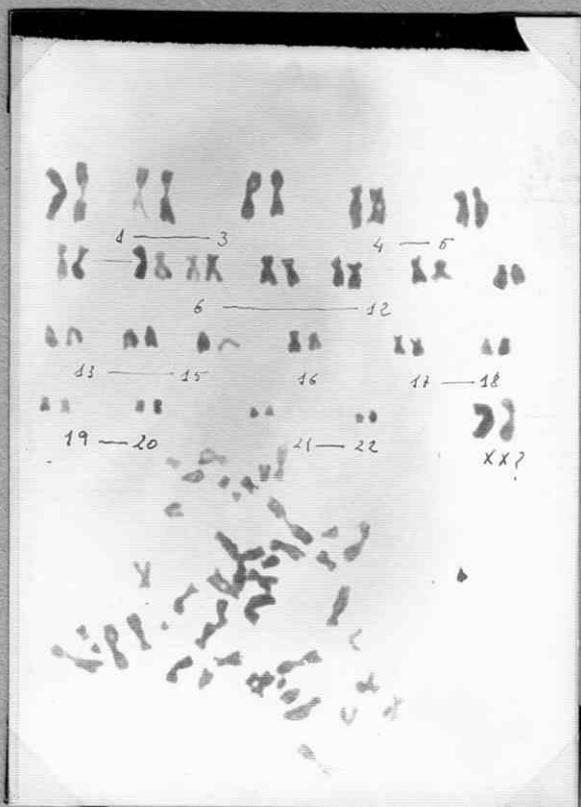


Fig 26

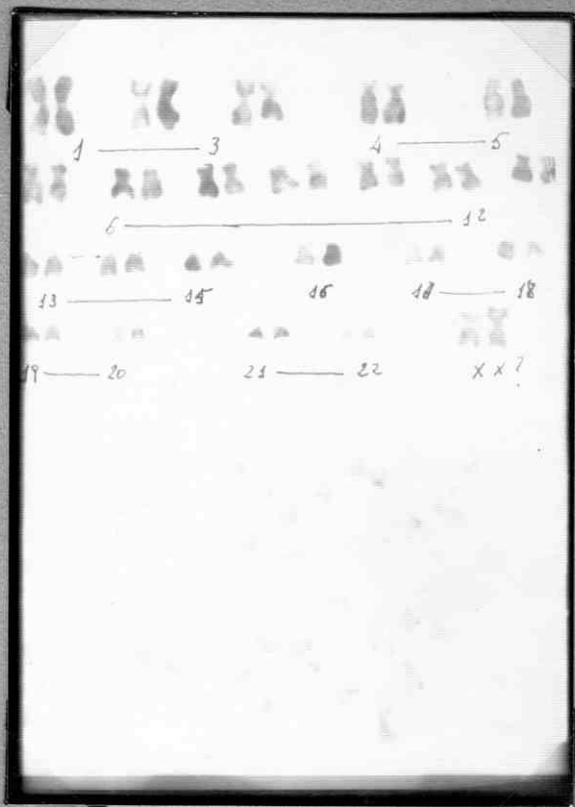


Fig 27

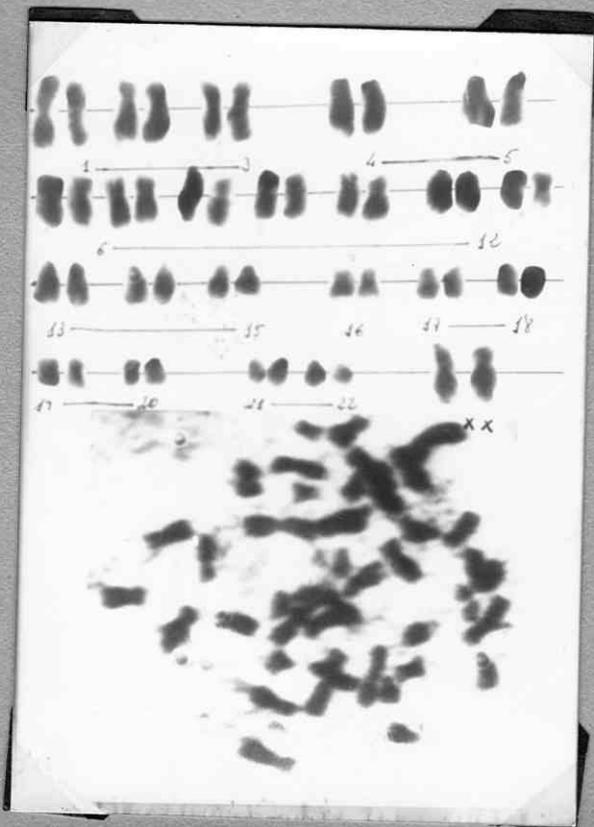


Fig 28



Fig 29



Fig 30

Denver(58) Tjio(373)Levan(229) Ford(110)Bóók(37)Dejeune(257)

1	1	1	1	1	G-1
2	2	2	2	2	G-2
3	3	3	3	3	G-3
4	4	4	4	4	G-4
5	5	5	5	5	G-5
6	6	6	6	6	M-1
7	7	7	8	7	M-2
8	8	8	9	8	Md-1
9	9	9	11	9	M-3
10	10	10	10	10	Md-2
11	11	11	121	11	M-4
12	12	12	13	12	Md-3
13	14	29	14	14	T-1
14	15	18	15	15	T-2
15	15	19	16	13	T-3
16	17	15	19	16	G-1
17	16	13	17	17	P-1
18	18	14	18	18	P-2
19	19	16	20	19	G-2
20	20	17	21	20	G-3
21	21	22	22	21	Vh
22	22	21	23	22	Vs
X	X	X	7	X	X
Y	Y	Y	Y	Y	Y

MATERIAL Y METODOS

TECNICAS.-

Los hechos han sido necesarios para que la Cigénica humana se desarrollase de la forma tan brillante como lo ha hecho en los últimos 7 años, primeramente la confirmación por Hsu (179) y Hanes (175) de la acción dispersante que sobre los cromosomas de una célula en división ejercen las soluciones hipertónicas, y en segundo lugar al utilización de las propiedades antimitóticas de la colchicina (82, 104) y sus derivados menos tóxicos el Colcemid (Dexametilcolchicina) (104, 340, 41).

El empleo de la Colchicina ha sido largamente discutido, pues si bien por una parte aumenta el número de las mitosis presentes en las preparaciones (41, 82, 104), por otra parte acorta ligeramente a los cromosomas, dando valores erróneos cuando interesa hacer una medición exacta de los mismos (215).

Su acción parece ser más energética en las pequeñas células de la médula ósea (82, 340), y en los cultivos de sangre periférica. Su utilización no es absolutamente necesaria en aquellos tejidos cuyas células presentan una rápida división, así, en los cultivos de fibroblastos, su uso ha sido criticado por Fraccaro (1199) y Lejeun (215)

que recomiendan no utilizarlos, por considerar que se obtiene un buen número de mitosis directamente y porque su empleo aumenta ligeramente el grado de dispersión de los cromosomas en el tiempo de fijación con lo cual hay, o bien una separación precoz de los centromeros, con una fragmentación ulterior de los cromosomas a su nivel, o lo que hace más difícil, por alteraciones en el número y en la morfología de los cromosomas, la interpretación de los cariotipos.

Aunque en teoría todos los tejidos son aptos para hacer sobre ellos los estudios citogenéticos, los más empleados son aquellos que, o bien ya en condiciones fisiológicas presentan un elevado número de mitosis, como la médula ósea o el tejido testicular, reservado para el estudio de la meiosis, y en casos excepcionales, o bien aquellos en los que es fácil obtener una muestra biopsia como la piel o mucosas, las fascias musculares o el líquido sinovial.

MEDULA OSEA.-

De todos ellos el que más se ha empleado ha sido la médula ósea, por ser de fácil obtención y relativamente poco costoso, y ofrecer un gran número de mitosis en condiciones normales, lo cual simplifica enormemente las técnicas.

Los cultivos a largo plazo de Médula ósea han sido reemplazados por los Short-term cultivos, por apro-

vecharse en ellos la primera division celular subsiguiente al la extraccion de la sangre medular y considerar que las anomalias observadas en este momento estarian mas relacionadas con lo que sucede *(in vivo)* (161, 161).

Guiados por esta idea Bettura y Ferrari (41) y Sandberg (328) propusieron la aplicacion directa de la Colchicina por inyeccion intravenosa a los pacientes humanos como ya habian hecho en animales de experimentacion Ford y Hamerton, sus tecnicas han sido duramente criticadas por Stewart y otros autores, y han sido sustituidas por el tratamiento de la medula con colchicina despues de su obtencion como recomienda Ford, etc... (104).

Como liquido para hacer la suspension medular han sido propuestos un gran numero de soluciones isotonicas tamponadas: Suero de Ringer, Solucion gluco-salina, Solucion de Hanks, Solucion salina tamponada con fosfatos, etc....

Nosotros hemos utilizado la tecnica de Tjio (371) modificada por Fortaleza Deyer, (115), procediendo como sigue:

1º.- Se aspiran 0,5 c.c. de medula osea y se vierten en 20 c.c. de solucion de ClNa . tamponada con fosfatos $6,6 \times 10^{-6} \text{ M}$ (0,006 M), de pH 7, a la que se añade 1 g/ ml. de colchicina.

2º.- Preparacion de la Solucion tamponada

de fosfatos.-Sol. A.-

Fosfato monosodico.....102 mgrs.

Agua destilada..... 100 c.c.

Sol. B.-

Fosfato bisodico.....236 mgrs.

Agua destilada.....100 c.c.

Sol. C.-

Sol. A..... 33 c.c.

Sol. B..... 67 c.c.

ClNa..... 0,850 grs.

A 20 c.c. de esta solucion se le añade 0.02 ml. de Colcemid de las ampollas de 1 mg/ml..

3º.- Se mantiene el tubo durante una a dos horas en un baño-maria entre 25 y 30º C.,

4º.- Centrifugar a 400-500 r.p.m., durante 3 a 5 minutos.

5º.- Se quita casi todo el sobrenadante, dejando una pequeña cantidad (0,5 c.c.) en la cual se resuspendan las celulas añadiendo cuidadosamente y agitando unos 2 c.c. de agua destilada caliente y se deja en baño-maria a 37º C., durante 5-10 minutos .

6º.- Se vuelve a centrifugar a 400-500 r.p.m. durante 3 a 5 minutos, se decanta todo el sobrante sin romper el boton celular, y se añade cuidadosamente, 3-4

c.c. de fijador recientemente preparado, (3 partes de alcohol metilico y una parte de acido acetico gacical). Dejandole actuar por lo menos media hora a la temperatura ambiente.

7º.- Desnatar el fijador cuidadosamente procurando no emulsionar las clulas, y añadir otros 3-4 c.c. de fijador recientemente preparado.

8º.- Dejar en nevera por lo menos 2 horas. A cobtinuacion añadir fijador recientemente preparado, agitando suavemente para resuspender las celulas.

9º.- Centrifugar a 300-4000 r.p.m. durante 3 a 4 minutos. Se decanta el sobrenadante y se vuelve a añadir fijador recientemente preparado (3-4 c.c.), Suspendiendo nuevamente las celulas en el.

10.- Decnatar todo el sobrenadante despues de una nueva centrifugacion a 300-600 r.p.m., y añadir unas gotas de fijador recién preparado donde se resuspenden las celulas.

11º.- Preparar portas bien limpias pasados por alcohol-eter, y secados muy bien con un paño de nylon y colocar unas gotas de las suspension celular con la pipeta sobre los portas. Invertir la preparacion sobre el lado largo del porta sobre un papel de filtro y secarlo suavemente sobre un mechero de alcohol o Bunsen agitando y soplando constantemente. Las preparaciones una vez se-

gadas quedan fijadas y listas para la coloración.

La punción ósea la hemos realizado bien en el esternón o bien en la cresta iliaca (apofisis posterior y superior), si se trataba de niños lactantes o prematuros, y en general en niños menores de dos años.

SANGRE PERIFÉRICA.-

No obstante los buenos resultados que esta técnica proporciona preferimos y recomendamos practicar sistemáticamente cultivos en sangre periférica, puesto que aun teniendo una buena técnica al realizar la punción ósea no siempre se consigue la suficiente cantidad de médula, y en los R.N., y Prematuros el aumento de la resistencia globular hace muy difícil la obtención de buenas preparaciones.

Por otra parte es necesario contar con más de dos métodos para obtener metafases útiles para el estudio a fin de tener una mayor seguridad en la búsqueda de individuos mosaicos.

Hemos utilizado tres métodos para obtener cultivos de leucocitos, el de Morhead (257), ligeramente modificado, suprimimos el recuento leucocitario previo al montaje del cultivo y dejamos sedimentar la sangre durante media hora en agua helada (192), a fin de evitar toda contaminación bacteriana, y retrasar su multiplicación lo más posible en caso de que se hubiera producido, si la sedi-

mentacion de los hematies no es suficiente, sometemos a sangre a una centrifugacion ligera a 200-300 r.p.m. (118), separando a continuacion el plasma que contienen los leucocitos, sometiendo a continuacion a la sangre a una centrifugacion mas intensa a fin de obtener la mayor cantidad posible de plasma.

El metodo de operar es el siguiente:

1º.- Se extraen 10 c.c. de sangre periferica con una jeringa esteril, que contiene una gota de Solucion de Heparina comercial al 0,1%.

2º.- En un tubo de centrifuga esteril con tapon de goma, previo flameo y perforando el tapon se introducen 0,2 c.c. de Fitchemagluinina, se retira la jeringa dejando la aguja y se introduce la sangre perforando el tapon de goma con la misma aguja conque se ha realizado la extraccion.

3º.- Dejar a temperatura ambiente durante 45 minutos, o mejor en agua helada durante el mismo tiempo.

4º.- Centrifugar, si es necesario a 300-400 r.p.m., como maximo durante 5-10 minutos, mirando cada dos minutos la sedimentacion de los hematies.

5º.- Separar el plasma que sobrenada y que contiene los leucocitos con jeringuilla y aguja esteril, o con la ayuda de una pipeta de Pasteur esteril.

6º.- Un c.c. de este plasma se añade a otro

frasco que contiene de 6 a 8 c.c. de T.C. 199.

7^o.- Añadir un c.c. de plasma sin leucocitos del mismo enfermo, obtenido de la sangre sobrante del paso nº 4

8^o.- Añadir una gota de una suspensión de Penicilina de 100.000 U.I. por c.c., y otra gota de otra solución de 100.000 g/ c.c.

9^o.- Incubar a 37^o C., durante 72 horas sin agitar el cultivo.

10^o.- Se añaden 0,05 c.c. de Colcemid al 0,01%, dejándolo actuar de 4 a 6 horas, o bien de 4 a 8 en tiempos sucesivos. A partir de este momento seguimos los mismos pasos que en la técnica anterior a partir del número 4, empleando como solución hipotónica una solución de Citrato sódico al 0,95%.

El segundo método utilizado permite el envío de muestras desde puntos lejanos, obteniéndose cultivos de leucocitos hasta 12-24 horas después de realizada la extracción, haciéndose el envío sin precauciones especiales y a la temperatura ambiente. Permite a su vez el empleo de cantidades menores de sangre, 4 c.c., detalle digno de tenerse en cuenta cuando se trata de niños muy pequeños (7, 348).

La técnica seguida es:

1^o.- La sangre se añade a tubos esteriles conteniendo heparina comercial, antibióticos y Fitehemaglutinina,

en suero Ringer B. (a).

2º.- Se deja sedimentar durante 15 minutos.

3º.- Centrifugar a 300 r.p.m., durante 2 minutos, si los hematies no se han sedimentado bastante se centrifugan durante dos minutos mas.

4º.- El plasma sobrenadante se deposita en un frasco de cultivo que contiene 0,2 m.l., de Fitchemaglutinina.

5º.- Los tubos se vuelven a centrifugar a una velocidad y el plasma se añade al frasco.

6º.- Se incuba a 37º C. durante 72 horas.

7º.- Se añade Colchicina en la misma proporcion que en la tecnica anterior.

8º.- Procedemos igual que en la tecnica anterior a partir del numero 10.

El tercer metodo utilizado, y que para nosotros es la tecnica de eleccion, ya que requiere unicamente algunas gotas de sangre periferica con la consiguiente simplificacion de la obtencion, factible siempre por puncion capilar, y simplificar las manipulaciones de la puesta en cultivo (80, 128, 139).

La tecnica seguida segun Lejeune es la siguiente (384):

1º.- En un tubo de centrifuga de cabida conveniente, unos 40 c.c. se coloca;

T. C. 199.....15 c.c.

Suero humano grupo AB..... 5 ml.

Fétohemaglutinina..... 4 gotas.

Heparina..... 4 gotas.

2º.- Se desinfecta cuidadosamente la piel del dedo o del talón, lavandola primero con jabón y abundante cantidad de agua, a continuación se coloca una compresa de algodón estéril o gasa empapada en alcohol durante un minuto, cambiandola al cabo de este tiempo por otra nueva. Se seca por medio de una compresa de éter.

3º.- Se hace una incisión por medio de un vaciador estéril y se recogen unas cuatro gotas de sangre por medio de una pipeta de Pasteur estéril, la sangre se deposita directamente en el tubo conteniendo el medio de cultivo.

4º.- Dejar en la estufa a 37º C., durante 46 a 72 horas. y añadir 2 ml. de una solución isotónica de colchicina al 0.04%, dejandola actuar durante 2 horas, suspendiendo de nuevo el sedimento celular que queda en el fondo del tubo.

5º.- Se suspenden de nuevo las células y se centrifugan a 80⁰ r.p.m., durante cinco minutos tirando el líquido sobrenadante.

6º.- Se añaden al tubo unos cinco c.c. de una solución preparada a base de una parte de Suero sanguíneo animal y cinco de agua destilada, o bien 6 c.c. de so-

lucion de Citrato sodico al 0,95%, dejandolo actuar durante 7 minutos.

79.- Centrifugar nuevamente a 800 r.p.m., durante cinco minutos, y tirar el liquido sobrenadante.

82.- Añadir, mezclado ligeramente las celulas, fijador de Carnoy:

Cloroforme..... 3 partes

Ac. acetico glacial..... 1 parte

Alcohol etilico..... 1 parte

Djar a la temperatura ambiente por lo menos 45 minutos.

99.- Centrifugar nuevamente durante 5 minutos tirar el fijador y añadir:

Ac. acetico glacial.... 1 parte

Alcohol etilico..... 3 partes.

El tubo cerrado hermeticamente puede guardarse en el refrigerador por espacio de 12 horas e incluso mas.

109.- Montaje de las preparaciones segun la tecnica descrita en el primer apartado.

Finalmente podemos citar los intentos de marcaje de los diversos cromosomas por tecnicas autorradiograficas, basadas en el hecho de que la timidina se incorpora durante la fase de division celular unicamente al acido desoxirribenucleico, asi, si en un determinado momento de la division celular se añade este aminoacido marcado con ^{32}P radioactivo, el cromosoma sobre el que asienta deviene

a su vez radiactivo y pueda detectarse por medio de una placa fotografica (367).

Se han realizado numerosos intentos con el fin de identificar los cromosomas autosomicos, si bien, no siempre los dos miembros del mismo par incorporan a sus moleculas de acido desoxirribonucleico la timidina en el mismo tiempo, con lo cual la identificacion precisa de estos se hace mas dificil. Mas precisa es la identificacion de los cromosomas sexuales con esta tecnica (8, 135, 258). El cromosoma X incorpora mas tardamente que los autosomas la Timidina marcada, por tanto si se incorpora esta tardamente al medio de cultivo sera incorporada casi en su totalidad por el cromosoma X en el varon o por uno de los cromosomas X en la mujer, ya que el otro permanece inactivo. Las aplicaciones de esta tecnica se han revelado interesantes, incluso en el estudio de las anomalias morfologicas del cromosoma X, ya que son sus brazos largos la parte que mas tardamente retienen la Timidina (138, 142, 233, 264, 265, 325, 365,).

CASULISTICA

Caso N° 1.-

R.P.. Varon 9 años de edad. 7° hijo. No se encuentran antecedentes familiares dignos de mención. Edad de la madre al nacimiento del enfermo 43 años. Diagnostico clinico: Gargollismo. Cariotipo 46 XY, correspondiente a un varon normal.

Caso N° 2.-

J.M. F..- Varon. 5 años de edad. Diagnostico clinico: Oligofrenia con anestesia cutanea termico-dolorosa. Edad de los padres al momento del nacimiento 35 años la madre y 37 el padre. Entre los antecedentes un hermano mayor ingresado en el Manicomio con un cuadro al parecer similar. Una hermana esta sana. No se encuentran otros antecedentes. Cariotipo 46 XY, correspondiente a un varon normal.

Caso N° 3.-

E. J.. Varon. 2 meses de edad. Hijo de Padres jovenes: 24 años de edad la madre y 26 años el padre. Primer hijo. No hay antecedentes de presentacion de la enfermedad en la familia. Embarazo y Partos normales. No consanguinidad. Diagnostico clinico. Sindrome de Down. Cariotipo 47 XY, con trisomia real para el par 21.

Caso N° 4.-

J.P.. Varon. 2 años de edad. Hijo de madre añosa (38 años en el momento del nacimiento del niño). Padre, edad desconocida. T.b.c. pulmonar. 8 hijo, Los otros 7 son, al parecer sanos. Entre los antecedentes del enfermo figura como mas importante desnutricion cronica. Diagnostico clinico: Adenopatias tuberculosas mediastinicas. Cariotipo 46 XY correspondiente a un varon normal.

Caso N° 5.-

M. J. M..- Hembra. 2 años de edad. Hija de padres añosos, 38 años de edad la madre y 40 el padre en el momento del nacimiento de la enferma. 4° hijo,

nos de mencion. Embarazo y partes normales. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. Cariotipo 47 XX, con una trisomia real para el par 21.

Caso N° 6.-

J. R.. Varon. 4 años de edad. 3° hijo, siendo los otros dos normales. Padres jovenes. No se encuentran antecedentes dignos de mencion en la historia del enfermo ni en el historia familiar. Diagnostico clinico: Oligofrenia. Cariotipo 46 XX, correspondiente a una mujer normal.

Caso N° 7.-

M. C.. Varon. 5 años de edad. 2° hijo. Padres jovenes. No se encuentran antecedentes dignos de mencion. Diagnostico clinico: Inversion sexual. Cariotipo 46 XY, correspondiente a un varon normal.

Caso N° 8.-

E. M.. 7 años de edad. Hijo unico. Antecedentes familiares: Ambiente familiar de excesiva proteccion al niño. Diagnostico clinico: Inversion sexual. Cariotipo 46 XY, correspondiente a un varon normal.

Caso N° 9.-

A. G. M.. Varon. 11 años de edad. Hijo unico. No se encuentran antecedentes familiares dignos de mencion. Diagnostico clinico: Inversion sexual. Cariotipo 46 XY correspondiente a un varon normal.

Caso N° 10.-

R. M. C..- Hembra. 2° hijo, siendo el otro sano. Hija de padres añosos, 40 años de edad la madre y 42 el padre en el momento del nacimiento de la enferma. No se encuentran antededentes familiares. El embarazo fue normal y el parto a termino, sin complicaciones. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. Cariotipo 47 XX, con una trisomia real para el par 21.

Caso N° 11.-

J. L. S.. Varon. 5° hijo. Los otros cuatro hermanos estan sanos. La madre tenia 37 años de edad y el padre 40 en el momento del nacimiento de l en-

fermo. No se encuentra ningun fetro enfermo en la familia tanto materna como paterna. Embarazo normal. Parto a termino. Anoxia neonatal de escasa duracion. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. Cariotipo 47 XY, presentando una trisomia real para el par 21.

Caso N° 12.-

M. C. Z. Hembra. 12 años de edad. Es el segundo hijo de una serie de 4. Los otros tres estan sanos. En la historia no se encuentra ningun dato de interes. Sindrome de Lawrence-Moon-Bield. Cariotipo 46 XX, correspondiente a una mujer normal.

Caso N° 13.-

A. L. J.. Hembra. Cuarto hijo. Tres hermanos mayores sanos. Hija de padres jovenes: 30 años la madre y 35 años el padre en el momento del nacimiento del niño. No se encuentra ningun familiar afectado en el arbol genealogico en ninguna de las dos ramas. El embarazo fuen normal y el parto a termino, de larga duracion, presentando la enferma una anoxia neonatal de 20 minutos de duracion. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. Cariotipo 47 XX, con una trisomia real para el par 21.

Caso N° 14.-

J. P.. Varon. 3 meses de edad. Tercer hijo, siendo los otros dos hermanos mayores sanos. La edad de los padres en el momento del nacimiento era de 32 años la madre y 35 el padre. No hay antecedentes familiares dignos de interes. Los antecedentes personales no presentan tampoco nada de interes. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. Cariotipo 47 XY. presentado una trisomia real para el par 21.

Caso N° 15.-

E. G. G.. 5 meses de edad. Varon. Es el 4º hijo, siendo los otros tres, dos varones y una hemabra normales. Los padres on fenotipicamente normales. No hay antecedentes familiares dignos de mencion. En el embarazo no hay antecedentes de haber sufrido radiaciones, ni enfermedades infecciosas la madre.

Niegan asin mismo haber tomado culquier tipo de drogas durante la gestacion. El Parto fue a termino, espontaneo. El niño presento una ligera anoxia neonatal. Ligera cianosis distal que persiste en la actualidad. A la exploracion se encuentra un niño pequeño (3 kgrs de peso), con multiples malformaciones que afectan a craneo, miembros y corazon. Presenta: Craneo natiforme, Fontanela abierta (4x5). Orejas pequeñas y de implanatacion baja. Hipertelorismo. Macroglosiay Retrognatia. En los miembros superiores se encuentra una focomielia del antebrazo izquierdo, sindactilia del 3º y 4º dedo en este lado y del 3º en el lado derecho. En los miembros inferiores se encuentra una sindactilia del 4º dedo del pie izquierdo. En corazon se encuentra una comunicacion interventricular. El cariotipo presenta 46 cromosomas con dos gonosomas X e Y, correspondiente a un varon normal.

Caso Nº 16.-

M. F.. Varon. 6 años de edad. Historia familiar y personal sin interes Diagnostico clinico Miatrofia.; Cariotipo 46 XY, correspondiente a una varon normal.

Caso Nº 17.-

M. R.. 3 años de edad. Varon. Es el primer hijo de un matrimonio de edad media, 25 años la madre y 30 el padre en el momento del nacimiento del niño. La historia familiar no arroja datos de interes. El embarazo fue mal tolerado con vomitos abundantes y albuminuria al final. Niegan cualquier otra alteracion asi como la ingestion de alguna droga o tratamiento radioterapico: El parto a termino, espontaneo, normal. El niño presentaba una cianosis intensa, no necesitnado reanimacion. El diagnostico clinico es de padecer una Tetralogia de Fallot. En el cariotipo se encuentran dos "clones" celulares: uno con cariotipo normal 46 Xy, y otro con 47 cromosomas, de los cuales dos son gonosomas X e Y, con una trisomia real para el grupo 13-15 (D),

Caso Nº 18.-

F. R..- Varon. 6 años de edad. Es el tercer hijo y unico varon. Las dos hermanas son completamente normales. La edad de los padres en el momento del

cimiento de la niña era de 28 años la madre y 30 el padre. La historia no arroja datos patológicos. Diagnóstico clínico: Hipospadias. Cariotipo con 46 cromosomas y XY, correspondiente a un varón normal.

Caso N° 19.-

F. G. H.- Varón. 4 años de edad. La edad de los padres era de 30 años en el momento del nacimiento del niño; No se encuentran antecedentes patológicos dignos de mención en la historia familiar. La historia del individuo es normal desde el punto de vista genético. Diagnóstico clínico: Enfermedad de Hirschprung. Cariotipo 46 XY, correspondiente a un varón normal.

Caso N° 20.-

M. M. G.. Varón. 15 meses de edad. Es primer hijo de matrimonio joven. No se encuentran otras malformaciones en la historia familiar. El embarazo y el parto fue completamente normal. Diagnóstico clínico: Labio Leporino. Cariotipo normal con 46 cromosomas y XY de dotación gonosómica.

Caso N° 21.-

D. F. C.. Hembra. 5 años de edad. Los padres tenían en el momento del nacimiento de la niña 33 y 35 años de edad respectivamente. No se encuentra en los antecedentes familiares un número elevado de mujeres en relación con el de hombres, ni mujeres estériles. Diagnóstico clínico: Hernia inguinal. Cariotipo con 46 cromosomas y XX de dotación gonosómica, correspondiente a una mujer normal.

Caso N° 22.-

J. A. M.. Varón. 3 meses de edad. Hijo de padres jóvenes, ambos tenían 28 años de edad en el momento del nacimiento del niño. No se encuentran antecedentes dignos de mención en la historia. Diagnóstico clínico: Síndrome de Down. Cariotipo con 47 cromosomas, dos gonosomas X e Y, y una trisomía real para el par 21.

Caso N° 23.-

T. S.. Hembra. 9 meses de edad. Antecedentes familiares desconoci-

dos. Se practico el cariotipo con motivo de un expediente de adopcion. Diagnostico clinico; Sindrome de Down. Cariotipo aneuploide con 47 cromosomas, dos gonosomas X y una trisomia real del par 21.

Caso N° 24.-

E. D. G., Varon. 11 meses de edad. 10° hijo. Padres añosos. Diagnostico clinico; Megacolon congenito y Desnutricion cronica. Cariotipo con 46 cromosomas y dos gonosomas X e Y, correspondiente a un varon normal.

Caso N° 25.-

A. M., Hembra. 2 años de edad. 2° hijo. Los padres eran jovenes en el momento del nacimiento de la enferma. Los antecedentes familiares carecen de interes. La enferma presenta desde el nacimiento ictericia con hepato-esplenomegalia y anemia. Retraso del desarrollo estatural y ponderal. Diagnostico clinico; Talasemia. Cariotipo normal con 46 cromosomas y dos gonosomas XX, correspondiente a una mujer normal.

Caso N° 26.-

J. A., Varon. 4 años de edad. 5° hijo. Los otros hermanos tres niñas y un niño son normales. Los antecedentes familiares y personales carecen del menor interes. Diagnostico clinico; Oligofrenia. Cariotipo con 46 cromosomas y XY de dotacion gonosomica, correspondiente a un varon normal.

Caso N° 27.-

A. P. V., Varon. Tercer hijo de un matrimonio añoso. La edad de los padres era de 40 y 42 años respectivamente en el momento del nacimiento. Los otros dos hijos, un varon y una niña son completamente normales. No se encuentran otros enfermos en la familia. Diagnostico clinico; Sindrome de Down. Cariotipo con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y, y tres cromosomas en el grupo 21-22, con una trisomia aparente para uno de los pares del grupo 19-20, que se interpreta como un isocromosoma del par 21 o una translocacion 21/21 o 21/22.

Caso N° 28.-

A. M., Varon 2 años de edad. Decimo hijo de un matrimonio en el que

no se encuentran antecedentes patológicos ni en los miembros de ambas familias en las dos últimas generaciones. El embarazo y el parto fue normal. El niño no necesitó reanimación ni presentó ninguna anomalía durante el período de recién nacido. A los doce meses de edad comenzó a presentar crisis de bronquitis que ha sido el motivo de acudir a nuestra consulta. En la exploración encontramos en primer lugar que el enfermo presenta una aparente asimetría de la cara el lado izquierdo parece estar más desarrollado que el derecho. Sin embargo en la radiografía no se puede demostrar que esta asimetría afecte a la parte ósea. No hay hipertelorismo ni epicanthus. Las orejas son normales. El cabello de color castaño oscuro es normal. La fontanela mayor está abierta (2x2). El paladar es normal, así como los dientes. El cuello es normal. La inspección torácica no descubre anomalías de ningún tipo. La auscultación pulmonar nos demuestra la existencia de roncus expiratorios diseminados, así como estertores húmedos de pequeñas burbujas en ambas bases pulmonares. La percusión no demuestra aumento de la zona de matidez cardíaca. Fijándose el borde superior del hígado en el 5º espacio intercostal derecho. En la auscultación cardíaca se escucha un débil soplo sistólico en la región mesocárdica, más intenso a nivel del 4º espacio intercostal izquierdo sobre la línea esternal, con un desdoblamiento del segundo tono pulmonar. En abdomen no se encuentra nada patológico. Hígado y bazo no se palpan, estando en ambos testículos en las bolsas. Los miembros superiores presentan una clinodactilia bilateral del 5º dedo. En los inferiores no se palpa en ambas rodillas la rótula y hay una sindactilia del segundo tercer dedo del pie derecho. El estudio radiográfico demuestra, en la imagen lateral del cráneo, hecha siete meses después de la historia clínica, una abertura anormal de las suturas craneanas, así como la calota excesivamente fina. En la radiografía anteroposterior de tórax se demuestra un dibujo hilar aumentado. En la imagen lateral se observa un pequeño aumento del ventrículo derecho. El electrocardiograma es normal, presentando el fonocardiograma el soplo que se oye a la auscultación más intenso en el foco aórtico con desdoblamiento del segundo tono en el cuarto espacio intercos-

tal izquierdo.

En el cariotipo encontramos dos clones familiares, uno normal con X e Y como dotación gonosómica y el otro con 47 cromosomas y una trisomía real para el grupo 13-15.

Caso Nº 29.-

M. A. J., Hembra, 7 años de edad. Tercer hijo de un matrimonio sin antecedentes dignos de interés. La edad de los padres al nacimiento de la niña era de 35 años la madre y 38 el padre. Los otros dos hijos son normales. El embarazo y el parto son normales. Diagnóstico: Síndrome de Down. El cariotipo nos demuestra la existencia de dos clones celulares, uno con 46 cromosomas, con dos gonosomas X y el otro con 47 cromosomas, una dotación gonosómica XX, y una trisomía real para el par 21.

Caso Nº 30.-

M. P. G., Varón, 2 meses de edad. Antecedentes sin interés, difíciles de atender dado el nivel cultural de la madre. Diagnóstico clínico: Síndrome de Pyrie. El cariotipo demuestra la existencia de 46 cromosomas y gonosomas X e Y, correspondiente a un varón normal.

Caso Nº 31.-

M. G. R., Hembra, 6 meses de edad. Es el cuarto hijo, siendo los otros tres hermanos normales. La edad de los padres era de 38 y 40 años respectivamente. Los antecedentes familiares son completamente normales. El embarazo fue normal. El parto difícil y largo. Anoxia de larga duración, sin precisar cuanto tiempo. Convulsiones en el período de recién nacido. Diagnóstico clínico: Parálisis cerebral. Cariotipo normal con 46 cromosomas y dos gonosomas XX.

Caso Nº 32.-

M. P. G., Varón. Recién nacido. Anoxia neonatal intensa. Cianosis generalizada. Es el segundo hijo de un matrimonio joven sin antecedentes dignos de mención. El embarazo fue normal y el parto a término. Diagnóstico: Transposición de los grandes vasos. El cariotipo nos demuestra la existencia de

dos poblaciones diferentes: una con 46 cromosomas y gonosomas X e Y, y la otra con 47 cromosomas con una trisomia para el grupo 13-15 y gonosomas X e Y.

Caso N° 33.-

J. M. G., Varon, 5 años. Familia con antecedentes normales. Diagnostico clinico: Leucemia mieloide cronica. En el cariotipo encontramos 46 cromosomas, con dos gonosomas X e Y, con tres cromosomas normales en el grupo 21-22 y un cromosoma pequeno (Cromosoma Ph₁ o Cromosoma Philadelphia.).

Caso N° 34.-

M. R. M., Hembra, 7 dias de edad. Es la quinta hija de un matrimonio sano de 42 años de edad el padre y 41 la madre. De los cuatro hijos anteriores el primero, un varon murio a los dos años de edad no saben de que, siendo segun dice la madre. Los otros tres, una nina de 9 años y dos varones de 6 y 4 años de edad son normales. El embarazo fue normal. El parto a termino, espontaneo de presentacion cefalica. Anoxia neonatal que no nos pueden precisar cuanto tiempo duro. En el periodo de R.N. presenta frecuentes crisis de cianosis, una ictericia no muy intensa y de corta duracion. Expulsa el meconio en las 24 primeras horas de la vida. En la exploracion nos encontramos con una nina que en la cara presenta un hemangioma capilar que se extiende por la frente, nariz y el labio superior. Los ojos son normales. En el torax y el abdomen no se encuentra nada anormal. Llama considerablemente la atencion la gran malformacion que afecta a ambos miembros superiores. La mano derecha fuertemente flexionada y en pronacion sobre el antebrazo, muestra los dedos flexionados, el pulgar en constante oposicion y el indice por encima de el, superponiendose a su vez sobre el dedo medio. El antebrazo esta fuertemente flexionado sobre el brazo. En los miembros superiores hay un pie valgo en el lado derecho. Las radiografias practicadas a ambos miembros de la nina, nos demuestran en los miembros superiores una agenesia del radio, asi como un primer metacarpiano muy corto en ambos lados y una agenesia del perone en el miembro inferior derecho. El cariotipo presenta 47 cromosomas con dos gonoso-

mas X y una trisomia real para el par 18.

Caso N° 35.-

J. A. A., Varon. 1 año de edad. Hijo de madre añosa (40 años de edad). Es el quinto hijo siendo los otros cuatro normales. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. Cariotipo aneuploide con 47 cromosomas, dos gonosomas X e Y y una trisomia real para el par 21.

Caso N° 36.-

S. J. M., Varon. 8 años de edad. 5º hijo. Los antecedentes familiares carecen de interes. En la exploracion se encuentra una talla ligeramente superior a la normal, así como una piel laxa y una criptorquidia monolateral derecha, el testiculo se palpaba en el orificio interno del conducto inguinal. El estudio cromatinico revelo la presencia de Corpúsculos de Barr en la mucosa bucal en una proporcion del 50% y de drumstick en los leucocitos de un 55%. El cariotipo nos permite encontrar dos clones celulares, uno con 47 cromosomas con una dotacion autosomica normal y gonosomas XXY, y el otro completamente normal.

Caso N° 37.-

J. A. M. R., Varon. 10 años de edad. Historia igual a la del caso N° 36. El cariotipo presenta 48 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y una dotacion cromosomica XXY.

Caso N° 38.-

M. M. R., Varon 12 años. Es el primer hijo, hermano ^{del} anterior. El otro hijo una niña, así como los padres son fenotipicamente normales. Los dos enfermos presentan una talla grande, facciones burdas, hipertelorismo, criptorquidia, y una anestesia termica y dolorosa intensa. El cariotipo es igual que el de su hermano (Caso 37).

Caso N° 39.-

F. A. G. N., Varon. tercer hijo. Los padres tenian 34 y 36 años de edad en el momento del nacimiento del niño. Se desconocen los antecedentes

familiares nos son desconocidos. El cariotipo presenta 47 cromosomas, con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 40.-

A. C.. Varon. 2 meses de edad. Es el cuarto hijo, siendo los otros tres normales. La madre tenia 42 años en el momento del nacimiento del niño. El resto de los antecedentes carecen de interes. El cariotipo no demuestra 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y gonosomas X e Y..

Caso N° 41.-

M.C. P.S..- Hembra, 3° hijo de padres anes sin antecedentes dignos de intereres. La madre tenia 39 años en el momento del nacimiento del enfermo y el padre 41. Embarase normal. Parte a termine, en posicicion cefalica. Presneta una ligera anoxia que se recupere sin grandes dificultades. Diagnostice clinice Sindrome de Down. Cariotipe con 47 cromosomas, XX y trisomia real para el par 21.

Case N° 42.-

J. T. R.. Varen. 3° hijo. Los otros dos mayeres, dos niñas son aparentemente sanas. La madre presenta evidentes rasgos fenetipicos de padecer el Sindrome de Down, si bien peseo un coeficiente mental elevado, se ha negado repetidamente a dejarse explerar. Dice que un prima suya per via materna se parece mucho a ella y tambien ha tenido un hijo Mongelice. El cariotipe del enfermo presentaba 46 cromosomas con dos genesmas X e Y y una translocacion 13-15/21.

Case N° 43.-

A. M. L.- Varen. Diagnostice clinice: Leucemia mieleide cronica. En el cariotipe encontramos 46 cromosomas uno de ellos muy pequeño correspondiente al par 21 se identifica como el cromosoma Philadelphia (Ph₁).

Case N° 44.-

D.D..- Hembra Edad 10 años. Antecednetes personales y familiares sin interres. A la exploracion se encuentra una hipertrócesis vulvar. Refiere la medra la aparócen del amanarqui en la niña. Diagnostice clinice: Pubertad precez. Cariotipe euploide con 46 cromosomas y dos genesmas X, aparentemente normales.

Case N° 45.-

M. A.N..- Hembra. 2 años de edad. 4º hijo de un matrimonio sin antecedentes patológicos dignos de interés. Viene a nuestra consulta por presentar una intensa fecemielia en extremidad superior derecha afectando al antebrazo estando la mano reducida a una muñeca, situada a continuación del brazo. El cariotipo no presenta anomalía cromosómica alguna 46 XX.

Case N° 46.-

D. L.G..- Hembra. 2º hijo. Antecedentes familiares sin interés. Hemangiomas tuberosos múltiples en cabeza, abdomen y miembros inferiores. Cariotipo con 46 cromosomas y dos genesomas XX, correspondiente a una mujer normal.

Case N° 47.-

J. G.L..- 5 años de edad. Reticulo-sarcoma. Cariotipo normal 46 cromosomas, de ellos dos genesomas X e Y correspondiente a un varón normal.

Case N° 48.-

F. E.C..- Varón. Edad 7 años. Los padres tenían 39 años los dos en el momento del nacimiento del niño. Antecedentes personales sin interés. Cariotipo con 47 cromosomas, con dos genesomas X e Y, y una trisemia real para el par 21.

Case N° 49.-

R. R.G..- Varón. 9 años de edad. En el momento del nacimiento del niño la madre tenía 41 años de edad y el padre 42. Es el 6º hijo siendo los otros cinco normales. Los antecedentes familiares carecen de interés. En los antecedentes personales cabe destacar un parto prematuro (8 meses de gestación), y ansiedad de poca intensidad. Diagnóstico clínico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas con una trisemia real para el par 21.

Case N° 50.-

V. T.G..- Varón. 10 años de edad. Antecedentes familiares y personales sin interés. Es hijo único. Diagnóstico clínico: Distrofia muscular de tipo Duchenne. Cariotipo normal con 46 cromosomas y dos genesomas X e Y.

Case N° 51.-

Caso N° 51.-

F. I.- Varon. Antecedentes familiares y personales sin interes. 3 hijo. Presenta una comunicacion interventricular descompesada. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. Cariotipo con 47 cromosomas, dos gonosomas X e Y, y una triscmia real para el par 21.

Caso N° 52.-

G. M.- Hembra. 6 años de edad. Antecedentes familiares sin interes. El embarazo fue normal, bien tolerado, negando la madre haber padecido ninguna enfermedad infecciosa durante el mismo o haber ingerido cualquier clase de medicacion. El parto a termino, de presentacion cefalica. La niña presente una ligera anoxia que cedio rapidamente con la administracion de Oxigeno. Diagnostico clinico: Comunicacion interventricular descompesada. Cariotipo con dos poblaciones celulares, una normal y la otra con una triscmia para uno de los pares del grupo 13-15.

Caso N° 53.-

A.R.B.- Varon. 3 años. Antecedentes familiares y personales sin interes. Diagnostico clinico: Hernia inguinal. Cariotipo normal con dos gonosomas X e Y.

Caso N° 54.-

M. V.- Niña. 3 años de edad. Tercer hijo de un matrimonio sin antecedentes familiares dignos de mención, cuyas edades eran de 27 años la madre y 30 el padre. Los otros dos hijos son normales. Los antecedentes familiares carecen de interes, asi como los personales. El cariotipo presenta 47 cromosomas, con dos gonosomas X, y una triscmia real para el par 21. El diagnostico clinico fue de Sindrome de Down.

Caso N° 55.-

M. J. A.- Varon. 2° hijo de un matrimonio que niega antecedentes familiares patologicos, asi como la presentacion de algun individuo anormal en las dos ultimas generaciones. Los padres tenian en el momento de nacer el niño 32 años de edad el padre y 30 la madre. Nos fue remitido a consulta por presentar un evidente retraso mental. El cariotipo nos demostro la existencia de dos "clones" celulares, el primero con cariotipo normal y el segundo con una triscmia para el par 13.

Caso N° 56.-

ven de 27 años de edad el padre y 26 la madre, no consanguíneos, enviada por el médico de cabecera a fin de hacer un diagnóstico diferencial entre un mixedema y un Síndrome de Down. La enferma presentaba epicanthus, macroglosia, nariz hundida y un edema duro, que a esta edad había ya empezado a reabsorberse, simétrico en manos y pies, mas intenso en los miembros superiores, con hipotonía muscular, no presentaba malformaciones visibles en los órganos genitales externos. Su cromatina sexual era de tipo femenino, El cariotipo de esta enferma era complejo, junto a una trisomía 21 por translocación entre pequeños acrocentricos del grupo 21-22, o bien por un isocromosoma para los brazos largos del par 21, presentaba una triple mosaicismos sexual, con células XY/XX/XXY.

Caso Nº 54.-

J.L.F.- Varón, 2 meses de edad. Los antecedentes familiares carecen de interés así como los datos relativos al embarazo y el parto. El niño presenta las siguientes malformaciones: Malformaciones de las orejas, Sindactilia en la mano derecha, Labio leporino y Oligofrenia. El cariotipo era normal con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X e Y.

Caso Nº 58.-

M. E.- Niña, 3 años de edad. La edad de los padres era de 35 años el padre y 32 la madre. En los antecedentes familiares se encuentra otro hermano con Parálisis cerebral. El resto de los antecedentes familiares carecen de interés. El embarazo fue normal y el parto a término largo, asistido en el domicilio. Dicen que la niña nació con una toxemia que duró aproximadamente 40 minutos. Diagnóstico clínico: Parálisis cerebral espástica. El cariotipo era normal con 46 cromosomas y dos gonosomas X.

Caso Nº 59.-

M.B.M.- Varón, 3 años de edad. Los antecedentes familiares carecen de interés. La edad de los padres al nacer el niño era de 38 en ambos. Tienen otro hijo normal. Diagnóstico clínico: Síndrome de Down. El cariotipo demuestra la existencia de 47 cromosomas, con dos gonosomas X e Y y una trisomía real para el par 21.

Caso Nº 60.-

E.E.- Varón, 4 años de edad. La edad de los padres era de 34 y 33 años respectivamente. En los antecedentes familiares se encuentra una hermana mayor que padece una Parálisis cerebral espástica. El embarazo fue nor-

mal. El parto a termino, largo. A sistido en el domicilio del paciente fue necesario el empleo de forceps. El niño nacion con una anoxia que duro 50 minutos, sin poder explicar los familiares que maniobras de recuperacion le fueron practicadas. El niño ha presentado convulsiones tonico-clonicas desde el momento del nacimiento. El diagnostico clinicos es de Paralisis cerebral espastica. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 61.-

M.A.- Niña. 2 años de edad. Antecedentes familiares y personales sin interes. Diagnostico clinico: Hernia inguinal. Cariotipo normal con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X..

Caso N° 62.-

M.R.C.- Niña. 5 años de edad. Hija de padres añosos, 40 años y 38 años de edad respectivamente en el momento del nacimiento de la niña. Dos antecedentes, tanto familiares como personales carecen de interes. El diagnostico clinico es de Hernia inguinal bilateral. El cariotipo es normal con 46 cromosomas y dos gonosomas X.

Caso N° 63.-

J.S.H.- 3 años de edad. La edad de los padres era de 43 y 41 años de edad respectivamente en el momento del nacimiento del niño. En el interrogatorio no se encuentran otros antecedentes dignos de interes. Diagnostico clinico: Gargolismo. El cariotipo fue normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 64.-

M.C.H.- Niña. 3 meses de edad. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas, de ellos dos gonosomas X y una trisomia real para el par 21..

Caso N° 65.-

M.G.- 2 años de edad. Hembra. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. Cariotipo con 47 cromosomas, dos gonosomas X, y una trisomia real para el par 21..

Caso N° 66.-

F.J.M.- 3 meses de edad. Varon. Antecedentes familiares y personales sin interes. Diagnostico clinico: Malformaciones multiples. El cariotipo

era normal, con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 67.-

C.P.A., 1 año. Niña. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presentaba 47 cromosomas, con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X.

Caso N° 68.-

A.M.,.- Hembra. Antecedentes familiares y personales sin interes. Diagnostico clinico: Síndrome de Hipertrofia de elitoris. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, con dos gonosomas X..

Caso N° 69.-

J.R.,.- Varon. 10 años de edad. En los antecedentes familiares consta que el padre presenta la misma malformacion. Es el primer hijo varon, una hermana no presenta la anomalia y el otro hermano es historiado a continuacion. Presenta un dedo medio de la mano anormalmente largo y una comunicacion interventricular. El cariotipo es normal con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 70.-

G.R.,- Varon, 8 años de edad. Hermano del anterior. Presenta la mismas anomalias. El cariotipo es normal, con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 71.-

M.C.R.,.- Niña. 6 años de edad. Hermana de los anteriores. La exploracion es normal. El cariotipo es igualmente normal, con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X..

Caso N° 72.-

M.V.F.,.- Hembra. 40 años de edad. Antecedentes personales sin interes. Es la madre de los tres niños de los casos 69, 70 y 71. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X..

Caso N° 73.-

G.R.V.,.- Varon. 44 años de edad. Presenta la misma malformacion que sus hijos (Casos N° 69 y 70). Presenta la misma malformacion que sus hijos. El cariotipo es igualmente normal, con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 74.-

R.R.R.,.- Varon. 2 años. 7° hijo de un matrimonio mayor. Los otros 6

son normales. La historia personal carece de interes. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas con dos gonosomas X e Y, y una trisomia real para el par 21.

Caso N° 75.-

R.R.R.- Varon. 44 años de edad. Sus antecedentes familiares carecen de interes. Tiene un hijo Mongolico (Caso N° 72). El cariotipo es normal 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 76.-

P.M.R.- Hembra. Edad 43 años. Antecedentes personales sin interes. Es la madre del niño historiado en el N°71. El cariotipo es normal con 46 cromosomas y dos gonosomas X..

Caso N° 77.-

A.M.C.- Hembra. 6 años de edad. La edad de los padres era de 35 y 32 años respectivamente al nacer la niña. Es la 4ª hija, siendo los otros tres normales. Los antecedentes familiares y personales carecen de interes. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas, con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X..

Caso N° 78.-

A.G.- Varon. 15 años de edad. Diagnostico clinico: Síndrome de Franceschetti. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y.

Caso N° 79.-

M.F.N.F.- Niña. 5 años de edad. Antecedentes familiares y personales sin interes. La niña presenta una ausencia de los labios menores, así como del orificio vaginal y una hernia inguinal izquierda. Diagnostico clinico: Pseudohermafroditismo masculino. El cariotipo es normal con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X..

Caso N° 80.-

M.R.N.F.- Niña. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas, de ellos dos gonosomas X y una trisomia real para el par 21..

Caso N° 81.-

E.M.- Varon. 3 años de edad. Historia familiar y personal sin interes. Diagnostico clinico: Síndrome de Fallot. El cariotipo es normal con 46 cro-

Caso N° 82.-

J.A.D.- Varon. 3 años. Es el 5º hijo. La madre tenia 31 años de edad al momento de nacer el niño. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo tenia 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 83.-

J.A.D.S.- Varon. 4 años. Antecedentes familiares y personales sin interes. Diagnostico clinico: Sordomudez congenita. Cariotipo normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 84.-

A.M.S.- Edad 20 meses. Varon. Primer hijo de un matrimonio sin antecedentes dignos de interes, que tenian en el momento del nacimiento del enfermo 34 y 30 años de edad respectivamente. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas con dos gonosomas X e Y y una trisomia real para el par 21.

Caso N° 85.-

M.M.- Varon. 35 años de edad. Antecedentes personales sin interes. Es el padre del enfermo anterior. El cariotipo es normal con 46 cromosomas con dos gonosomas X e Y..

Caso N° 86.-

J.M.J.- Varon. Polimalformado. Cariotipo normal con 46 cromosomas y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 87.-

M.T.S.- Hembra. 32 años de edad. Antecedentes personales sin interes. Es la madre del enfermo N°84. El cariotipo es normal con 46 cromosomas y dos gonosomas X..

Caso N° 88.-

A.H.- Varon. 8 meses de edad. 2º hijo de un matrimonio joven, 26 y 30 años de edad al momento del nacimiento del enfermo. El otro hijo mayor es normal. Los antecedentes familiares no tienen interes. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 87.-

Caso N° 89.-

M. A. G.- Hembra. 12 horas de vida. Embarazo y parto gemelar. El otro gemelo un varon, nace muerto. Los padres tenian 26 y 22 años de edad respectivamente. En la historia familiar la madre cuenta haber tenido grippe durante los dos primeros meses de embarazo. La niña presenta cianosis generalizada y una Anencefalia. El cariotipo es normal con 46 cromosomas y dos gonosomas X.

Caso N° 90.-

J.L. R. A.- Varon 6 años de edad. En los antecedentes familiares y personales no se encuentran datos de interes. Diagnostico clinico: Hipospadias. El cariotipo es normal con 46 cromosomas y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 91.-

F. J.- Varon. 4 meses de edad. 9° hijo de un matrimoni sano. Los padres tenian 44 y 40 años respectivamente al nacer el niño. Los otros 8 hijos son normales. No hay datos de interes en la historia familiar y personal. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. Cariotipo con 47 cromosomas, con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 92.-

R. M. F.- Hembra dos años de edad. Historia familiar y personal sin interes. Diagnostico clinico: Pseudhermafroditismo. Carictipo con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X..

Caso N° 93.-

A. G. p.- Hembra. 9 años de edad. Diagnostico clinico: Hipopituitarismo primario. Antecedentes familiares y personales sin interes. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X..

Caso N° 94.-

M. P. F.- Varon. 6 meses de edad. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo demuestra 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21, y dos gonosomas X e Y.

Caso N° 95.-

A. M. L.- Varon. 2 meses de edad. La edad de los padres era de 54 y 48 años de edad respectivamente. Es el quinto hijo de un matrimonio sin

antecedentes dignos de interes. Los tres primeros hijos son normales. El 4º hijo padece Síndrome de Down, no habiendo sido posible practicar el cariotipo de los sanos. El niño en estudio es normal. El cariotipo presenta 46 cromosomas con dos gonosomas X e Y, correspondiente a un varón normal.

Caso Nº 96.-

T. M. L.- Hermano del anterior. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo posee 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21, y dos gonosomas X e Y..

Caso Nº 97.-

A. Ch. A.- Varón. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 46 cromosomas con dos gonosomas X e Y correspondiente a un varón normal.

Caso Nº 98.-

J. B. G. M.- Varón. Es el primer hijo de un matrimonio de edad mediana 28 y 26 años de edad respectivamente en el momento de nacer el niño. Los padres no presentan antecedentes dignos de mención, salvo unas radiografías practicadas a la madre en los dos primeros meses de embarazo. El embarazo fue normal y el parto a término, espontáneo, atendido en un clínica. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X e Y..

Caso Nº 99.-

J. M. P.- Varón. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo posee 47 cromosomas con dos gonosomas X e Y y una trisomia real para el par 21..

Caso Nº 100.-

M. T.- Hembra. Diagnostico clinico: Oligofrenia. El cariotipo presenta 46 cromosomas con dos gonosomas X, correspondiente a una mujer normal.

Caso Nº 101.-

M. F.- Hembra. 2 meses de edad. Diagnostico clinico: Malformaciones múltiples. Cariotipo normal con 46 cromosomas y dos gonosomas X..

Caso N° 102.-

C. A.,.- Hembra de 8 meses de edad. Antecedentes familiares sin interes Personales sin interes. Diagnostico clinico: Hernia inguinal. Cariotipo normal con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X.,.

Caso N° 103.-

F. J. R.,.- Edad 3 años. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas de ellos dos gonosomas X e Y, y una trisomia real para el par 21..

Caso N° 104.-

M. P.,.- Varon. 2 meses de edad. 4° hijo de un matrimonio mayor, sin antecedentes personales dignos de interes. Los otros tres hijos son normales Diagnostico clinico: Sindrome de Down. El cariotipo demuestra 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X e Y.,.

Caso N° 105.-

M. A. T.,.- Edad 5 años. Varon. 3° hijo de un matrimonio de edad madura. Los antecedentes familiares y personales carecen de interes. Tiene dos hermanos sanos. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X e Y.,.

Caso N° 106.-

A. M. D.,.- Varon. 3 años de edad. Antecedentes familiares sin interes. El embarazo fue normal. El parto prematuro. Diagnostico clinico: Oligofrenia. El cariotipo presenta 46 cromosomas con dos gonosomas X e Y.,.

Caso N° 107.-

E. S. F.,.- Varon. 4 años de edad. Antecedentes familiares y personales sin interes. Diagnostico clinico: Nanismo. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y.,.

Caso N° 108.-

F. C.,.- Varon. 2 años de edad. Antecedentes personales y familiares sin interes. Es el tercer hijo, siendo los otros dos normales. El cariotipo presenta 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y.,. Diagnostico clinico: Hipospadias.

Caso N° 109.-

J. M. B.- Varon. 12 meses de edad. Antecedentes familiares y personales sin interes. Diagnostico Clinico: Sindrome de Sturge-Weber. Cariotipo con 46 cromosomas con dos gonosomas X e Y correspondiente a un varon normal

Caso N° 110°.-

J. L.- 2 años de edad. Es el tercer hijo de un matrimonio de edad madura con 37 años de edad la madre y 40 el padre en el momento del nacimiento del niño. El resto del interrogatorio tanto familiar como del enfermo no revela datos de interes. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. El cariotipo posee 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 111°.-

M. C. M.- 1 año de edad. Niña. Historia familiar y personal sin interes Polimalformaciones. Cariotipo normal, con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 112°.-

H. P.- Niña. 7 meses de edad. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas con dos gonosomas X y una trisomia real para el par 21.

Caso N° 113°.-

M. J. G.- Niña. 6 meses de edad. Antecedente sin interes. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas, con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X.

Caso N° 114°.-

M. I.- Varon. 5 meses de edad. Polimalformaciones. Antecedentes sin interes. Diagnostico clinico: Polimalformaciones. El cariotipo presenta 46 cromosomas con dos gonosomas X e Y, correspondiente a un varon normal.

Caso N° 115°.-

J. J.- Varon 10 meses de edad. Antecedentes sin interes. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y. Diagnostico clinico Polimalformaciones.

Caso N° 116°.-

G. M.- Varon. Diagnostico clinico: Sindrome de Down. Cariotipo con

47 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y, y una trisomía real para el par 21..

Caso N° 117°.-

M. A. M. G.,- Varon. 4 años de edad. Los padres tenían 38 y 35 años de edad respectivamente en el momento del nacimiento del niño. Es el 4° hijo, siendo los otros tres normales. Los antecedentes familiares y personales carecen de interés. Diagnostico clinico: Oligofrenia. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..-

Caso N° 118°.-

M.A. M. D.,- Niña.- Antecedentes familiares y personales sin interés. Diagnostico clinico: Comunicacion interventricular. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X..

Caso N° 119°.-

M. C. E.,- Hembra. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas, con una trisomía real para el par 21, con dos gonosomas X..

Caso N° 220°.-

L. R.F.,- Varon. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo demuestra 47 cromosomas con una trisomía real para el par 21, y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 121°.-

J. E. C.,- Varon. Antecedentes familiares y personales sin interés. Diagnostico clinico: Pseudohermafroditismo. El cariotipo es normal con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 122°.-

J. P.R.,- Varon. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y y una trisomía real para el par 21..

Caso N° 123°.-

A. R.R.,- Varon. 15 días de edad. Los padre tenían 37 y 35 años respectivamente en el momento del nacimiento del niño. Los antecedentes personales carecen de interés. Es el tercer hijo. El mayor muerto no saben de que presentaban también un Pseudohermafroditismo, así como el otro herma-

no de dos años de edad. Diagnostico clinico: Pseudohermafroditismo. El cariotipo es normal con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 124°.-

M. R.R..- Varon. 2 años de edad. Hermano del anterior. Diagnostico clinico: Pseudohermafroditismo. Cariotipo euploide con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 125°.-

F. J.B..- Varón. 2 dias de edad. El embarazo fue bien tolerado. Parto gemelar prematuro. El niño presenta una ligera anoxia. La edad de los padres era de 38 y 36 años respectivamente en el momento del nacimiento del niño. Tiene tres hermanos mayores sanos.: Diagnostico clinico Malformaciones congénitas. El cariotipo es normal con 46 cromosomas de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 126°.- J. B..- Varon dos dias de edad. Hermano del anterior. Prematuro. No presenta malformaciones visibles. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 127°.-

M.C. P.F..- Niña. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. No se encuentran antecedentes familiares dignos de interes. La edad de los padres era de 40 años en el momento del nacimiento de la niña. Octavo hijo, siendo los otros siete sanos. El cariotipo presenta 47 cromosomas, con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X..

Caso N° 128°.-

J. P.C..- Varon. 15 años de edad. Diagnostico clinico: Progeria. El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 129°.-

J. N.F..- Varon. 3 meses de edad. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. Los antecedentes familiares y personales carecen de interes. La edad de los padres en el momento del nacimiento del niño era de 38 y 35 años respectivamente. Es el primer hijo. El cariotipo revela 47 cromosomas, con una trisomia real para el par 21, y dos gonosomas X e Y..

Caso N° 130°.-

J. L.R..- Varon. Diagnostico clinico: Síndrome de Down. El cariotipo presenta 47 cromosomas con una trisomia real para el par 21 y dos gonoso-

mas X e Y..

Caso N° 131°.-

A.M. G.,.- Diagnostico clinico: Leucemia mieloide cronica, Niña, Edad 6 años. El cariotipo demuestra 46 cromosomas con un pequeño cromosomas (Ph₁) en el par 21..

Caso N° 132°.-

R. O.P.,.- Varon, Historia familiar y personal sin interes, Diagnostico clinico: Síndrome de Oligofrenia, Cariotipo normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X e Y..

Caso N° 133°.-

J. R.A.,.- Niña, 4 años de edad, Historia familiar y personal sin interes, Diagnostico clinico: Tetralogia de Fallot, El cariotipo es normal con 46 cromosomas, de ellos dos gonosomas X..

Caso N° 134°.-

J. L.,.- Varon, 4 meses de edad, E⁵ el primer hijo de un matrimonio mayor, tenian 42 y 38 años respectivamente en el momento del nacimiento del niño. Los antecedentes familiares no arrojan ningun otro dato de interes, El embarazo fuen normal, asi como el parto, El niño presenta un gran retraso en el desarrollo pnderal, asi como una posible Oligofrenia, El cariotipo presenta 46 cromosomas con dos gonosomas X e Y, y una translocacion entre los brazos largos del par 10 y los cortos del par 5..

Caso N° 135°.-

M.C. R.R.,.- Niña, 2 años de edad, Diagnostico clinico: Síndrome de Down, La historia familiar no arroja datos de interes, La edad de los padres era de 42 y 40 años respectivamente en el momento del nacimiento de la niña. El embarazo fue bien tolrado, El parto a termine normal. La niña presento una ligera cianosis distal que cedio espontaneamente, El matrimonio tiene otros tres hijos normales, El cariotipo demuestra la existencia de 47 cromosomas, con una trisomia real para el par 21 y dos gonosomas X..

RESULTADOS

PATOLOGIA DE LOS CROMOSOMAS. CROMOSOMOPATIAS.

En los últimos años ha sido tal el número de anomalías cromosómicas descritas, ya sea por fenómenos de no-disyunción o por anomalías puramente morfológicas, que es necesario intentar hacer una sistemática de estudio ya desde la iniciación de la Citogenética humana con el descubrimiento de Barr (1957), se inició una esquemática clasificatoria, que si bien es incompleta, es suficiente para los conocimientos actuales. Se reduce sencillamente al estudio separado, o mejor dicho al establecimiento de dos capítulos en las Cromosomopatías humanas, las Gonosomopatías, o anomalías que envuelven a los cromosomas X e Y, y alteraciones de los autosomas.

A pesar de que una Trisomía autosómica (2137) fue la primera Cromosomopatía descrita, han sido las anomalías de forma o de número de los cromosomas sexuales las más rápidamente conocidas. Más recientemente el descubrimiento de otros síndromes autosómicos, con una expresión constante en la clínica, ha hecho que se amplie más la investigación de los autosomas, parangenándose en su importancia a las posibilidades clínico-fisiológicas que los ex e-

somas sexuales pueden jugar en la aparición y frecuencia de los estadios intersexuales.

Aunque para nosotros estas razones son suficientes para comenzar nuestra exposición con el estudio de los síndromes autosómicos, hay otras razones que desde el comienzo de nuestro trabajo nos indujeron a prestar mayor atención a estos Síndromes. En primer lugar la alta frecuencia de presentación en la Clínica de enfermos afectados de Mongolismo (1,6 por mil de los nacidos vivos) 9529, y poder facilitar la respuesta que a la primera pregunta que los familiares de estos enfermos hacen al Pediatra, la posibilidad de un segundo hijo afectado cuando se trata de un matrimonio joven, y la relación posible entre algunas malformaciones congénitas con alteraciones cromosómicas.

SINDROMES CLINICOS PRODUCIDOS POR ANOMALIAS

AUTOSOMICAS

SINDROME DE DOWN (MONGOLISMO) O TRISOMIA 21

Hace ya mas de 100 años que Down (78) aisla clinicamente la Idiocia mongiloide, separandola como entidad clinica diferente del grupo de imbeciles congenitos, desde entonces, por su mayor frecuencia entre niños de madres añosas, su presentacion mas elevada entre los hijos de personas afectadas, (126, 191, 296, 297, 298, 344), asi como la normal afectacion de los dos gemelos en los embarazos multiples univitelinos, y en ocasiones raras, afectando a ambos niños en los embarazos gemelares bivitelinos (2709, hizo pensar que fuese una causa genetica la que motivaba la aparicion de la enfermedad.

Así Waardenburg (396), Bleyer, (34), Penrose (2979) y Fanconi (88) entre otros, pensaron que se trataba de un fenomeno de no-disyuncion lo que daria lugar a celulas hiepo o hiperhaploides en los enfermos mongolicos. Recogiendo estas ideas Mittwoch (252) estudio la espermatogenesis de los varones afectados sin lograr demostrar ninguna anomalia en estas celulas, en el estadio de Metafase, encontrando, como era de esperar, 23 pares de autosomas bivalentes y un par de cromosomas sexuales X eY.

Fueron los trabajos de Lejeune y Turpin los

los que en 1.959 (237) establecieron sin lugar a dudas la etiología del Síndrome de Down. Encontraron en las metafases de fibroblastos obtenidos de un cultivo de biopsia dérmica, según tenía puesta a punto por ellos mismos, una aneuploidia de 47 cromosomas en lugar de los 46 normales de la Especie Humana. El cromosoma supernumerario era idéntico a todos los casos a uno de los pequeños cromosomas acrocentricos de 1 grupo V de estos autores, así los cinco niños varones que se incluyeron en este grupo presentaban seis pequeños acrocentricos en lugar de los cinco normales (incluido el cromosoma Y), y las niñas presentaban cinco en el grupo V, en lugar de los cuatro normales.

Estos trabajos fueron confirmados en trabajos aislados de otros autores y por ellos mismos (155, 183, 214, 216).

En todos los casos el cromosoma supernumerario era idéntico a los cromosomas normales demostrándose la mayor semejanza entre este y los miembros del par 21, sobre todo por la presencia de satélites en este, concluyéndose por tanto que el Síndrome de Down era la expresión Clínica de una trisemia del cromosoma 21 (155, 214, 216).

Esta convicción se ha visto reforzada por el estudio de la bioquímica de las células mongólicas, demostrándose en ellas una mayor actividad de las fosfatasa ácidas que en los niños normales como era de esperar

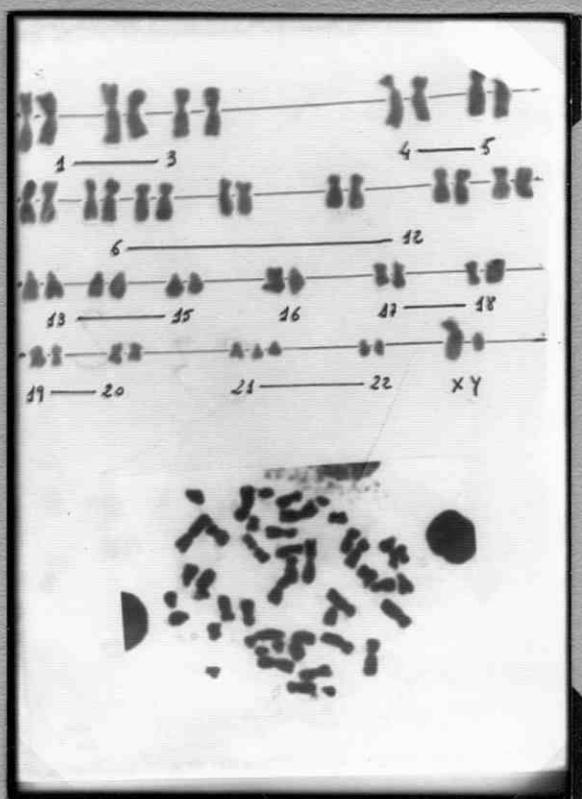


Fig 31

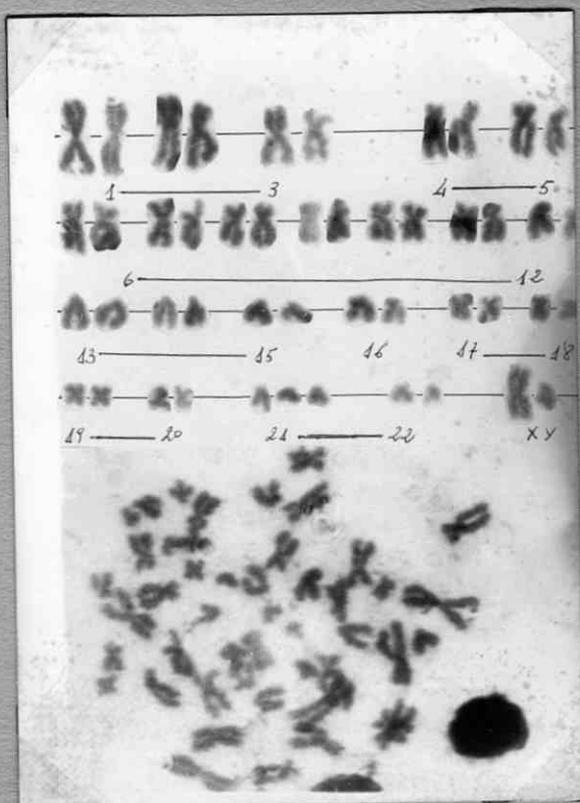


Fig 32

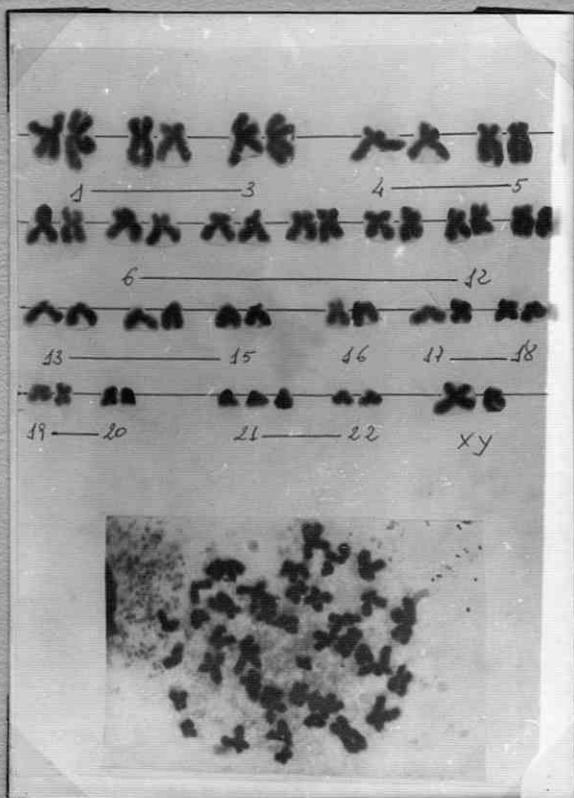


Fig 33

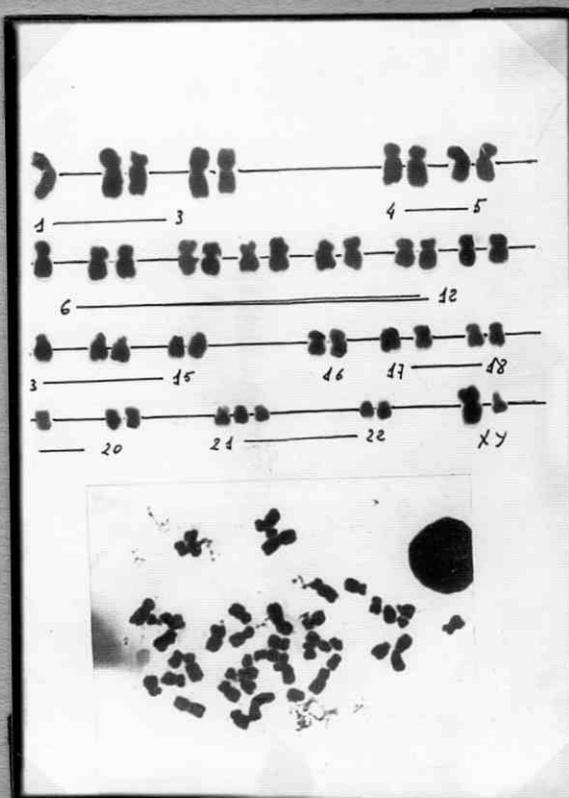


Fig 34

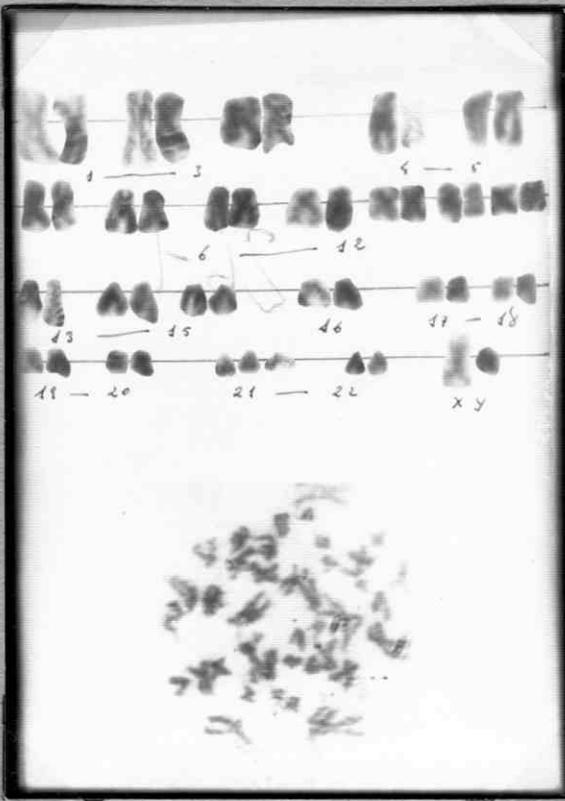


Fig 35

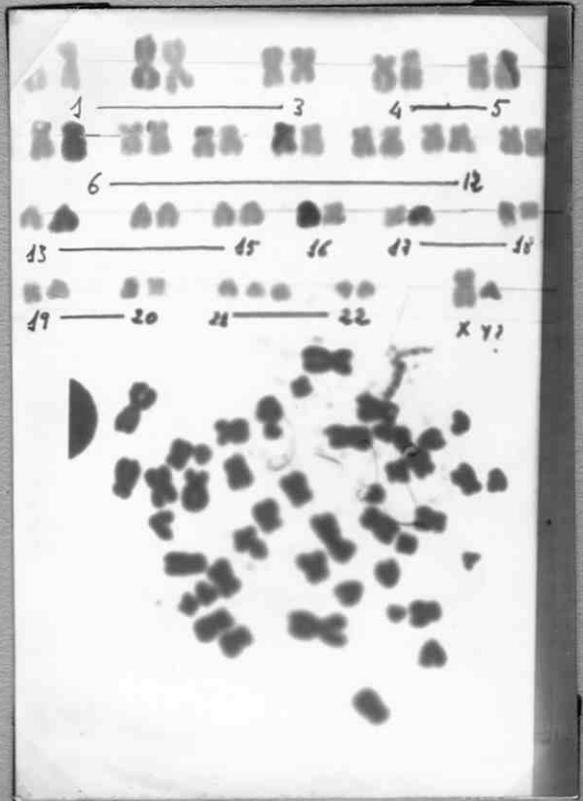


Fig 36

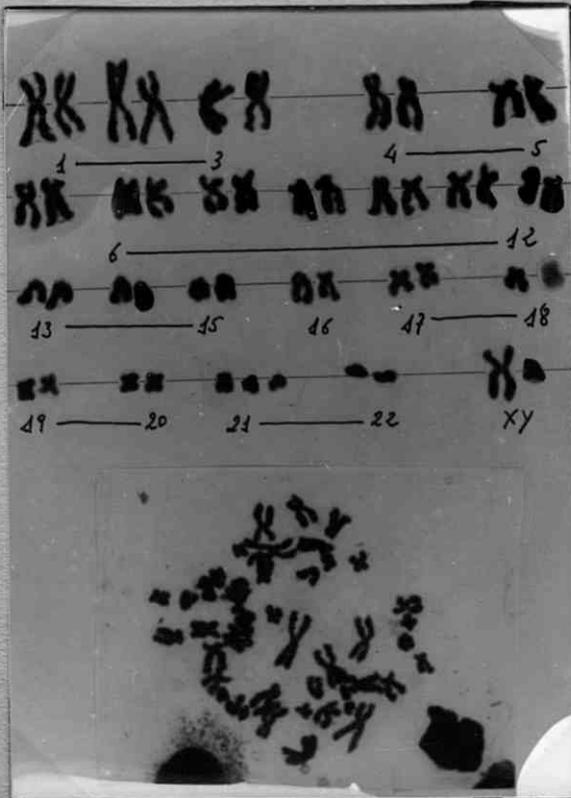


Fig 37

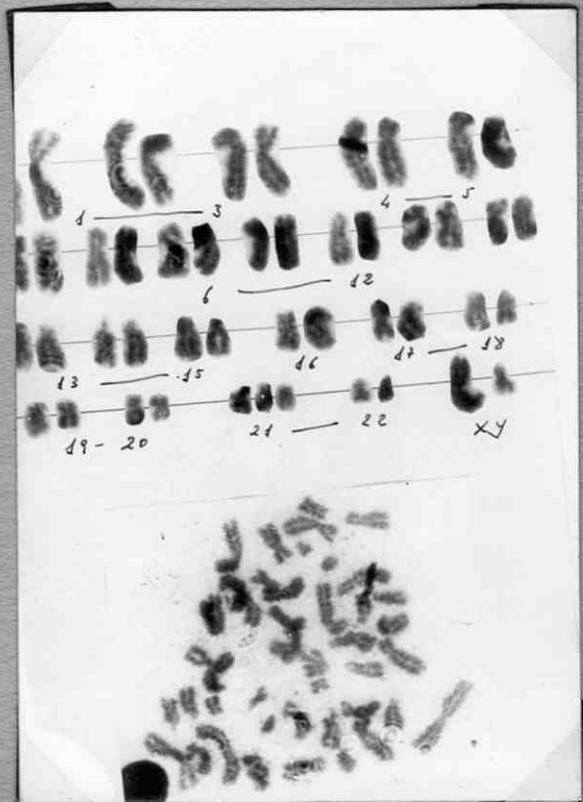


Fig 38

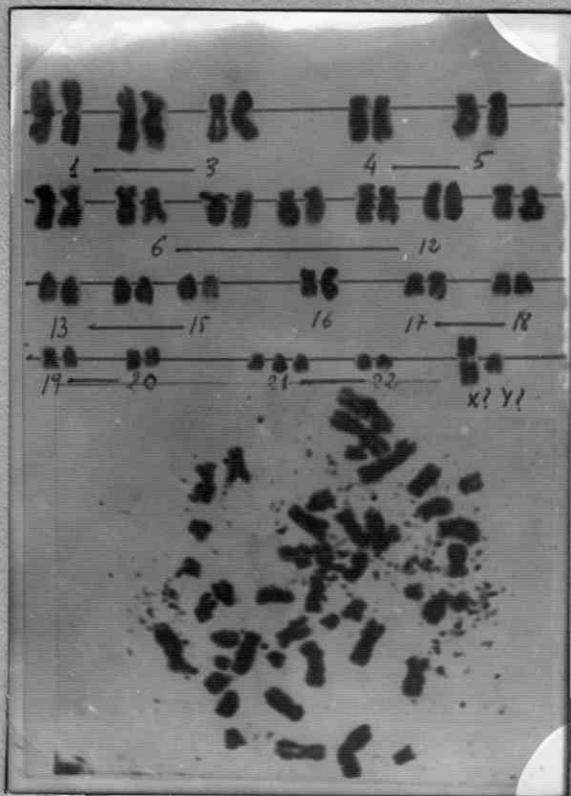


Fig 39

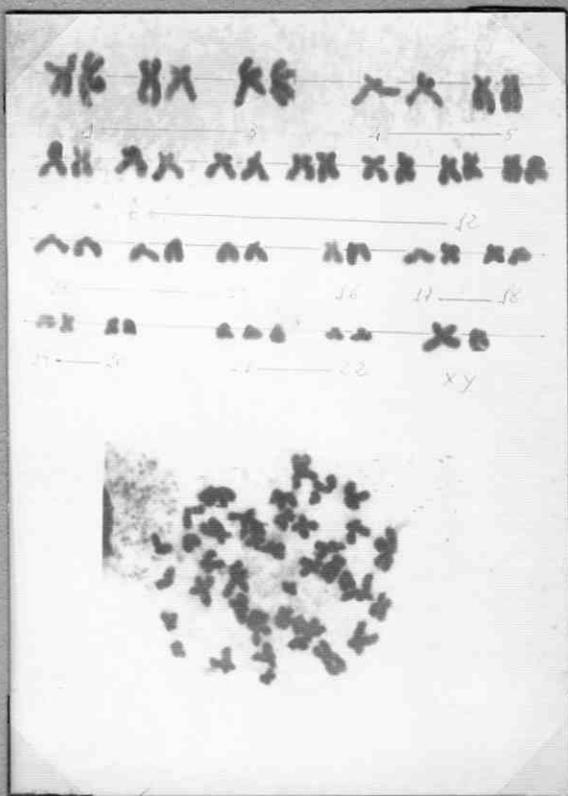


Fig 40

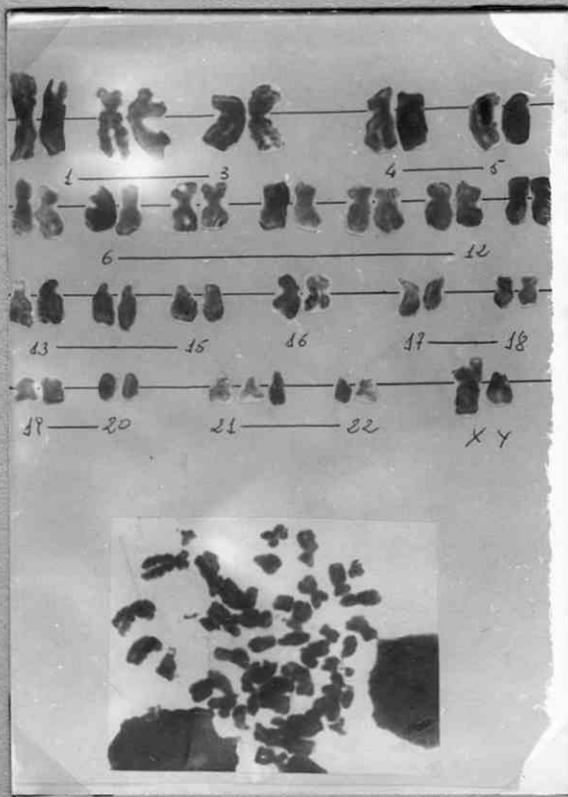


Fig 41

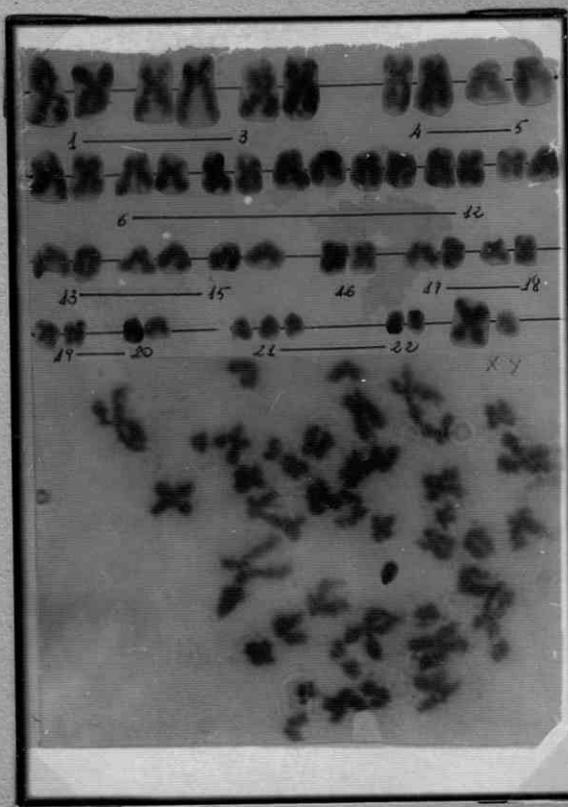


Fig 42

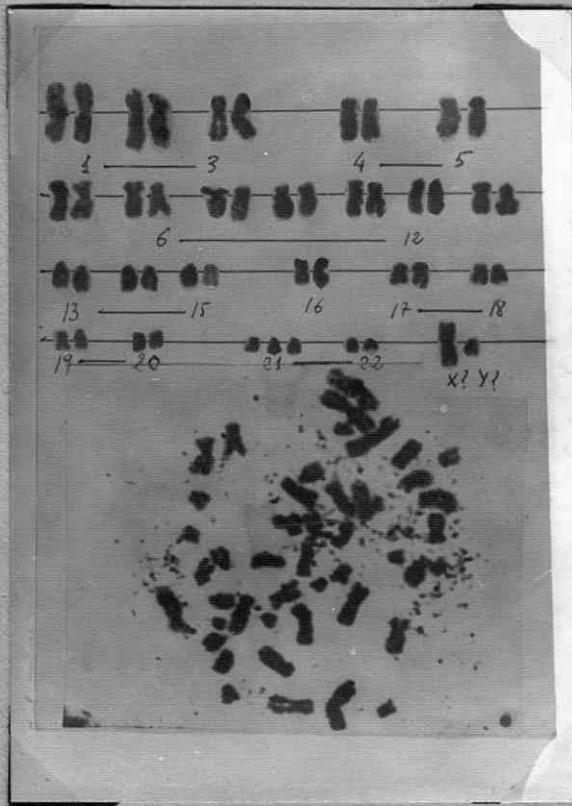


FIG 43

en vista de los resultados d de los estudio citogenéticos (5, 196, 217, 379).

Lejeune y Turpin en su trabajo "princeps" (237) proponen como causa determinante de la aparición de una trisomia, del par 21 en este caso, una no-disyunción durante la gametogénesis, teoría que ha sido unánimemente admitida, ya se trate de una no-disyunción primaria o secundaria.

Desde hace mucho tiempo se conoce la estrecha relación entre la edad materna y la aparición del Mongolismo; independientemente de la edad que tenga el padre, los enfermos afectos del Síndrome de Down, suelen nacer al fin al de una larga serie de hijos normales, y por tanto de madres jóvenes (126, 191, 224, 299, 344), se hablaba, por tanto, de causas determinantes de la edad de la madre, así como de otras muchas causas accidentales, tales como infecciones, hemorragias uterinas durante el embarazo etc..... Penrose (295, 296, 297, 298) estudiando la frecuencia de presentación de la enfermedad, demuestra que su distribución no es uniforme, habiendo dos puntos de mayor presentación, uno independiente de la edad materna, comprendido entre los 25 y los 30 años, y una mayor frecuencia dependiendo de la edad materna a partir de los 37 años, que aumenta todavía más a partir de los 40 años. El primer grupo está determinado en su mayor parte por los casos de presentación familiar.

Ahora bien, ¿cómo puede influir la edad materna en la producción de una no-disyunción? Se ha de estrado que las fases de maduración de las células germinales se suceden muy rápidamente en el varón y muy lentamente en la mujer (157). Los ovulos ya han comenzado su división en el momento del nacimiento, permaneciendo en la fase de diplotene, unido por los quiasmas, para realizar el crossing-over entre los dos cromosomas homólogos, normalmente, este se ha completado los cromosomas homólogos se separan hacia cada uno de los polos celulares opuestos, ahora bien, en una división celular tan anormalmente lenta como esta cuya primera división meiótica dura años puede suceder que el crossing-over se complete mucho antes de la aparición de los cinetoceros, con lo cual al aparecer estos los cromosomas homólogos, en forma bivalente, bien juntos o bien separados emigran hacia el mismo polo celular, con lo cual al producirse la división citoplasmática pueden quedar situados en el mismo o diferente núcleo hijo (278, 279, 280, 246 347).

Otra explicación esta basada en la especial morfología de los cromosomas de este grupo, pertenecientes a los más pequeños acrocéntricos y provistos de satélites, que en el cuerpo de su unión con el cuerpo del cromosoma originan la llamada constricción secundaria. En el estadio de interfase la reunión de estas masas satélites

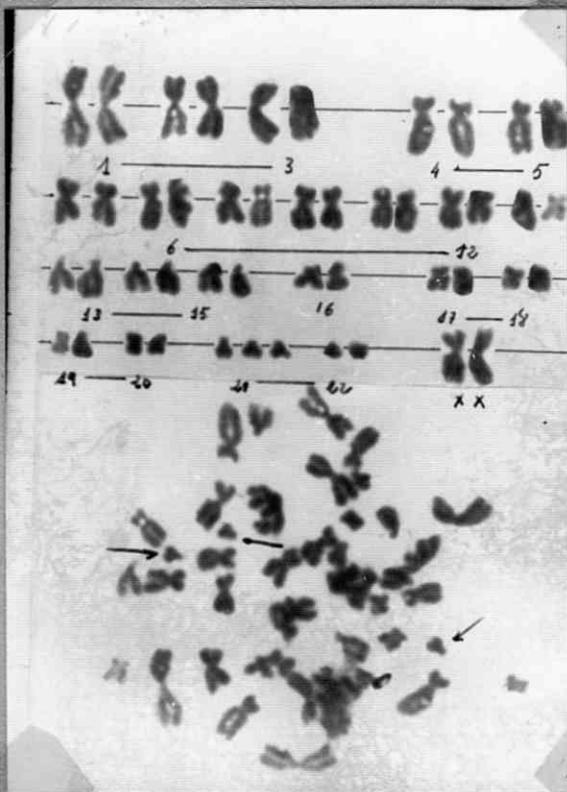


Fig 44

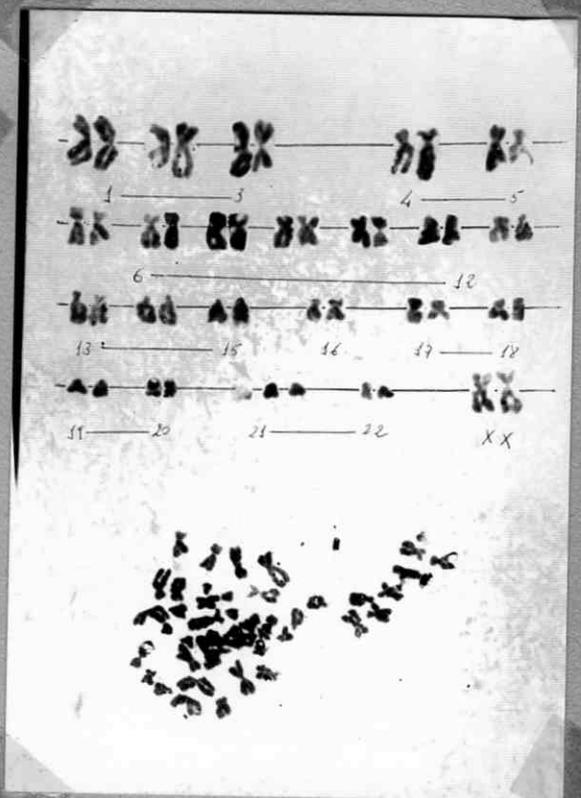


Fig 45



Fig 46



Fig 47

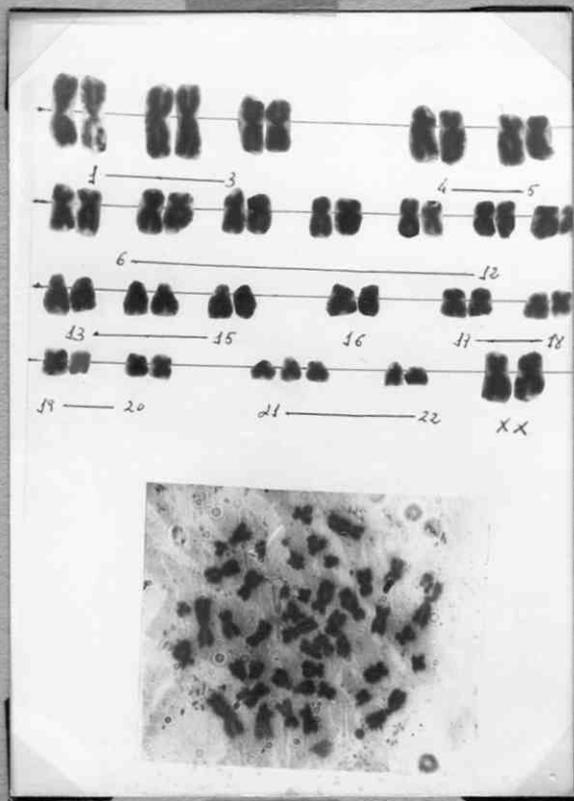


Fig 48

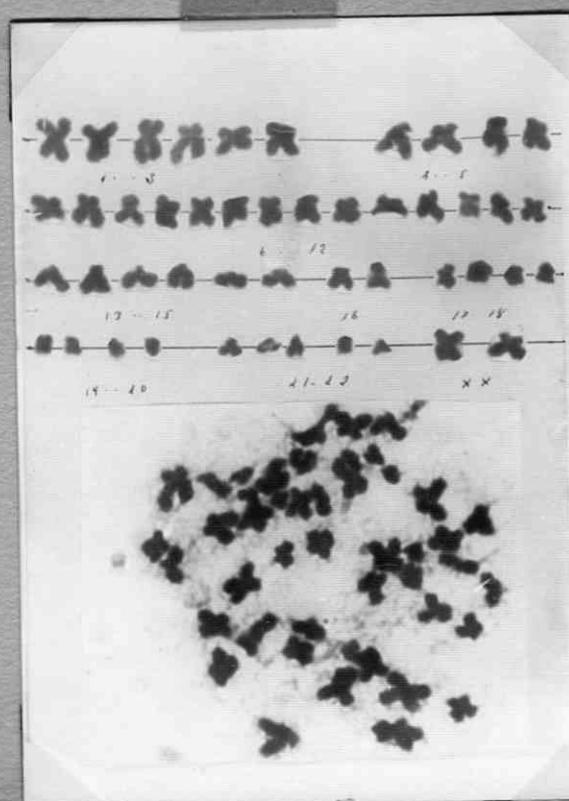


Fig 49

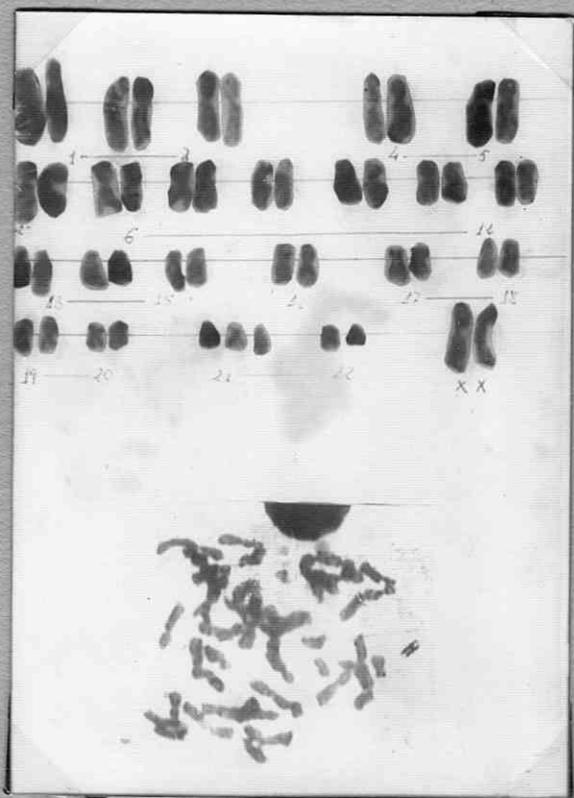


Fig 50



Fig 51

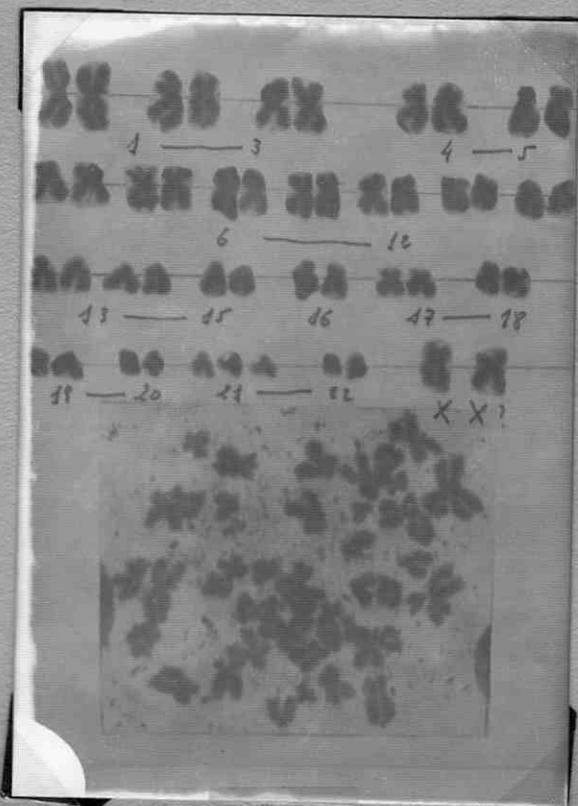


Fig 52



Fig 53

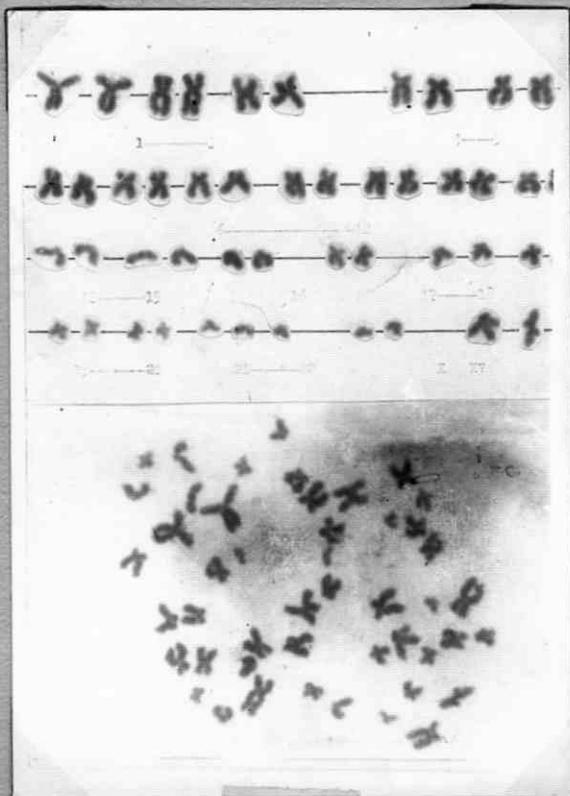


Fig 54

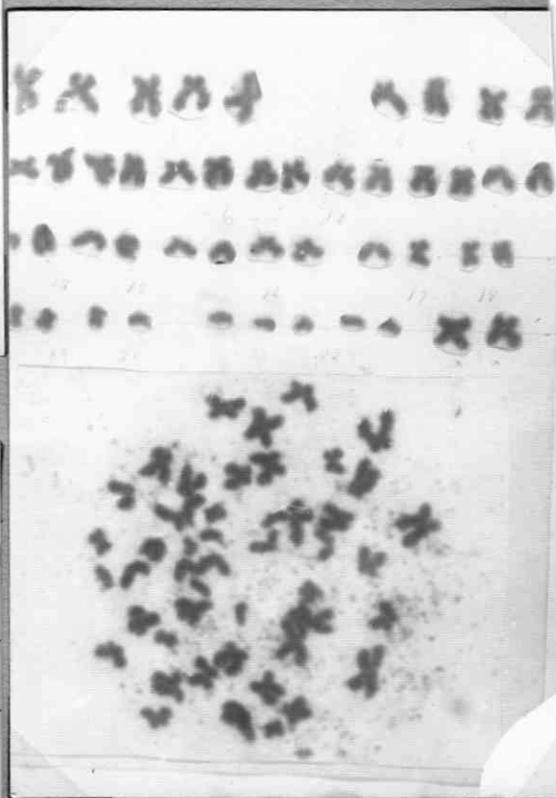
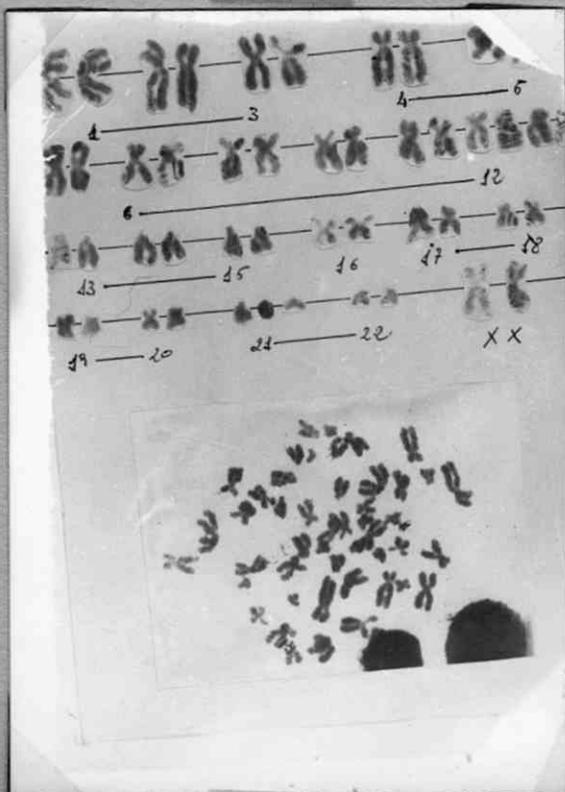


Fig 55



da origen a los nucleolos, los cuales durante la profase suelen confluir dando lugar a la aparicion de uno o dos nucleolos que terminan por reabsorberse. Su persistencia, hace que estos cromosomas permanezcan muy proximos entre si, estas anomalias es mas facil que se produzcan durante la oogenesis que puede durar hasta varias decadas, dificultandose los fenomenos de crossing-over y la ulterior separacion de los cromosomas homologos (66, 69, 152, 225, 309, 393).

La no-disyuncion tambien puede producirse durante las primeras divisiones mitoticas del embrión, dando entoces lugar a la aparicion de individuos en mosaico, bien con manifestaciones fenotipicas o sin ellas segun el numero de tejidos afectados, o bien a la aparicion de gemelos univitelinos discordantes. (55, 56, 106, 120, 148, 319, 320, 413).

En las figuras 34 y 35 estan representados una serie de enfermos estudiados por nosotros, varones y hembras, en los cuales pudimos demostrar la presentacion de un mongolismo regular, es decir, con una trisomia real y parente del par 21, todos ellos excepto uno cuyo cariotipo esta representado en la figura 35, son hijos de madres mayores de 35 años. Este enfermo, una niña de tres meses era primer hijo de un matrimonio joven. La edad de los padres al momento del nacimiento del enfermo era de 26 años

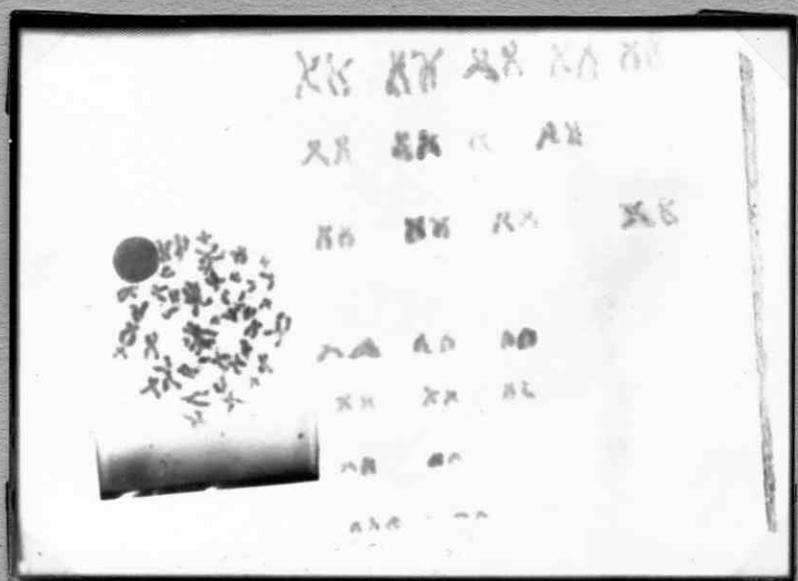


Fig 57

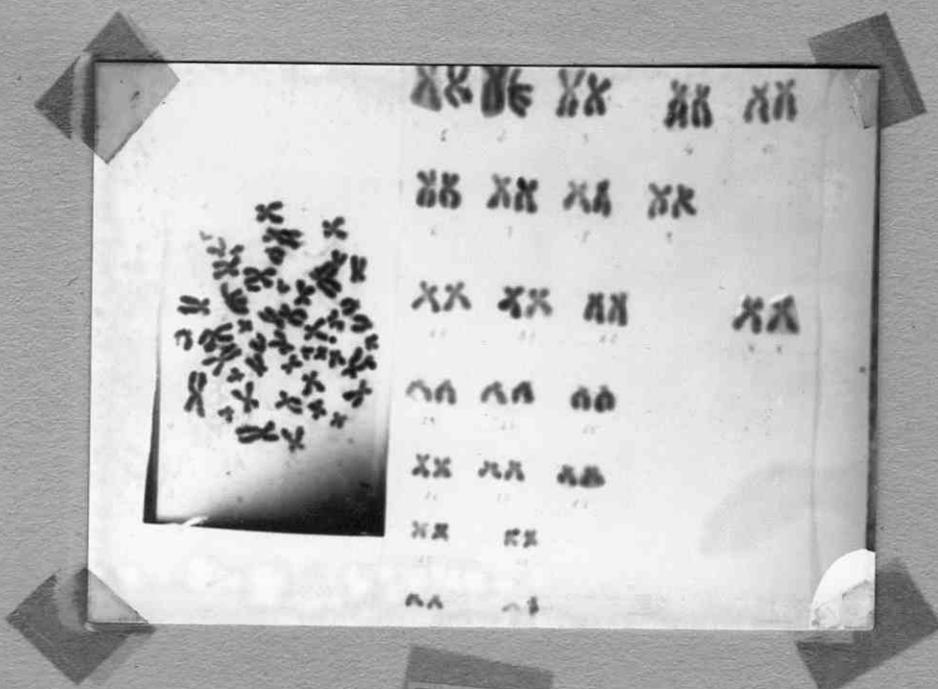


Fig 58

el padre y 24 años la madre, no encontrándose en la historia familiar ningún antecedente de nacidos con Síndrome de Down, ni consanguinidad. El embarazo fue normal, y el parto a término de presentación cefálica.

La enferma de la figura 57 y 58 era la tercera hija de una serie de cuatro, los padres tenían en el momento de nacimiento de la niña 36 y 34 años respectivamente. En la historia familiar no se encuentran datos de interés. Los tres hijos restantes son normales. El embarazo fue normal. El parto a término, espontáneo y de presentación cefálica. El estudio citogenético practicado en fibroblastos procedentes de un cultivo de leucocitos, nos demuestra la presencia de dos clones celulares, uno trisómico para el cromosoma 21 y otro normal. La proporción de células encontradas de cada tipo está representado en el esquema siguiente:

	45	46	47	47
Nº de células	5	10	20	2

Se trata pues de un Síndrome de Down con mosaicismismo cromosómico trisomía 21/ normal, producido por una no-disyunción durante una de las primeras divisiones mitóticas del embrión.

Polani (309), Penrose (3008), Carter (53), etc., describieron cariotipos correspondientes a enfermos con Síndrome de Down cuyo número de cromosomas era euploide,

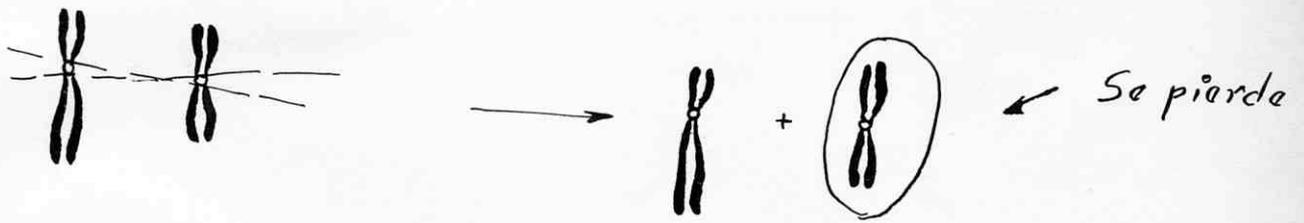


FIG 86

en todas sus células podía demostrarse la presencia de 46 cromosomas en lugar de los 47 esperados.

Esta aparente contradicción era debida a la coexistencia de dos anomalías simultáneamente, por un lado la trisomía del par 21, y por otro de una translocación que afectaba a uno de los cromosomas de este par.

Se han encontrado dos tipos de estas translocaciones. La primeramente descrita es la que ocurre entre dos cromosomas pertenecientes, uno al par 21, y otro a uno de los medianos acrocentricos, generalmente el trece.

En estos cariotipos se observa por una parte la presencia de un número normal de pequeños cromosomas acrocentricos, cinco en el varón y cuatro en la hembra; uno menos en el grupo D, cinco en lugar de los seis normales y un cromosoma supernumerario en el grupo 6-12-X, este es el resultado de una translocación recíproca con fusión centrada entre un cierto cromosoma acrocentrico y otro del grupo D, generalmente el trece (53, 309). El mecanismo de esta alteración está representado en la figura 86. Se produce por un lado un cromosoma grande integrado por los dos brazos largos de los dos cromosomas translocados y uno pequeño integrado por los dos brazos cortos de ambos, que a pesar de poseer centromero, debido a su pequeño tamaño es eliminado en el curso de las mitosis ulteriores, no habiéndose encontrado en ninguno

de los casos estudiados (53, 101, 309).

En el segundo tipo de translocaciones se realiza entre dos cromosomas pertenecientes al grupo de los pequeños acrocentricos, pudiendose afectarse o bien dos cromosomas del par 21, o bien uno del par 21 y otro del par 22 (120, 152). En estos enfermos el cariotipo presenta igualmente 46 cromosomas, observandose, por una parte una monosomia del grupo 21/22, es decir, un cromosoma menos de los que se encuentran normalmente en ese grupo, 4 en el varon en lugar de 5, y 3 en la mujer en lugar de 4, y un cromosoma extra, semejante al par 19-20 (247, 300).

Este tipo origina mas dificultades en su interpretacion que el anterior, por un lado, es muy dificil poder precisar cual es son los dos cromosomas translocados si ambos pertenecen al par 21, o son un 21 y un 22, y finalmente hay una tercera posibilidad de interpretacion, que es que se haya producido un isocromosoma de los brazos largos del cromosoma 21 (148, 301). Como ya hemos dicho, los isocromosomas son unos cromosomas simetricos que aparecen cuando la division de la cromatina se realiza en un sentido transversal, en lugar de longitudinalmente como sucede normalmente. En este caso, el cromosoma resultante seria semejante a uno de los del grupo 19-20, y como tanto si se realiza una translocacion, como si se produce un isocromosoma, el fragmento sobrante se pierde en el curso de

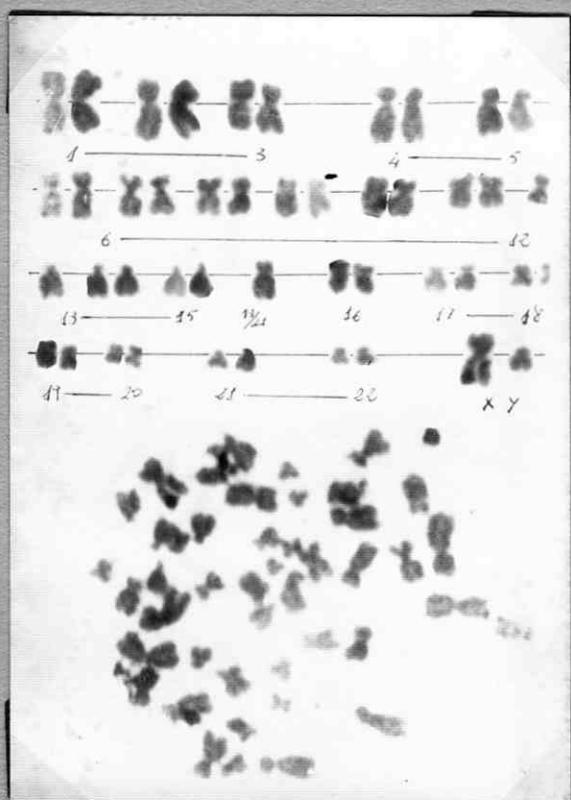


Fig 59

las mitosis sucesivas, ni se puede demostrar por los medios morfológicos cual de estas posibilidades se ha producido, sin embargo teóricamente es posible distinguir si hay una translocación 21/22 o se ha producido un isocromosoma, estudiando la espermatogénesis de los portadores y considerando el fenotipo de los hijos. En el primer caso, translocación 21-22, se puede observar la formación de un espermio trivalente, mientras que en el segundo caso solamente deben presentarse niños afectados en la serie. (316, 392, 412, 413).

En la figura 59 está representado el cariotipo de un varón afecto de Síndrome de Down, el cual, presenta un cariotipo con 45 cromosomas, con una translocación del tipo 13/21.

Este enfermo es el tercer hijo de un matrimonio cuya madre presenta evidentes signos de mongolismo, si bien su nivel intelectual es bastante aceptable. Los dos hijos restantes dice la madre que son normales.

No nos ha sido posible realizar un estudio citogenético de la madre, ni de los otros dos hijos por negarse a ello, pero, en vista del cariotipo estudiado la madre debe presentar a su vez una translocación 13/21 con trisomía para el par 21..

En las figuras 60^a y 60^b están representados los cariotipos de dos hombres y un varón portadores de una

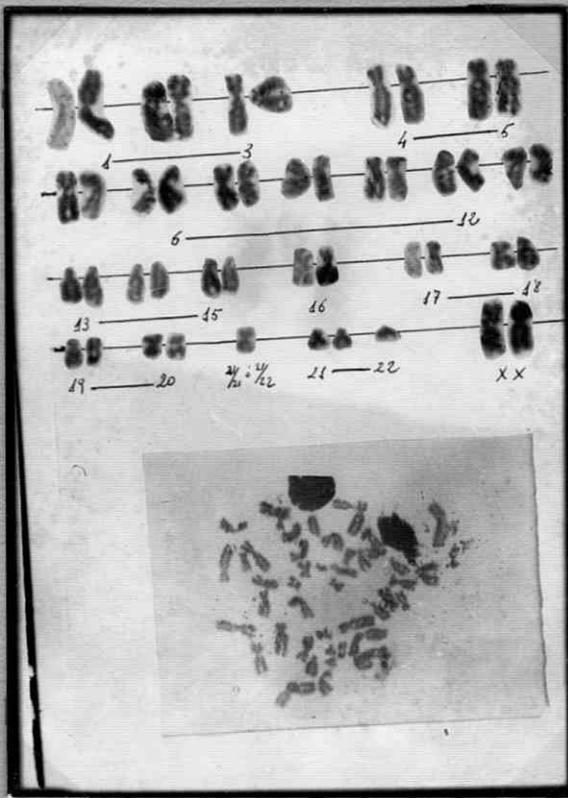


Fig 60

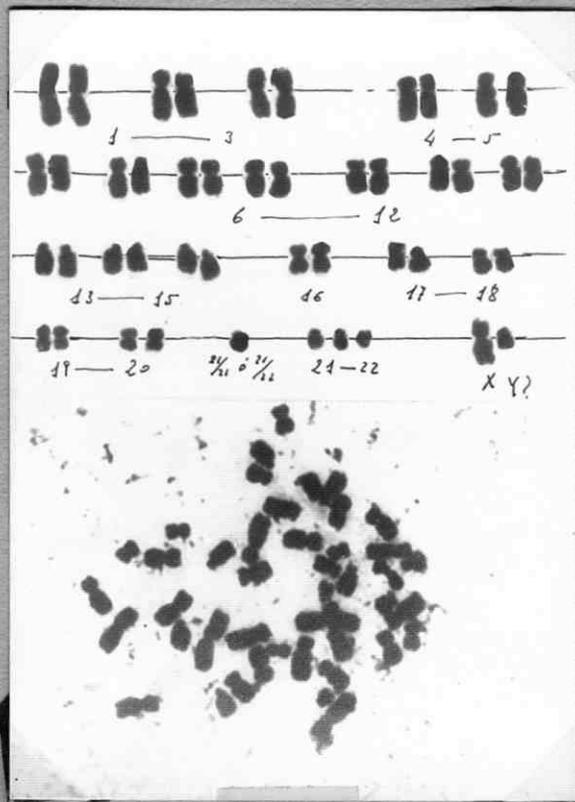


Fig 61

translocacion 21/21, o 21/22, o bien de un isocromosoma de los brazos largos del par 21.

En ninguno de los tres casos ha sido posible estudiar citogeneticamente a las familias de estos enfermos. El varon que tenia una edad de tres años cuando lo estudiamos, es el cuarto hijo de la serie, acudio a nuestra consulta para tratarse una bronquitis aguda que padecia desde hacia un mes; la madre manifesto que los otros tres hijos son normales. La familia es trashumante, habiendoseles perdido la pista. La madre niega la presencia de mas niños afectados en la familia. En este caso creemos que dada la presentacion de tres hijos normales podemos hablar de una translocacion 21/22, pues en caso contrario, translocacion 21/21 o isocromosoma, todos los niños habrian sido mongolicos. (342, 412, 316). *Fig 50*

Identico razonamiento podemos hacer con la niña de la figura 60, que tenia 10 años de edad cuando se le hizo el cariotipo. La madre tenia 41 años al nacer la niña que es el tercer hijo del matrimonio.

La enferma de la figura uno de cuyos cariotipos representamos, es el primer hijo del matrimonio joven, fue remitido a nuestra consulta para realizar el estudio Citogenetico cuando tenia un mes de edad. Su discusion compleja, la dejamos para mas adelante y sera expahada en el capitulo dedicado a las ganosomopatas.

46

Hay una tercera posibilidad de cariotipos euploides en el Síndrome de Down cuando a la trisomía 21, se asocia una monosomía de otro cromosoma de cromosomas, como en los casos de Kékéck con monosomías del 12 y del 16 (73, 150, 155, 182, 250, 365).

Finalmente se han descrito casos de Síndrome de Down asociado a trisomías autosómicas, concretamente de los pares 16 y 13-15 (25, 130).

Ha despertado gran interés la asociación entre el Síndrome de Down y una más elevada incidencia de estos enfermos de Leucemia mieloide crónica, en este momento preferimos esbozar únicamente el tema (193, 206, 361, 374), del que volveremos a ocuparnos más adelante, al igual que de la asociación entre el Síndrome de Klinefelter y el Síndrome de Down, posibilidades que se han discutidas al ocuparnos de los de nuestros enfermos. (155, 163, 209, 265).

En el momento actual, y mientras no se dispone de una terapéutica eficaz, el mayor interés de los estudios Citogenéticos en el Síndrome de Down, estriba en el estudio de la transmisibilidad o heredabilidad de esta enfermedad (38, 54, 284, 285, 300, 302, 366), y contestar así a las preguntas que habitualmente nos hacen en la consulta los padres de un niño afectado: ¿Que posibilidades tenemos de que nazca un segundo hijo mongólico?, y ¿es hereditario?.

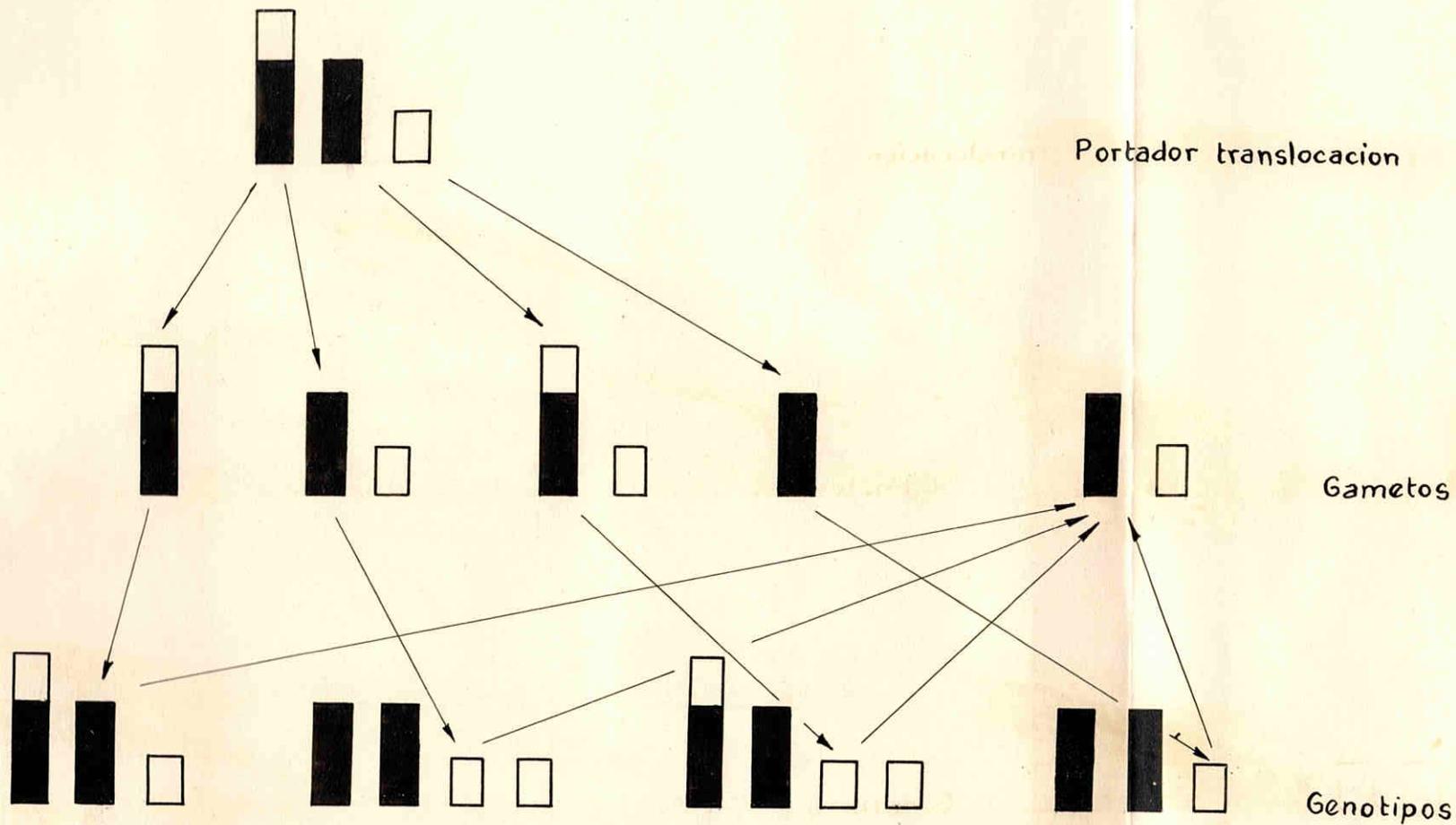
La Citogenética puede contestar a estas preguntas en la mayor parte de los casos, si bien quedan algunos en los que no siempre se pueden encontrar la anomalía en los padres.

En nuestra exposición vamos a hacer una diferenciación entre los hijos de padres aparentemente sanos e hijos nacidos de madres afectadas por esta enfermedad.

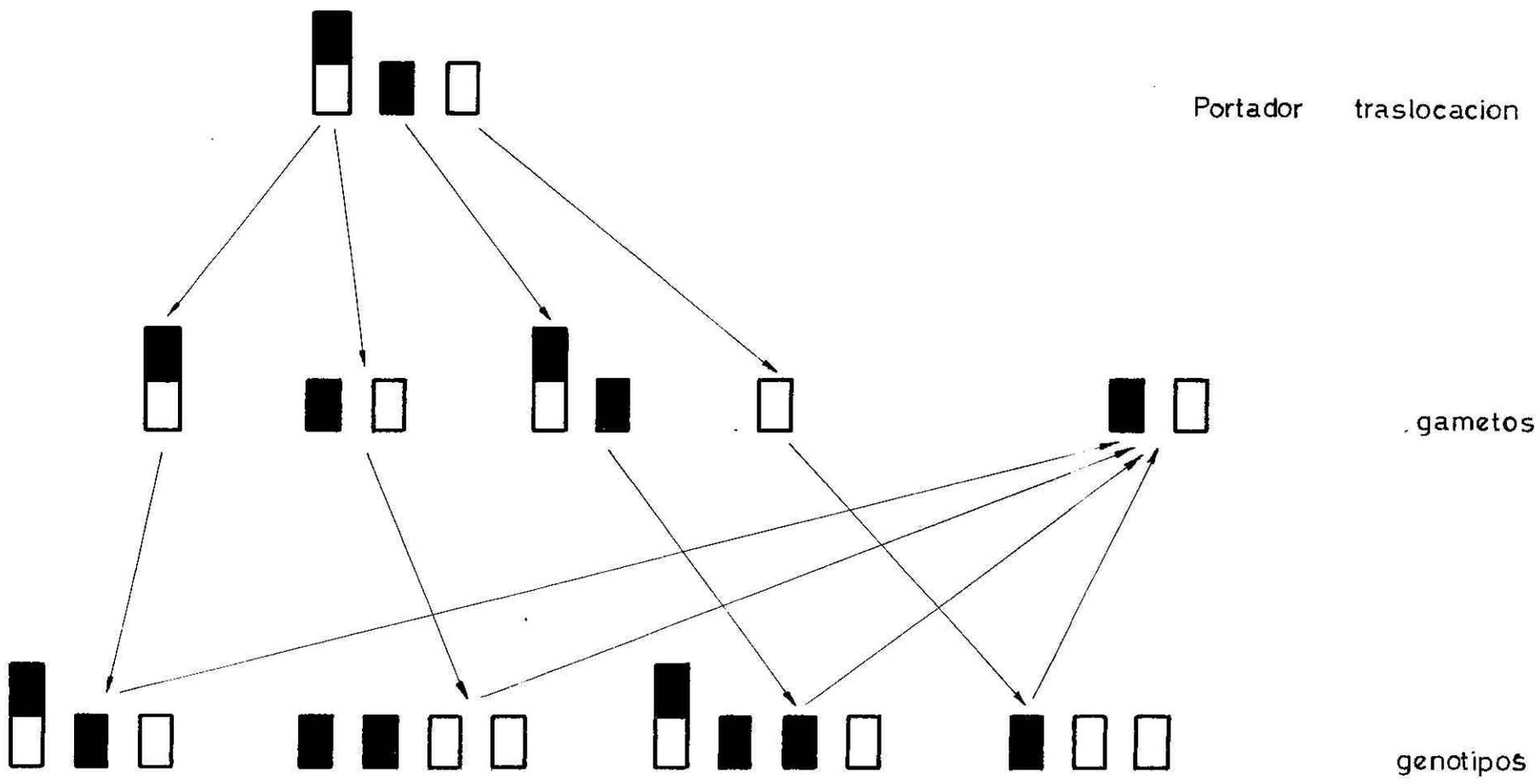
a).- hijos nacidos de padres aparentemente sanos.-

Los estudios de Hamerton y col. (152), en 9 enfermos de la serie de Carter (54), en las cuales había nacido un segundo hijo mongólico, encuentran que en cinco familias en las que había un segundo hijo enfermo más joven que el estudiado, tres de ellas presentaban una translocación un isocromosoma y en otras dos había un mongolismo regular. En las otras cuatro familias, en las que el enfermo estudiado era el más joven de los dos hermanos afectados, todos presentaban una trisomía 21.

En este trabajo Hamerton demuestra en una de las familias que la madre, una tía y la abuela materna, presentaban una translocación 13/21, con un cariotipo con 45 cromosomas, en otra de ellas demuestran la presencia de anomalías morfológicas en el par 21, una de cuyos cromosomas presentaba un satélite excepcionalmente largos en sus brazos cortos, y en la tercera familia una translocación 21/22 o un isocromosoma de los brazos largos del par



Segregacion de gametos y genotipos posibles en el caso de translocacion 13-15/21.



Segregacion de gametos y genotipos posibles en el caso de una translocacion 21-22

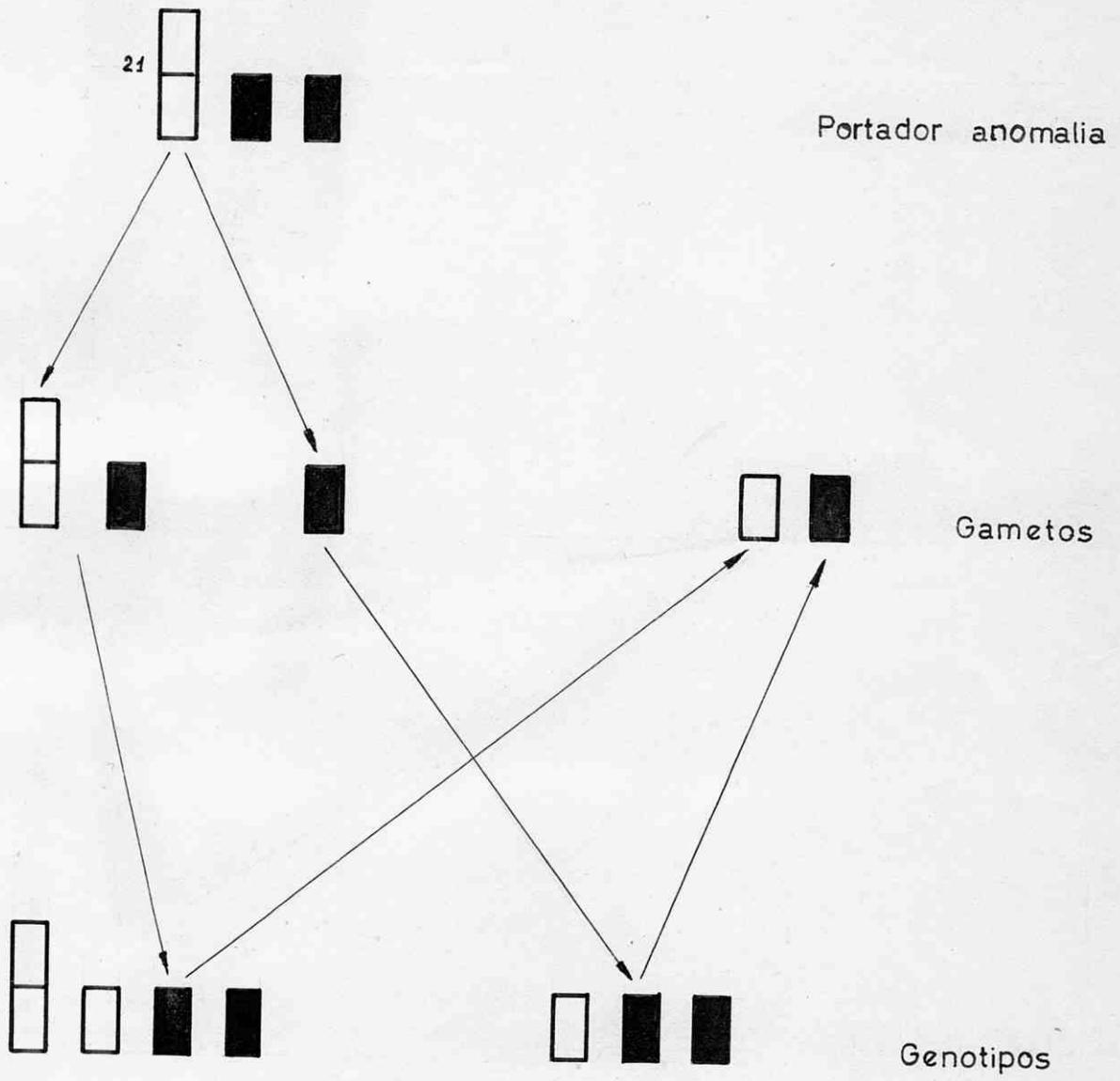
FIG 63

48

21. Penrose (300), anteriormente había descrito ya una familia en la que había dos enfermos mongólicos portadores de una translocación del tipo 13-15/21, y en la que se pudo demostrar la presencia de tres hembras fenotípicamente normales portadoras de la translocación.

Carter y col. (53), estudiaron la formación de los gametos en los portadores de estas translocaciones llegando a la conclusión de que se podían formar cuatro tipos de gametos diferentes, los cuales se originaban a su vez cuatro individuos genéticamente diferentes. Cuando estos gametos son fecundados por un gameto normal dan lugar a la formación de cuatro individuos diferentes. El primero (fig. 62) desarrollará un individuo genéticamente fenotípicamente normal. El segundo a un individuo fenotípicamente normal pero portador de la translocación (translocación balanceada). El tercero a un individuo que además de presentar la translocación tiene una trisomía para el par 21, y un cuarto individuo, monosómico para el par 21 y que se considera como no viable (53, 300, 303, 240, 47, 154, 112, 83, 154, 9, 238, 336, 342, 358, 207).

Exactamente lo mismo ocurre cuando la translocación se realiza entre los dos gametosomas de los pares 21 y 22, pero no si la translocación afecta a ambos cromosomas del mismo par (21), o bien se produce un dicromosoma del par 21 (120, 152, 300, 347). Figs 63 y 64.



Segregacion de gametos en el caso de una translocacion 21/21 o un isocromosoma 21.

FIG 64

En ambos casos solo se presenta hijos afectadas, trisémicos para el par 21, puesto que los gametos formados por un individuo portador de una de estas anomalías, únicamente son de dos tipos, o bien son portadores de los cromosomas translocados o siceromosomas, y por tanto diploides para este, o bien carecen de él siendo hipohaploides, estos fecundados por un gameto normal daran lugar a un individuo trisémico en el primer caso o monosémico en el segundo. (152, 300, 120).

El papel que en la transmisión del Mongolismo juegan estas anomalías es diferente para unas y otras. Así se ha podido demostrar que niños mongólicos portadores de la translocación 15-15/21, solamente nacen de madres portadoras de la anomalía (155, 107, 259, 313), mientras que los varones portadores, unisémicos, dan origen a individuos portadores de la translocación, estos hechos, cuya evidencia esta fuera de duda, no pueden ser explicados bien, así se habla de una diferencia en la capacidad germinativa de los diferentes tipos de gametos que pueden originar estos varones, o bien menos probablemente, que pueda hacerse una selección de las diferentes combinaciones cromosómicas que realiza de modo que solamente aquellos en permiso que con mas probabilidades pueden dar lugar a un individuo normal puedan producirse (309, 254, 107, 53, 47, 154, 9, 258).

Quizas influyan las diferentes cromosomas del grupo D, envueltos en la translocacion, lo que por tener diferentes puntos de linkaje o por la influencia de determinados factores geneticos, originaria proporciones inesperadas de gametos, lo cual explicaria la predominancia de varones portadores de la translocacion, pero fenotipicamente sanos en algunas familias, con disminucion correlativa tanto del numero de enfermos como de sanos, pero no necesariamente en otras (53, 238, 259, 301, 304, 313).

El tipo de translocacion 21/22 o alteracion citologica similar parece ser que es de transmision paterna exclusivamente, predominantemente unida al sexo masculino, asi en las pocas personas afectadas que se han encontrado, 8, seis son varones y dos hembras. En estas familias se ha demostrado que seis madres tenian un cariotipo normal; tres de los padres eran mosaicos, portando dos clones celulares, uno normal y el otro con una anomalia translocacion o siccromosoma; en el tercer caso no se ha demostrado ninguna alteracion en el padre, lo cual no excluye completamente que se trate de un mosaico afectando a muy pocos tejidos, entre ellos las gonadas (120, 152, 154, 212, 342).

Recientemente se ha encontrado una mujer portadora de una translocacion de este tipo, la cual ha dado a luz dos hijos mongolicos, los cuales han fallecido antes

de que se les hiciesen los estudios cromosomicos.

Polani (309), ha demostrado la indudable influencia que en la transmision de este tipo de translocaciones juega la edad de los padres, en la mayor parte de los casos estudiados los padres tenian una edad superior a los 35 años, nuestros enfermos de las figuras estan tambien en estos casos. Los padres tenian en el momento de nacer los enfermos 42 y 43 años respectivamente.

No hay todavia datos suficientes para poder juzgar con certeza la frecuencia de presentacion de translocaciones en los tipos de Mangelismo familiar. En los trabajos de Ferssman (119) y Hammeton (154, 155, 156), en los que se incluyeron 20 familias con mas de un miembro afectado, se ha encontrado en seis de ellos una translocacion en los enfermos y en los padres, en tres de ellos era del tipo 13-15/21, y en otros tres del tipo 21/21 o 21/22 o isocromosoma.

En otros estudios se incluyen 43 familias, en las que ha nacido un niño mongelico independientemente de la edad de la madre. En cinco casos se ha encontrado una translocacion del primer tipo y en otros dos del segundo (47, 83, 9, 120, 107, 134, 152, 240, 247, 238, 259, 300, 303, 307, 336, 338, 342,).

En total suman 63 familias con 11 casos de portadores de translocaciones o isocromosomas, es decir, que

un caso de cada seis de los mongelismos familiares estan producidos por translocaciones.

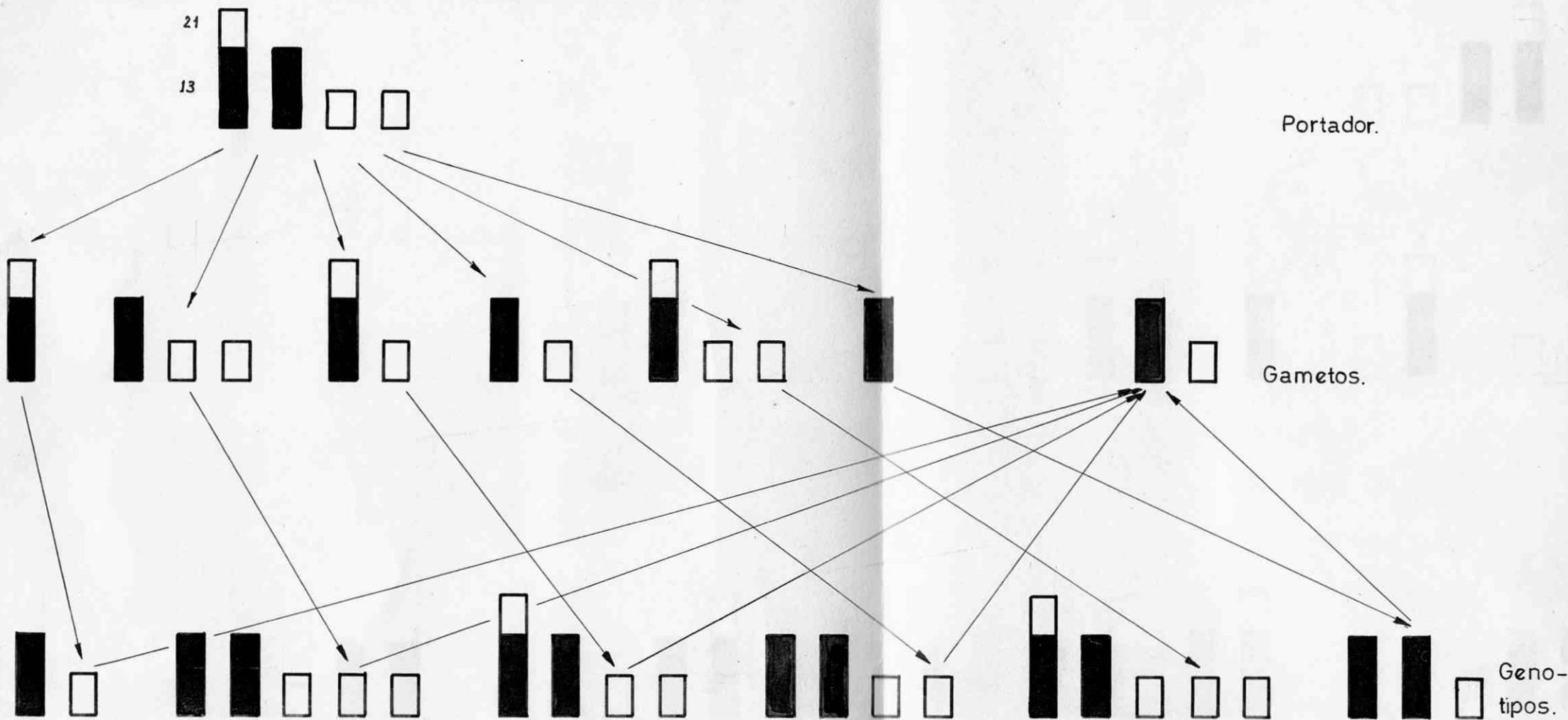
Nuestra impresion es que probablemente estas cifras sean mas elevadas si bien sea dificil de descubrir a los portadores de la translocacion fenotipicamente, o por tratarse de individuos mosaicos con muy pocos tejidos afectados con muy poca o nula expresion Clinica de su Cromosomopatia.

En los casos en que tanto la madre presenta un cariotipo normal y los hijos presentan un Mongolismo regular, es dificil explicarla repeticion de fenomenos de no-disyuncion, se explican por dos razones, bien porque uno de los padres sea un mosaico y esten afectadas sus gonadas, o bien porque haya individuos portadores de genes que favorecen la presencia de la no-disyuncion primaria.

22.- Hijos nacidos de madres afectadas.-

Solamente hay diez casos en la Literatura de madres Mongolicas que hayan procreado hijos Mongolicos y normales (112, 113, 158, 225, 230, 316, 331, 333, 362, 369), en todas ellas se ha demostrado la presencia de una trisomia real en la madre y en el hijo del cromosoma 21, estos enfermos han permitido demostrar por primera vez en el hombre la presencia de una no-disyuncion secundaria.

Nuestro enfermo de la figura 59 es como ya hemos dicho portador de una translocacion 13/21 (250), pre-



Segregacion de gametos y genotipos posibles en el caso de un mongolico portador de una translocacion 13-15/21.

sentando la madre evidentes rasgos de Síndrome de Down. Teniendo presente el cariotipo del hijo afectado, nosotros consideramos que la madre, o bien es un individuo que todas sus células presenta un cariotipo con 45 cromosomas, y una translocación, o bien que sea una mosaico trisómico/21 y translocación 13/21, o bien normal/ translocación 13/21, pero afectando las células portadoras de la translocación a las gónadas.

Esta mujer, puede dar lugar, como representamos en la figura ⁶⁵ a los siguientes tipos de gametos: Disesómico translocado, trisómico regular, Monesómico translocado, Monesómico normal, trisómico 21 y haplo 21, darán lugar al ser fecundados por un gameto normal a los siguientes individuos: Mongólico translocado, Mongólico regular, Normal translocado, Normal, Tetrasómico 21 y Monesómico 21, si admitimos que estos dos últimos casos no son viables, observamos que sigue conservándose la misma proporción encontrada entre los hijos nacidos de madres afectadas de una trisomía regular, normales y patológicos en idéntica proporción (112, 113, 158, 225, 230, 316, 331, 333, 362, 369, 230, 75).

De lo expuesto hasta aquí podemos deducir que si demostramos que un enfermo Mongólico ha nacido de una madre joven portadora de una translocación del tipo 13/21 o bien 21/22, tiene un tercio de probabili-

dades de que nazca un segundo mongólico (53, 152, 309).

Si es una translocación 21/21 o un isocromosoma la presentación de un nuevo hijo afectado es la norma. De aquí la importancia que un estudio citogenético realizado a los padres es la forma más exhaustiva posible tratando de descubrir en ellos estas anomalías.

En cuanto a la repetición de un hijo mongólico en una madre sana fenotípicamente y en la cual no se puede demostrar la existencia de un mosaico cromosómico normal/trisómico 21, Carter, (53), estudiando una larga serie de familias, da una larga serie de posibilidades: 1ª). Cuando la madre ha tenido el primer mongólico antes de los 25 años de edad, tiene 50 veces más probabilidades que las que tendría al azar. Este aumento tan considerable del riesgo se debe a la mayor frecuencia o posibilidad de que sea debido a una forma de translocación.

2ª.- que en las madres de edad comprendida entre 25 y 30 años el riesgo es 5 veces mayor.

3ª.- que en las de edad superior a los 35 años no hay aumento del riesgo que normalmente tendrían.

SINDROME DE SMITH-PATAU O TRISOMIA 13-15 (D₁)

En el año 1,960, Patau (291) y Smith (349), describieron un cuadro de plimalformaciones clinicamente similares, estudiando una serie de enfermos multimalformados, es perando encontrar alguna otra animalia en los autosomas en estos estadios patologicos.

En uno de ellos, una niña de raza caucasiana, nacida de padres jóvenes y sin antecedentes dignos de consideracion, realizaron un estudio Cíyogenetico que les condujo a demostrar la existencia de un sariotipo con 47 cromosomas y con 7 en lugar de los seis normales en el grupo 13-15 de la clasificacion de Denver o grupo D de la nomenclatura de estos autores.

Los autores no pueden decir cual de los tres pares del grupo es el afectado. Therman (368), poco despues propone denominar a este síndrome Trisomia D_1 , basandose en que el termino de Trisomia 13-15 indica mas bien que se trata de una trisomia para cualquiera de los cromosomas del grupo, mientras que la similitud del cuadro clinico, que presenta estos enfermos parece mas bien hablar en el sentido de que se refier e a uno de ellos y siempre al mismo par. Ellos apoyandose en la presencia de satelites, en el cromosoma s supernumerario, llegan a la conclusion de que es somejante al mayor de este grupo, es decir, al par 13.

Probablemente el Síndrome fue descrito po primera vez en 1882 por Kuncrat (207), bajo el Síndrome de Arrinencefalia, que presentaba las siguientes malformaciones: Paladar ojival, Paladar hendido, Microftalmia, y fallo del desarrollo de los hemisferios cerebrales, con ausencia del lóbulo el y tractos olfatorios, asi como fallos en el desarrollo de la cisura interhemisferica. Iakolev (411), estudiando 10 enfermos con Arrinencefalia de los cuales, cinco probablemente fuesen ejemplos de Trisomia D_1 , explica las alteraciones cerebrales por fallo de la ~~av~~arginacion de los Lobulos olfatorios y dentencion de la elaboracion del Proencéfalo. Posteriormente, en 1.943, Feichticher (89), hay incluido probablemente bajo la denominacion del tipo Rostteckiensis a algunos enfermos de Trisomia D.

Las malformaciones que definen el Síndrome, afectando al Sistema Nervioso, orejas, ojos, craneo, cara, piel, manos y pies, corazón, riñón, abdomen y genitales esta expresados en el cuadro siguiente, tomado de Smith (349).

Craneo	Microcefalia Colobomas Orejas malformadas y mal implantadas Labio leporino. Hemangiomas
Manos	Polidactilia Surco horizontal Uñas convexas Flexion de las dedos y de las manos
Pies	Polidactilia Retroflexion del pulgar Talon prominente
Torax	Defectos cardiacos
Abdomen	Hernia inguinal Bazos supernumerarios Vejiga grande Anomalias renales Anomalias uterinas Criptorquidia Malformaciones del escroto
Sistema Nervioso.	Crisis de Apnea Hipertonía muscular Ausencia de los Trigonos olfatorios Fusión de los lobulos frontales Retraso mental aparente

Hay descritos 20 pacientes afectados de esta Trisomia, de ellos solamente dos han sobrevivido mas de un año, habiendo fallecido la mayoría, bien de insuficiencia cardiaca o a causa de una inflamacion pulmonar aguda (10, 48, 57, 86, 149, 203, 235, 248, 249, 208, 323, 332, 339, 341, 343, 378, 399, 349).

El enfermo cuyo cariotipo esta representado en las figuras , es el segundo hijo de un matrimonio que niega antecedentes patologicos, así co-

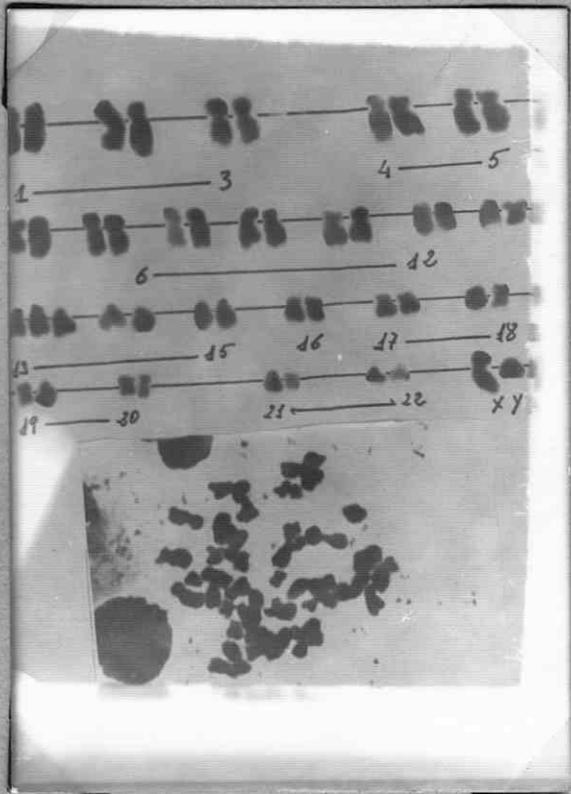


Fig 66

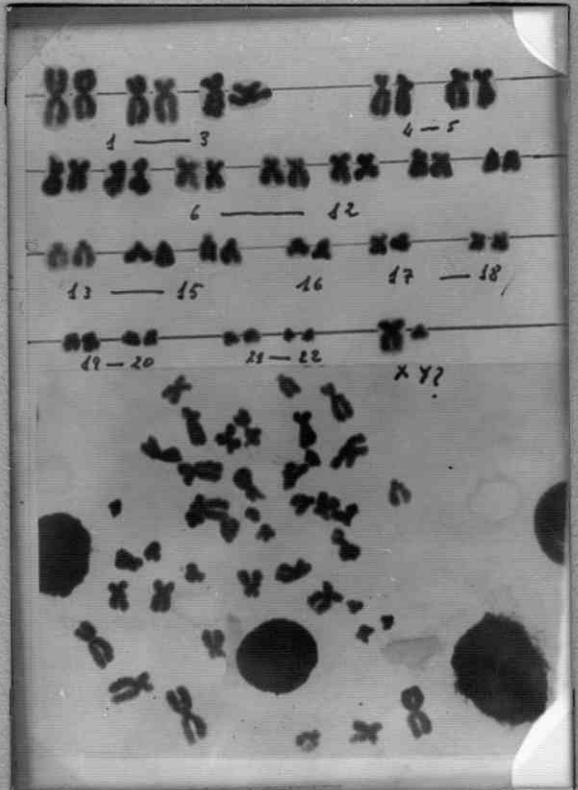


Fig 67



Fig 68



Fig 69

no presentacion de algun individuo anormal en las dos ultimas generaciones. Los padres tenian, respectivamente, en el momento del nacimiento del niño, 32 y 30 años respectivamente. El motivo de la consulta fue un evidente retraso mental que presentaba el enfermo. Nos fue enviado para su estudio Citogenetico por el Dr. Sacristan, teniendo entonces dos años y medios de edad. *Figs. 68 y 69.*

En Junio de 1.963, tuvimos ocasion de estudiar en nuestra Consulta un enfermo de dos años y medio de edad, decimo hijo de un matrimonio en el que no se encuentran antecedentes patologicos dignos de mencion y que no recuerdan la presentacion entre los familiares de las dos generaciones anteriores la aparicion de ningun individuo con anomalias constitucionales ni retraso mental. El motivo de consulta es la frecuente aparicion en el enfermo de bronquitis sin fiebre ni disnea con tos balnada de predominio nocturno, u sin que pueda encontrarse una relacion climatologica o estacional en la frecuencia de su presentacion. La historia del enfermo no arroja datos positivos. El embarazo fue normal, el parto a termino, de presentacion cefalica y algo rapido. No sabe la madre si hubo alguna anomlia de la placenta ni tampoco recuerda la cantidad de liquido amniotico.

Durante el periodo neonatal el niño estuvo bien. No necesitado practicas de reanimacion ni observaron la aparicion de crisis de cianosis, ni de convulsiones, tomo bien el pecho, mamando con fuerza desde el principio. Al cuarto dia de nacer le aparecio una ligera Ictericia que desaparecio cuatro dias despues. A los 12 meses de edad comenzo con las crisis de bronquitis potivo de la consulta y a los 18 tuvo Escarlatina.

El enfermo presenta un evidente retraso psico-motor, no se mantuvo sentado hasta los ocho meses, comenzo a andar a los 14, y actualmente solo es capaz de emitir algunos monosilabos, a pesar de que la función auditiva es normal. E

En la exploracion clinica encontramos en primer lugar conque el enfermo presenta una aparente asimetria de la cara, el lado izquierdo parece

estar más desarrollado que el derecho, sin embargo en la radiografía no se puede demostrar que esta asimetría afecte también a la parte ósea. No hay hipertelorismo ni epicanto. Las orejas son normales. El cabello de color castaño oscuro es normal. La fontanela mayor está abierta (2x2). El paladar es normal, así como los dientes. El cuello es normal.

La inspección torácica no descubre anomalías de ningún tipo. La auscultación pulmonar nos demuestra la existencia de roncus inspiratorios diseminados, así como estertores húmedos de pequeña burbuja en ambas bases pulmonares.

La percusión no demuestra aumento de la zona de matidez cardíaca, fijándose el borde superior del hígado en el 5º espacio intercostal derecho.

En la auscultación cardíaca se escucha un débil soplo sistólico en la región mesocárdica, más intenso a nivel del cuarto espacio intercostal izquierdo, sobre la línea esternal, con un desdoblamiento del segundo tono pulmonar.

En abdomen no se encuentra nada patológico, hígado y bazo no se palpan estando ambos testículos en las bolsas.

En los miembros superiores se aprecia una clinodactilia del 5º dedo.

En los inferiores no se palpa en ambas rodillas la rótula y ahí una sindactilia del 2º y tercer dedo del pie derecho.

El estudio radiográfico demuestra, en la imagen lateral del cráneo, hecha siete meses después de la historia clínica una abertura anormal de las suturas craneanas, así como una calota expresivamente fina.

En la radiografía anteroposterior de tórax se demuestra un dibujo hilar aumentado. En la imagen lateral se observa un pequeño aumento del ventrículo derecho.

El Electrocardiograma es normal, presentando el fono cardiograma el soplo que se oye a la auscultación más intenso en foco aórtico, con desdoblamiento del segundo tono en el cuarto espacio intercostal izquierdo.

El estudio Citogenético nos demuestra la existencia de dos clones celulares, uno con 46 cromosomas y cariotipo correspondiente a un varón normal.

y otro que presenta un numero aneuploide de cromosomas con 47 cromosomas con trisomia para el grupo 13-15. *Figs. 66 y 67.*

Este enfermo es muy similar al descubierto por Warkany y col. (401), difiriendo ambos enfermos notablemente con el fenotipo presentado por la Trisomia 13 tipica, asi como la constante presentacion en el mismo enfermo de todas las anomalias descritas e incluso la presencia de esas uni o bilateralmente en el mismo enfermo, nos hace pensar como ya defendio Townes que hay muy pocos casos descritos para poder determinar con exactitud el fenotipo correspondiente a la trisomia 13, o bien que hay algunos hechos desconocidos hasta ahora que influyen sobre la accion que sobre el fenotipo corporal ejerce el cromosoma supernumerario.

SINDROME DE EDWARDA O TRISOMIA 18 (E)

En las figuras 70 representamos el Cariotipo de una niña que acudio a nuestra consulta a los 7 dias de edad por presentar al nacer unas malformaciones en ambos miembros superiores.

Es la quinta hija de un matrimonio sano de 42 años de edad el padre y 41 años la madre en el momento del nacimiento de la niña.

De los cuatro hijos anteriores, el primero, un varon, murio a los dos años de edad, no saben de que, siendo segun dice la madre normal. Los otros tres, un niña de nueve años de edad, y dos varones de seis y cuatro años de edad son normales. La historia de la enferma es la siguiente: El embarazo fue normal, el parto a termino, espontaneo de presentacion cefalica. realizado en el domicilio de la paciente no fue atendido en el domicilio de la paciente por ningun facultativo ni matrona.

La niña nacio con sintomas de anoxia que no nos pueden precisar cuanto tiempo duraron.

Curante los eis primeros dias la niña presenta frecuentes crisis de cianosis, una ictericia no mas intensa que los hijos anteriores, que dura de tres a cuatro dias. Expulsa el meconio en las 24 primeras horas de la vida y se cae el cordón el cuarto dia. E

En la exploracion nos encontramos con una niña que en la cara presenta un hemangioma capilar que se extiende por la frente, nariz, llegando hasta el labio superior. Los ojos son normales. En torax y abdomen no se encuentra nada anormal.

Llama considerablemente la atencion la gran malformacion que afecta a ambos miembros superiores.

La mano derecha fuertemente flexionada y en pronacion sobre el antebrazo, muestra los dedos flexionados, el pulgar en constante oposicion y el indice por encima de el, superponiendose a su vez sobre el dedo medio.

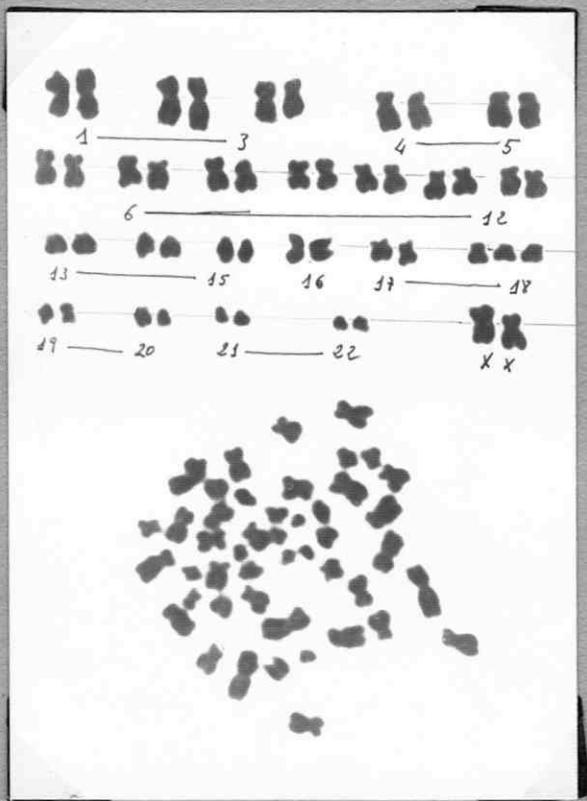


Fig 70

El antebrazo esta fuertemente flexionado sobre el brazo.

En los miembros inferiores hay un pie valgo en el lado derecho.

Las radiografias practicadas a ambos miembros de la niña, nos demuestran en los miembros superiores una agenesia del radio, asi como un primer metacarpiano muy corto en ambos lados, y una agenesia del perone en el miembro inferior derecho.

El cariotipo nos demuestra la presencia de una aneuploidia con 47 cromosomas y una trisomia real para el par 18.

El fenotipo en este caso difiere ligeramente de los casos descritos en la Literatura. Es comun con ellos el poco peso de la niña al nacer, 2,500 grs, a pesar de tratarse de un Recien nacido a termino, y la posicion de la mano, asi como el pie valgo, pero no es frecuente la existencia de hemangiomas en esta trisomia, ni se han descrito ningun caso de agenesia bilateral del radio, ni la agenesia unilateral del perone. (81,350,351, 292,63,352).

Las malformaciones que definen, o mejor dicho que son mas frecuentes en el cuadro son: occipital prominente, orejas bajas y malformadas, micro y retrognatia, labio leporino, pterigium coli, esternon corto, pelvis estrecha, con luxacion congenita de la cadera, muy frecuentemente hernias inguinales y diafragmaticas, flexion de los dedos con clinodactilia del 2º y 5º recubriendo al 3º y 4º, pie varo, sindactilia de los dedos del pie. Cardiopatias congenitas, malformaciones renales, debilidad mental, profunda hipotrofia, marcada hipotonia que puede transformarse en ligera hipertonia

En ambas trisomias, en contra de lo que ocurre en el Síndrome de Down, en el cual, excepto el retraso mental, se encuentran constantemente los sintomas clinicos que lo definen, ahy un grado de variabilidad en la presentacion de las anomalias tipicas; el estudio de algunos enfermos que presentan alguno de los signos tipicos del Síndrome han hecho descubrir la accion que la presencia de determinadas partes del cromosomas supernumerario ejerce

sobre el fenotipo; puede suceder que estas anomalías sean mas frecuentes de lo que suponemos e imposibles de descubrir por la tecnica de microscopia que hoy utilizamos y determinen la presencia de uno o varios genes en simple dosis, por duplicado, triplicado, lo cual explicaria las diferencias entre unos y otros enfermos (282,74,188,414,149,395,131,111,224,332,398, 293,46).

Es de notar tambien la mayor frecuencia conque los dos Sindrome se presentan unidos al sexo femenino, mas notable en la trisomia 18 que en la 13-15. En aquella, de 31 pacientes recogidos por Fergusson-Smith, 22, lo que hace un 71% eran hembras, y de 18 afectados por la Trisomia D₁, 11, (61%); no es posible explicar bien porque, no pudiendose rechazar la explicacion de un grado mayor de varones afectados que mueren durante la vida intrauterina (91).

Por el momento es imposible fijar con exactitud la verdadera incidencia presentada por estas Sindromes, los datos facilitados por el grupo de Wisconsin son de 0,23 por mil para la Trisomia 18 y de 0,45 por mil para la Trisomia D₁. Cifras mucho mas bajas que las encontradas para el Sindrome de Down, que pueden deberse, o bien porque la no-disyuncion sea mas frecuente para los cromosomas del grupo 21-22, o bien porque las malformaciones producidas por estas Trisomias sean incompatibles con la vida en un gran numero de casos (149,167,168).

Hay tambien una marcada influencia de la edad materna en la frecuencia de su presentacion, la edad media encontrada en ambos casos es de 30,8 años para la Trisomia D₁ y de 34,4 en la Trisomia 18.

El factor raza considerado al principio como condicionante del cuadro, hoy ya no se considera como tal.

OTRAS ANOMALIAS AUTOSOMICAS

Hasta ahora hemos expuestos los tres grandes Síndromes autosómicos, al bien en algunas ocasiones se ha descrito enfermos con diversas anomalías del Cariotipo acompañadas de manifestaciones más o menos severas en su fenotipo, no siempre constantes que hoy por hoy no se pueden clasificar de una manera cierta entre las anomalías autosómicas, y finalmente hay descritos síndromes en los que la anomalía cromosómica presente es todo lo contrario de lo que hasta ahora hemos venido exponiendo, es decir, casos en los que la anomalía consiste en una pérdida de material cromosómico, deleciones, y por tanto exponentes de una monosomía, que si bien es parcial no deja por ello de ser interesante.

Entre las primeras podemos incluir la trisomía 22 y las del grupo 6-12 y 16.

Trisomía 22.-

En 1.960, Hayward y Bever (166) describieron la presencia de un pequeño cromosoma acrocentrico que identifican como perteneciente al par 22, en un enfermo afectado de Síndrome de Sturge-Weber, posteriormente este enfermo ha sido estudiado por Dent (222) llegando a la conclusión de que poseía un cariotipo XXY , numerosos estudios no encontraron ninguna anomalía en enfermos con este síndrome, solamente Patau (294) aporta otro cariotipo anormal, en el que hay un pequeño fragmento translocado sobre un cromosoma

del grupo 13-15, llegando a la conclusión de que probablemente se encuentra en estos enfermos una duplicación parcial de uno de los cromosomas del par 22, que solo se haría visible cuando estuviese translocado sobre un cromosoma acrocentrico.

Otros autores como Turner (381), Dunn(79), Koulischer (196), Wiesele (52), Schmid (337) y Siebner (345) han descrito la existencia de un pequeño cromosoma acrocentrico en enfermos que presentaban diversas anomalías, sin que coincidieran de unos enfermos a otros, en todos los casos por ausencia de síntomas clínicos de Síndrome de Down o de Disgenesia gonadal se llegó a la conclusión de que se trataba de un cromosoma perteneciente al par 22.

Trisomías del Grupo 6-12 y 16.-

Es este el grupo más difícil de clasificar, y por tanto las anomalías hasta ahora descritas que presentan una gran disparidad de cuadros clínicos como cabía esperar, son difíciles de interpretar, puesto que, además, son muy pocos los enfermos encontrados; por otra parte, el clasificar estos cromosomas supernumerarios como autosomas hay que hacerlo a expensas de la presencia de un solo corpúsculo de Barr, que si bien es un dato muy valioso no puede ser tomado como definitivo.

Para nosotros el caso más interesante de los que se han descrito ha sido el de Butler (49), que describe

un Prematuro con una Agenesia pulmonar, estenosis Pílorica y megacolon congénito. El cromosoma supernumerario correspondía al par 6 o 7.

Nosotros hemos estudiado varios enfermos afectados de Estenosis Pílorica e de enfermedad de Hirsprung, 9 de los primeros y tres de los segundos, habiendo encontrado en todos ellos un cariotipo normal.

Anomalías posibles de este grupo han sido reportadas por El Alfi (84), Stadler (355), Bray (44), Turner (382).

Lewis (232) ha descrito un caso de trisemia 16 en una mujer de 59 años de edad, enana, hipogonádica y débil mental, anteriormente Jennigs y Turner (194) habían descrito una niña de 15 años con epicanthus, pterigium celi, paladar hendido y oligofrenia que junto a una monesemia 16 existía un cromosoma supernumerario de 1 grupo 6-12 en ambos casos existe la duda de que se trate de anomalías estructurales del cromosoma X más que del par 16.

Síndromes por Delección cromosómica.-

Como cabía esperar, la Genética Experimental nos ha enseñado que en todos los seres vivos las monesomías son peor toleradas que las polisemias, solo se han descrito tres casos de monesemias humanas, si bien las tres son deleciones de una parte de un cromosomas; El Síndrome de "cri du chat" de Lejeune (225), la delección del brazo corto de pa r

18 y el cromosoma Philadelphia, seguidamente nos ocuparemos de las dos primeras y en el capitulo siguiente de la tercera.

a).- Síndrome de "cri du chat".-

La anomalia descrita por Lejeune en 1.963 (223), consiste en una deleción de los brazos cortos del par 5. Esta anomalia se acompaña de un cuadro clinico peculiar que en síntesis consiste en : Microcefalia, hipertelorismo con epicantus, implantación baja de las orejas, micro u retrognatia, acompañado o no de malformaciones cardíacas y de los miembros.

Las alteraciones dermatoglicificas son tambien específicas consistiendo en: trirradio axial en posición t', pliegue palmar transverso y ausencia del trirradio correspondiente al 4º dedo; pero lo que domina el cuadro es un especial quejido espiratorio que recuerda el maullido de un gato y que da el nombre al Síndrome (40, 79, 140)

b).- Síndrome de Deleción del brazos corto del par 18.-

De Grauchy (141), ha descrito un enfermo con grave oligofrenia, microcefalia, implantación baja de la orejas hipertelorismo y malformaciones de mano y pies consistentes en implantación anormal del pulgar e incurvación del muñique y sindactilia del tercero y cuarto dedo del pie, en el que

uno de los cromosomas del par 18 estaba sustituido por un cromosoma telecentrico de longitud analogo al brazo largo del par 18, concluyendo que se trata de una delecion completa del brazo corto del par 18. El hallazgo ha sido confirmado por Lewis (232).

Bartholin

1913

1913

1913

CARDIOPATIAS Y CROMOSOMOPATIAS

La frecuencia con que las malformaciones cardiacas se encuentran ligadas a los Síndromes conocidos de Cromosomopatías que en varios casos, Trisemias 13-15 y 16 y Síndrome de Turner (Coartación de la aorta), les hacen aparecer como síntomas de primer orden, por su constancia, y en otros casos, Síndrome de Down, se encuentran diferentes malformaciones la viscera cardiaca con una frecuencia elevadísima, según Miller, el 50% de sus enfermos, nos hizo estudiar con bastante interés la posibilidad de hallar alguna relación entre una aberración cromosómica, como podía ser una trisomía de un cromosoma del grupo 19-20, encontrado por Böök u col. en un caso de comunicación interventricular de tipo familiar y con transmisión hereditaria de tipo dominante (339, 415).

Con este propósito hemos estudiado hasta el momento presente 20 enfermos seleccionados entre los pacientes que han acudido a nuestra clínica, rechazando a aquellos que la amnemesia familiar no estaba clara, o bien se podía demostrar que hubiese habido durante el embarazo infecciones de tipo gripal, hiperemesis y albuminuria, diabetes etc..., para excluir la posibilidad de malformaciones debidas a la acción del virus, medicaciones, radiaciones etc..., o simplemente de alteraciones psico-somaticas debidas a accidentes

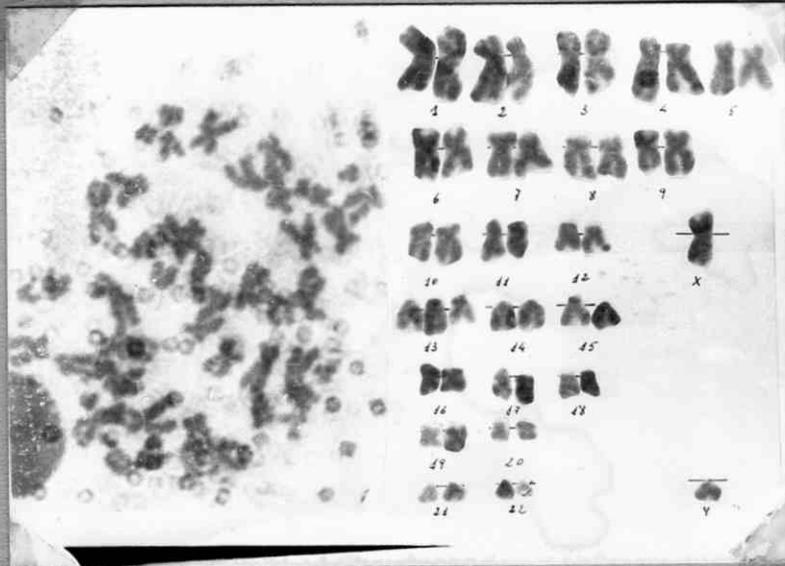


Fig 71

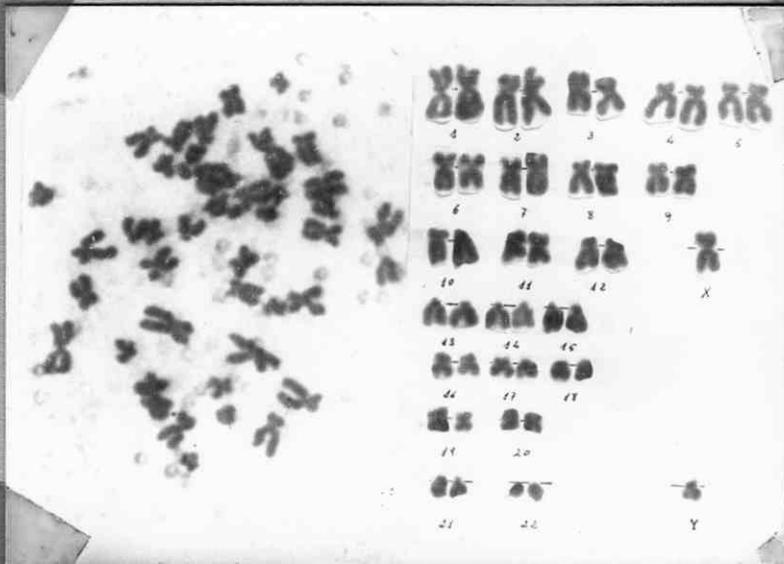


Fig 72

familiares de cualquier tipo.

Los vicios de malformacion cardiaca que presentaban nuestros enfermos son; 4 Tetralogias de Fallot, 10 comunicaciones interventriculares puras, de las cuales 4 presentaban hipertension pulmonar y seis cursaban sin ella y 5 Ductus arteriovenosos; de ellos 12 eran varones y 8 hembras.

En tres enfermos, dos varones afectos el uno de Tetralogia de Fallot y de una comunicacion interventricular el otro, y una niña que presentaba una Transposicion de los grandes vasos, pudimos encontrar una anomalia consistente en un mosaicismo normal/trisemico para un cromosoma del grupo D. *Figs 71 a 76*

Las historias de los enfermos son como siguen

19.- M. R.- Edad 2 años. Embarazo sin complicaciones. Primer hijo, siendo la edad de los padres en el momento del nacimiento de 32 años el padre y 29 la madre, Tienen un segundo hijo de sexo femenino, normal. No hay antecedentes familiares de Cardopatias ni de ningun tipo de malformaciones. El parte fue normal, asistido en Clinica.

20.- A. L.- # años de edad, Varon. Embarazo normal, parto a termino, asistido en Clinica con curso normal. No se encuentran antecedentes familiares de malformacio-



Fig 73

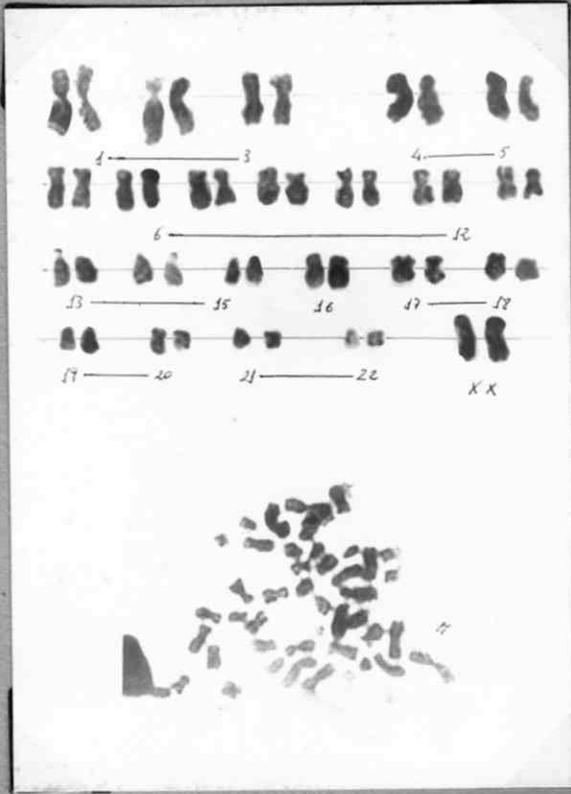


Fig 74



Fig 75



Fig 76

nes. 2º hijo. dos hermanos de seis y un año de edad normales. Al nacimiento del niño los padres tenían 29 y 26 años de edad respectivamente.

3º.- E. R.- Niña. Ingreso en nuestro servicio al momento de nacer por presentar una apnea prologada, de 20 minutos de duración, y cianosis intensa generalizada. Muere a las 4 horas, haciéndose el diagnóstico de Transposición de los grandes vasos en la necropsia. Los antecedentes familiares así como el embarazo y el parto no permiten hallar datos positivos. Es el primer hijo. La edad de los padres era de 26 y 22 años respectivamente.

Nos ha sido difícil clasificar correctamente estos cromosomas supernumerarios, pues no presentan unas características morfológicas uniformes, figuras , asemejando en el primer caso al par 14 y en los otros dos al 15.

No obstante creemos poder afirmar que se trata de cromosomas diferentes al implicado en la Trisemia 13-15 o Síndrome de Smith-Patau, por no poder de manifiesto en ninguno de estos enfermos las anomalías típicas del Síndrome, bien sea en los casos de presentación completa, o bien en aquellos más atenuados de mosaicismo, como los dos que hemos estudiado en el capítulo anterior, y en los que el retraso mental es evidente.

Aunque estamos muy lejos de suponer que las aberraciones cromosómicas sean una causa primordial en la

etiología de las cardiopatías congénitas, no podemos por menos que pensar, a la vista de estos tres casos, en los que la relación de causa a efecto nos parece evidente, llamar la atención sobre su posible papel etiológico junto a las otras causas citadas anteriormente.

Por otra parte el trabajo ya citado de Móók así como las observaciones detalladas en este capítulo nos hacen pensar que, probablemente, no sea un solo cromosoma portador de genes que en un determinado momento de la vida embrionaria influyen sobre el desarrollo del corazón, siendo una serie de genes alélicos que asientan sobre diferentes cromosomas (76), los que condicionan el desarrollo del corazón.

ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN LOS PROCESOS PROLIFERATIVOS

MALIGNOS.

Los descuidamientos de la Citogenética, sobre todo en los procesos proliferativos de las células hemato-poéticas, ha permitido, mejor dicho, ha hecho reconsiderar la opinión de von Hansemann y del mismo Bover (159, 160, 42), de la importancia etiológica, o bien en el mantenimiento de la proliferación celular, pueden tener las anomalías cromosómicas.

Debido a nuestra limitada experiencia sobre el tema, dos casos de leucosis, una mieloide crónica, y otra de células blásticas, estudiada en fase de remisión susiguiente a tratamiento con antimetabólicos y prednisona, no hacemos sino esbozar el tema, ressaltando algunos aspectos interesantes que la interpretación de los Cariotipos de las células tumorales ha originado.

Corresponde a Nowel y Hungeford (255, 273, 274), el merito de ser los primeros en demostrar la presencia de una anomalía cromosómica característica en una enfermedad expansiva. En 1.960 describen la presencia de una anomalía cromosómica en las células sanguíneas de dos hombres que padecían una Leucemia mieloide crónica, consistente en un pequeño cromosoma, producto de una deleción de los brazos largos de uno de los pequeños acrocentricos. El hallazgo fue confir-

mado por Baikie (13, 14, 15) y por ellos mismos (274),
recibiendo el nombre de Cromosoma Philadelphia o Ph₁,
segun las normas dadas por la Comision de Denver. *Fig. 77.*

Este descubrimiento plantea, de entrada,
dos cuestiones interesantes, la primera, si era especi-
fico de las celulas leucemicas, y la segunda, a que
par de cromosomas correspondia. La primera cuestion
fue rapidamente resuelta, al demostrarse que este cromo-
soma anormal solamente estaba presente en las celulas
hematicas de los enfermos, con la sola excepcion de los
fibroblastos procedentes de la piel y de las aponeuro-
sis, (16, 100), y que por otra parte, su frecuencia dis-
minuia en los momentos de remision de la enfermedad (100,
116, 375). El hecho de observacion frecuente de que e
se encuentra mas facilmente en la Medula ossea que en la
sange periferica, demuestra su casi exclusiva presencia
en las celulas mieleides, creyendo Tough y sus colabo-
radores que habra una celula primitiva comun entre los
mielecitos, eritroblastos y los megacariocitos, lo cual
explicaria su hallazgo en la sange periferica, pues
es bien sabido que en esta son las celulas monocitarias
las que proliferan en los cultivos "in vitro". (376).

La segunda cuestion ha sido resuelta por
Valentine (394) y Alter (5), que demostraron, efecti-
vamente, la disminucion y el aumento de las fosfatasas
alcalinas intracelulares en los leucocitos polinucleares

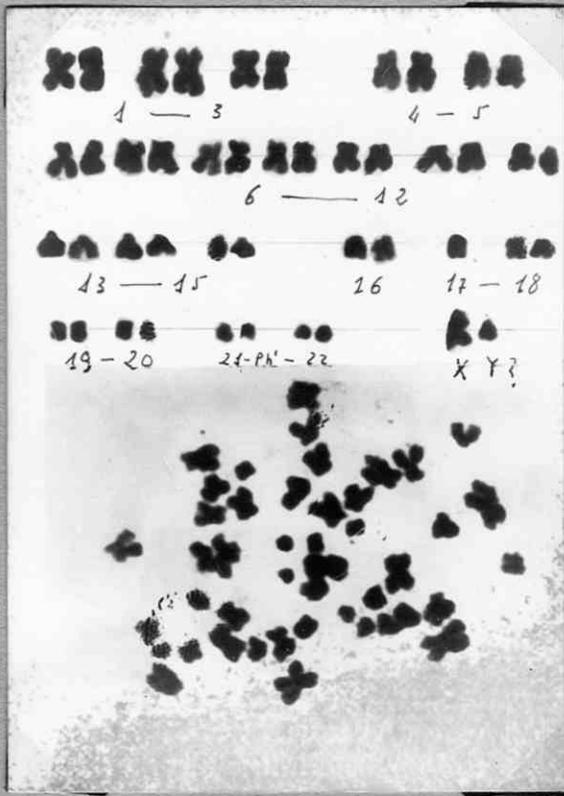


FIG 77

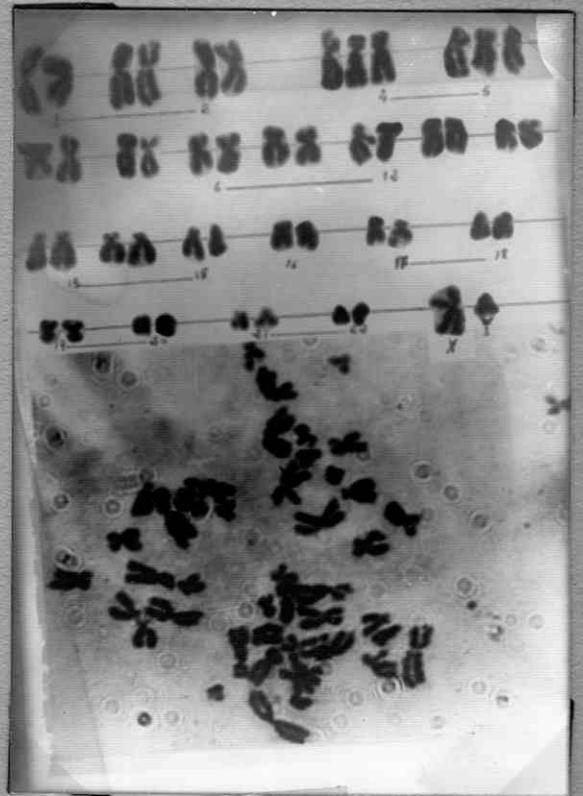


FIG 78

de los enfermos afectados de leucosis mieloide crónica y de Síndrome de Down.

En los restantes tipos de leucosis, si bien no se ha encontrado una variante común, para cada uno de ellos, si se ha podido demostrar la presencia, de una evolución particular, que conduce, a la aparición de una serie de anomalías cromosómicas predominantes con una evolución clonal, de forma, que daría lugar a la aparición de una célula tipo, Stem-linea (218, 219, 241), de los autores sajones, o lignee souche, de los franceses, la cual repitiéndose, daría lugar, dominando a las células normales y a otros varios tipos de células anormales a la supervivencia y propagación de la neoplasia.

En nuestro caso, un niño, pudimos demostrar en las células de la médula ósea un cariotipo de 48 cromosomas con doble trisomía para ambos pares del grupo B, además de una aneuploidía considerable, como se representa en el cuadro que sigue. *Fig. 78*

Nº cromosomas	45	46	47	48	49
Nº células	4	10	2	6	3

A la luz de nuestros conocimientos actuales es difícil saber el papel que desempeñan estas anomalías en la pato-fisiología de los procesos tumorales; la cues-

tion esta en establecer si son la causa etiologia funda-
mental, o bien, una consecuencia de esta. Probablemente,
su lesion inicial, siendo, como deciamos mas arriba, la
aberracion cromosomica, la responsable de su prolongacion
y persistencia sobre las celulas normales.

Sea cualquiera de las dos posibilidades, es
indudble su importancia clinico-diagnostica, que podria
conducirnos a una comprension mejor de este debatido y
actual problema.

PATOLOGIA DE LOS GROMOHOMAS SEXUALES

Glinicamente se ha prestado gran atencion a las malformaciones que afectan a los Organos genitales, algunas de las cuales, los Pseudohermafroditismos e Estados Intersexuales, son de antiguo conocidos, habiendose logrado senalar multiples posibilidades etieologicas; otras mas complejas clinicamente, son mas modernas en su descripcion, e mejor dicho, en su descripcion completa, como el Sindrome de Turner e el de Klinefelter, y finalmente se han logrado identificar, merced a los estudios Citogeneticos nuevas sindromas como el de las Triple-X.

Es dificil establecer una clasificacion sindromica de las gnosomopatas, primero porque las anomalias cromosomicas halladas corresponden a diversos tipos aun dentro de aquellos sindromas que presentan una uniformidad sintomatica facilmente reconocible, y segunda porque los mismos hallazgos citogeneticos se encuentran en enfermos tan dispares clinicamente como un Sindrome de Turner e un Pseudohermafroditismo femenino.

La primera aportacion realizada que permite establecer una correlacion entre algunos sindromas clinicos y una aberracion de los cromosomas sexuales viene representada por la identificacion por Barr y Barr en 1.955 (18, 19, 20, 21, 143, 253, 254, 255, 256) de la cromatina sexual en los nucleos celulares y su aplica-

ción inmediata a la clínica mediante un fácil test. Los autores apreciaron en los núcleos de las células somáticas muy diferenciadas de los núcleos de animales hembras la presencia constante de una masa de cromatina que se teñía más intensamente que el resto, situada en la proximidad de las membranas nucleares, de forma convexa y de unas tres micras de diámetro; este corpúsculo faltaba en los núcleos de los animales machos.

El origen de estas masa de cromatina es uno de los muchos problemas que aun no están convincentemente resueltos, no así su significación en la que está claramente de manifiesto que se encuentran tantas masa cromáticas en los núcleos de las células somáticas de un individuo como cromosomas X menos uno por sexo.

Moore y Carr (19, 20, 254), sugirieron que el corpúsculo que llevaba su nombre se originaba como otros cromocentros, a partir de cromosomas o regiones de cromosomas que presentaban la propiedad de la heteroplicosis, siendo los cromosomas X los que presentaban esta propiedad (144). Simultáneamente, Segal pensaba que este corpúsculo se derivaba de un par de autosomas que llevaban los genes determinantes de sexo masculino, pensando que el pequeño cromosoma Y es genéticamente inactivo en la determinación del sexo (335); posteriormente, trabajos de Welshens y Russel (406) y de Jacobs y Strong (134)

y Ford (193), en el ratón y en el hombre respectivamente, demostraron que la presencia de un cromosoma X es necesaria para el desarrollo de las gonadas y del fenotipo masculino.

La suposición de Barr y Carr, es confirmada por las observaciones de Klínger (193, que evidencian porciones eucromáticas y heterocromáticas en los cromosomas X de las células fetales, y que durante la mitosis estos cromosomas se aparecen como los autosomas. Estudios realizados en especies en las que la hembra es el individuo heterogamético, demostraron que un simple cromosoma X es capaz de condensarse heteroploidicamente (127, 353) y Ohno (251) demostró que solamente uno de los cromosomas X es fuertemente heteroploidico, confirmando la teoría de Barr, y demostrando, como se ha dicho mas arriba, que la presencia de un corpúsculo de Barr demuestra la existencia de dos cromosomas X; pero, al mismo tiempo presenta el problema del origen de este cromocentro, los trabajos de Ohno (250), Russel (326), Boutilier (334), Grumbach (145) y Lyon (236), parecen indicar que en las hembras encontramos un ejemplo de mosaicismos fisiológico, siendo solamente uno de los cromosomas X activo, y el otro inactivo; la elección entre los dos cromosomas X se haría en los primeros estudios

embriónarise aun antes de la aparición de la diferenciación gonadal, siendo el cromosoma funcionalmente activo el que se condensaría heteropínoticamente, y condicionaría la aparición del Corpúsculo de Barr.

Así mismo es interesante el estudio cuidadoso del tamaño y la forma del corpúsculo, puesto que, alteraciones cromosómicas como deleciones e isocromosomas para los brazos de un cromosoma X, condicionan la aparición de un corpúsculo algo menor, a consecuencia de la disminución de masa cromática que las alteraciones cromosómicas referidas condicionan.

En el hombre se puede estudiar así mismo la cromatina sexual en los leucocitos polinucleares neutrofiles, los cuales presentan unas pequeñas rebulaciones, (drumstick) semejantes a palillos de tambor en sus núcleos (70). Parece ser que la presencia de la cromatina sexual en los núcleos tan especiales de estas células originaría la existencia de las terminaciones en palillos de tambor en algunas de ellas. Su significación es análoga a la de la cromatina sexual, si bien el porcentaje de células que los presentan es ligeramente menor que las que presentan masas de Barr típicas.

La segunda fue el estudio del Cariotipo de estos enfermos iniciado por Ford en 1959 (109), con

la descripción de las anomalías correspondientes al Síndrome de Turner. No obstante ser el Cariotipo una exploración obligada en todo enfermo afecto de un estado intersexual o mejor, de una anomalía, bien anatómica o bien funcional de los órganos genitales, los complejos hallazgos realizados impiden una clasificación sistemática de los mismos; por otra parte, no debemos olvidar que ciertos estados como los mosaicos, difíciles de demostrar la mayor parte de las veces y anomalías morfológicas afectando a los cromosomas sexuales, indemostrables con nuestras actuales posibilidades técnicas, dificultan considerablemente los intentos clasificatorios, sin olvidar las dificultades de orden experimental con que tropezamos para explicar ciertos fenómenos fisiopatológicos, tales como el Síndrome de Turner en la varón, e incluso el desarrollo de gonadas que no corresponden total o parcialmente con el cariotipo presentado por el enfermo; por todo ello se prefiere una clasificación sindrómica atendiendo a dos aspectos fundamentales, la presencia de signos clínicos reveladores de una insuficiencia gonadal femenina o masculina y la conformación de los órganos genitales, tanto de las gonadas como de los genitales externos. En el primer caso, hablamos de Disgenesia gonadales y en el segundo de Pseudohermafroditismo o Hermafroditismo.

El termino Disgenesia gonadal en su mas amplio sentido comprende todos aquellos Sindromes masculinos o femeninos en los que primariamente hay una hipofuncion gonadal, expresion de una alteracion en el desarrollo anatomico o funcional tanto excretar como productor de las celulas germinales, de las gonadas (310).

DISGENESIA GONADAL FEMENINA

El Síndrome de la Disgenesia gonadal femenina, sobre el cual hay una copiosa bibliografía, sobre todo a partir de 1.969, en que Ford comunicó el hallazgo de un cariotipo aneuploide con 45 cromosomas en estas enfermas (109), y el de Barr y Carr (21), encierra una gran complejidad en su nomenclatura. Es sabido que en 1.930, Ullrich y Bonnevie (392), describen un Síndrome en el R.M., caracterizado por "pterygium coli", piel laxa, hipertelorismo, edemas duros, telangiectasias y simétricas en manos y pies y "cubitus valgus"; ocho años después Turner (380), diferencia entre síndrome caracterizado por "pterygium coli", "cubitus valgus", nanismo, amenorrea y retraso mental más o menos marcado, atribuyéndole a una hipofunción hipofisaria; Albright (2), dos años después, comprobaban la hipergonadotropinuria con excreción normal de 17 cetosteroides, demostración evidente de que se trata de una agenesia gonadal primaria con normalidad funcional hipofisaria; el cuadro se completaba con Agenesia ovarica, estando el ovario reducido a un estroma fibroso sin folículos de Graaf, e infantilismo genital, recibiendo el nombre de Síndrome de Turner-Albright. Numerosos autores, el mismo Albright (2), entre ellos, Kossenow

(205) etc....., pensaron que la semejanza clinica entre el "Status de Bonnevie-Ullrich" y el Sindrome de Turner-Allbright era demasiado constante para ser casual; Barr (22) demostro que las enfermas de ambos Sindromes se encontraban un sexo cromatico de tipo masculino, y hoy se admite que no son sino estadios diferentes, o mejor dicho, descripciones del mismo Sindrome hechas en diferentes momentos de la vida, el Nacimiento y la Pubertad. Pero con ello no se resuelve completamente el problema de la nomenclatura, ya que Hoffenberg (171), Greenblatt (147), Del Castillo (50), han demostrado en los ovarios de estas enfermas la presencia de folículos primitivos lo cual invalida la denominacion de Agenesia Ovarica, que debe ser sustituido por el de Disgenesia Gonadal. Pero con ello no acabamos de exponer los hechos, ya que han sido descritos algunos varones que presentaban "pterygium celi" y algunas anomalias genitales como hipospadias, cripterquidia uni o bilateral y disminucion del tamaño de los testiculos en la edad post-puberal, considerandolos como casos de Sindrome de Turner en el varon; este diagnostico, si bien tiene algo de artificioso es admitido casi por todos, atribuyendolo Fergusson-Smith a anomalias morfológicas en el cromosoma Y (12, 26, 77, 92, 189, 129, 190, 314, 315, 354, 357.).

Por otra parte, ya lo hemos expuesto antes, los diferentes hallazgos citogenéticos encontrados en estas enfermedades no contribuyen a esclarecer el problema, lo cual induce a Polani (310) a hablar de Síndrome de Turner en la hembra o en el varón y de Disgenesia Gonadal, según los síntomas clínicos que presenta el enfermo, concediendo dentro de estos, gran importancia a la existencia o no de coartación aórtica, muy frecuente en el Síndrome de Turner, y rara o inexistente en la Disgenesia Gonadal.

Los estudios citogenéticos permitieron demostrar la existencia de un cariotipo con 45 cromosomas, de ellos un solo cromosoma X en estas enfermas (109), posteriormente se han añadido numerosos hallazgos que complican extraordinariamente la sistematización de estos enfermos, y simultáneamente presenta numerosas e interesantes cuestiones sobre el papel de los cromosomas sexuales en la determinación del sexo que aun están sin resolver.

Siguiendo a Turpin y Lejeune (387), podemos clasificar estas anomalías de la siguiente forma:

1ª Forma sin mosaïcismo.-

Entre ellas podemos encontrar dos puntos distintos siguiendo un criterio cromatiniano: a) Formas con patrón masculino y b) Formas con patrón femenino.

En las primeras se incluyen los tipos XO, o Sin-

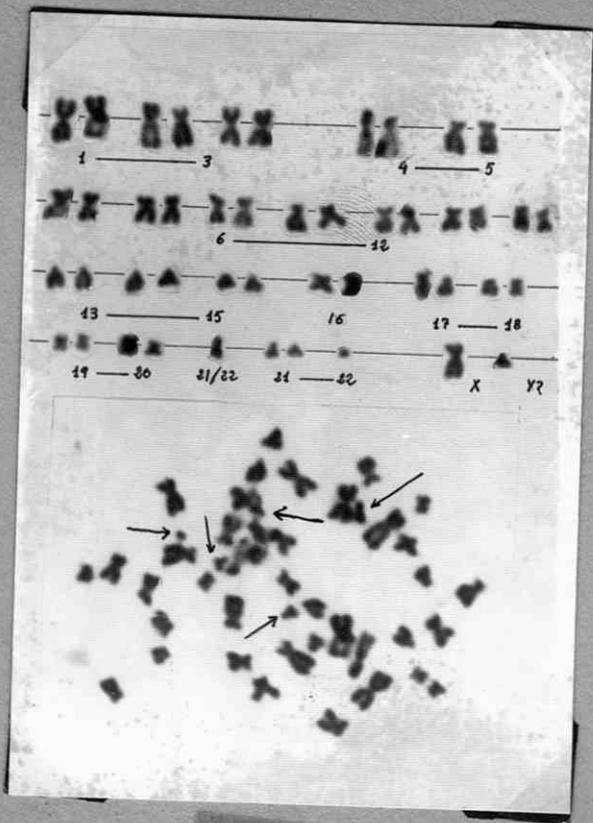


Fig 79

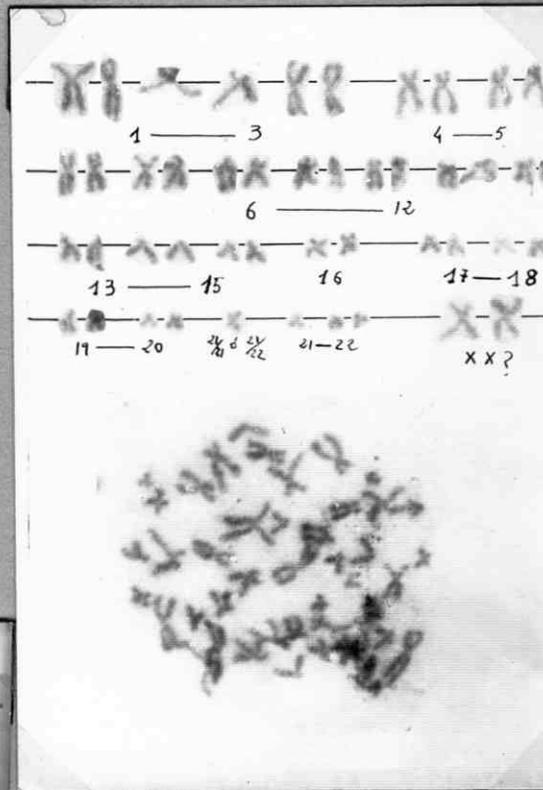


Fig 80

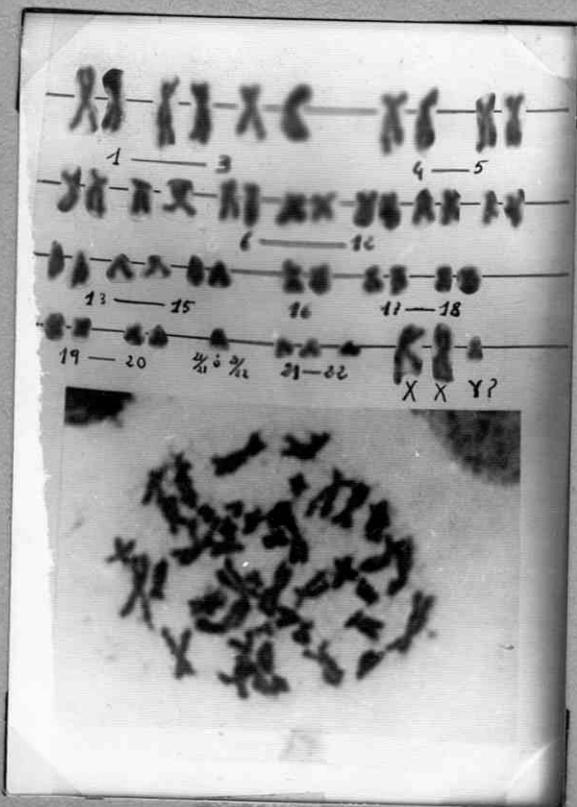


Fig 81

drome clasico de Ford, y aquellos varones XY con síncomatología superponible.

En el segundo aquellos casos con cariotipo XX (11, 71, 121, 125, 185, 263, 305), encontrado en casos aislados o familiares, incluyéndose tambien en estos cariotipos los casos excepcionales de Disgenesia goná dal pura (200, 262, 267, 324, 356,).

22.- Formas con mosaicismo.-

Entre ellas se han descrito las siguientes variedades: XO/XX (110, 122, 329, 233), XO/XY/XXX (186, 231, 370), XO/XXY, y XO/XY (186, 205), y una observacion mas rara en la que el cariotipo de la enferma era XO/XX/XXY (117).

Dentro de este grupo podemos incluir nuestra observacion numero 56, en la que pudimos descubrir que junto a una trisomia 21 por tran slocacion entre pequeños acrocentricos del grupo 21/22 o bien por un isocromosoma para el par 21, presentaba un triple mosaicismo sexual, con celulas Xy/XX/XXY. *Figs. 79, 80, 81*

Se trataba de una enferma de 7 dias de edad cuando vino a nosotros, primer hijo de un matrimonio joven, 27 y 26 años respectivamente, no consanguineos, enviada por el Me ico de cabecera a fin de hacer un diag-

nostico diferencial entre Mixema y un Síndrome de Down. La enferma presentaba epicanthus, macroglosia, nariz hundida y un edema duro, que a esta edad había ya empezado a reabsorberse, simétrico en manos y pies, más intenso en los miembros superiores, con hipotenia muscular, no presentaba malformaciones visibles en los genitales externos. Su cromatina sexual era de tipo femenino, posteriormente han sido requeridos varias veces sus familiares para completar el estudio, negándose a ello.

El origen de este triple mosaicismo es difícil de explicar pero posible, bien a partir de un embrión XY o XKY; en ambos casos las alteraciones mitóticas se producirían después de la primera división celular; en el primero se produciría una célula OY en la segunda división mitótica embrionaria, y una célula XY en la tercera, ambas no viables; en la segunda posibilidad se produciría la pérdida de un cromosoma Y en una célula y de un X en otra en el curso de la diakinesis de la tercera división mitótica como se aprecia en las figuras .

DISGENESIA GONADAL MASCULINA

En 1.937, Klinefelter, Reindestein y Albright (197), describieron un Síndrome que comienza en la pubertad y que se caracteriza principalmente los siguientes síntomas; testículos pequeños, ginecomastia, ausencia de vello, pene pequeño, con gonadotropinuria elevada y disminución de los 17 cetosteroides, déficit mental mas o menos intenso acompañado a veces de psicopatías, esquizoide, paranoide, maniaco-depresiva, e incluso epilepsia (93, 114, 288, 416); el estudio anatomopatológico de las gonadas reveló aspermatogenesis, con hialinosis y esclerosis tubular e hipertrofia de las células intersticiales de Leydig, con ausencia de células de Sertoli, no disminuye la actividad sexual de estos sujetos, e incluso esta en discusión la posibilidad de que algunos de estos enfermos sea fertil, si bien, como veremos después, no se pueda descartar totalmente la posibilidad de un mosaicismo (93, 201, 335).

La Disgenesia gonadal masculina, a diferencia de la femenina es difícil de diagnosticar antes de la pubertad, ya que incluso la biopsia testicular, no suministra datos decisivos hasta esa edad, anteriormente pueden encontrarse ausencia de células de Sertoli y qui-

hiperplasia de las células de Leydig, pero no son signos que permiten el diagnóstico preciso (93, 210).

Clinicamente, y gracias a los estudios citogenéticos se han podido encontrar algunos síntomas que hagan pensar en el Síndrome de Klinefelter, si bien pertenecen más bien a observaciones aisladas que no pueden generalizarse; entre ellos podemos citar:

- a) Retraso en el crecimiento ponderal y estatural, con retraso de la maduración ósea (3).
- b) Asociación con cardiopatías congénitas (132, 210).
- c) Anomalías del pene y del testículo, tales como criptorquidia e hipospadias, si bien estas anomalías son consideradas con mejor criterio como síntomas de intersexualidad, por otra parte, se ha comprobado, que estas anomalías no son más frecuentes en el m.n., que en el adulto (36, 72, 201, 226, 317).

Al igual que en la Disgenesia gonadal femenina el estudio de la cromatina sexual, con el hallazgo de que estos enfermos presentaban un patrón cromatinico femenino, hizo pensar que se trataba de una inversión sexual en el varón (43, 95, 269, 308). Los primeros estudios citogenéticos parecieron confirmar esta suposición, al encontrar Ford en la médula ósea de un enfermo, un cariotipo con 46 cromosomas y XX (110), poco después

Jacobs y col. (187) comunicaban el hallazgo en otro enfermo de un cariotipo con 47 cromosomas y una fórmula sexual posible XXY, y que fue posteriormente confirmado por el mismo Ford (106).

La Citogenética ha permitido demostrar varios tipos nosológicos englobados bajo la denominación de Síndrome de Klinefelter, por a cada una de las variaciones cromosómicas descritas corresponden a menudo varios fenotipos distintos. Las mejor conocidas son:

1º.- La variedad clásica más frecuente, esca aquellos que presenta un cariotipo con 47 cromosomas y una fórmula sexual XXY (30, 163, 220, 228, 242, 227, 243, 266, 271, 329,)

Su origen es también una no-disyunción en el curso de la gametogénesis, pudiéndose ser el resultado de la fecundación de un óvulo XX por un espermio Y, o bien a partir de un óvulo X, fecundado por un espermio XY, o un óvulo O con un espermatozoide XXY (43, 95, 187, 311, 312, 329).)

Sea cualquiera de estas posibilidades dan como resultado un fenotipo que en la mayor parte de los casos corresponde con la descripción clásica de Klinefelter antes expuesta. Su frecuencia, si bien no se tiene tanta experiencia como con el Mongolismo varía de unas estadísticas a otras, según se halla tomado la población

total, o se halla realizado entre R.N., entre varones azoospermicos, o entre la poblacion noseccional, en el primer caso, la frecuencia encontrada es aproximadamente la misma 2.06 por mil (29, 256), mientras que en los segundos es de 10.8% (114) y en la tercera aproximadamente el 9.71 por mil (25, 96, 363), los autores tanto en estas encuestas como en la efectuada en el periodo de R.N., incluyen todos los enfermos cromatin positivos sin diferencia si son uni. bi, o tricorpusculares, sin que se hay confirmado aun por el estudio del cariotipo. La consecuencia mas evidente de la comparacion de estas estadisticas es que los sujetos aneuploidicos de sexo masculino son mas frecuentes entre los debiles mentales y por otra parte, que la mortalidad de estos sujetos son practicamente las mismas que la de la poblacion normal.

Sus condiciones de aparicion son, como en todas las cromosomopatias, un tanto oscuras, parece ser que hay una evidente relacion entre la edad de la madre (97, 227) y los embarazos multiples (172, 173, 272, 360), asi como la asociacion en el Sindrome de Down, encontrandose las dos anomalias en diferentes miembros de la misma familia (27, 363, 410) o bien ambas en el mismo enfermo, incluso en gemelos univitelinos (105, 133, 180, 200, 211, 246, 388). Se invocan, para explicar este hecho razones

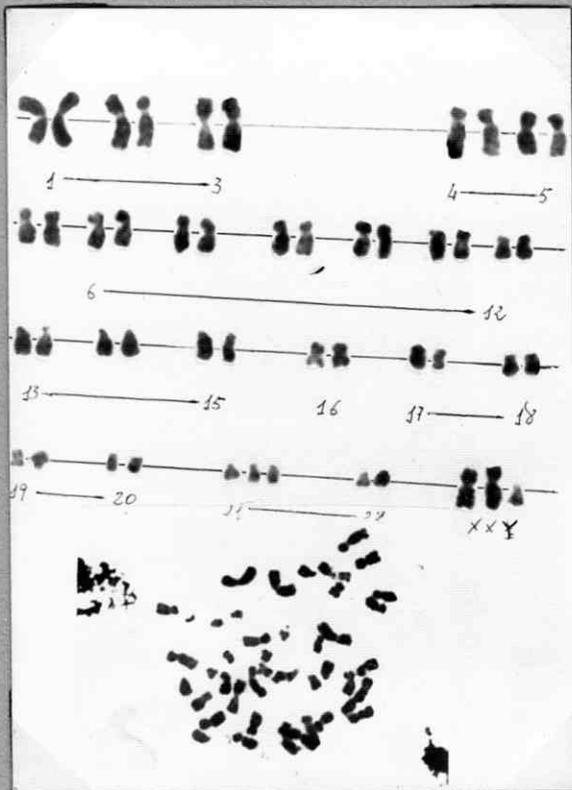


Fig 82

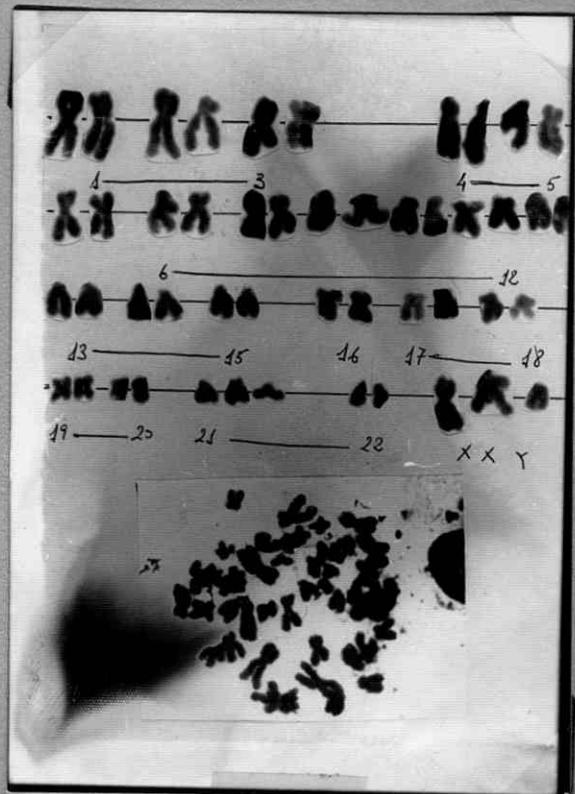


Fig 83

de vecindad en la producción de ambas anomalías; su frecuencia, muy parecida, la edad de la madre, elevada en las dos (233) e incluso la disminución de I.S.M. (251, 389); y las translocaciones afectando, o bien a los portadores de la anomalía, o bien a los padres o parientes colaterales. (259).

Nosotros hemos tenido ocasión de estudiar dos enfermos, ambos procedentes de una Institución para débiles mentales de 12 y 10 años de edad respectivamente, en los cuales encontramos cariotipos con 48 cromosomas, trisomía 21 y XXY, los padres, jóvenes ambos eran fenotípicamente normales, así como una hija más joven que tenían a pesar de nuestros requerimientos se han negado repetidas veces al estudio cromosómico. *Figs. 82 y 83*

Fenotípicamente estos enfermos se caracterizaban por presentar una talla grande, facciones burdas, hipertelerismo, criptorquidia, y una anestesia térmica y dolorosa intensa. Los familiares niegan cualquier antecedente digno de interés.

A falta de los cariotipos paternos y de la hermana sana, y excluyendo el valor que pudiera tener la edad de la madre, nosotros pensamos que puede ser posible la existencia de alguna translocación materna o paterna, incluso entre dos cromosomas del grupo 6-12-X, o bien la existencia de un gene que influyendo sobre la mi-

tesis condicione esta doble no-disyuncion.

29.- Formas en mosaico.-

Se han descrito numerosas variedades, siendo las mas conocidas, el tipo XY/XXY (51, 61, 202, 329). Nosotros hemos tenido ocasion de estudiar un niño de 8 años de edad, que vino a nuestra clinica por padecer una pneumonia, y en cuya exploracion se encontro unatalla ligeramente superior a la normal, asi como una piel laxa, y una criptorquidia menolateral derecha, el testiculo se palpaba en el orificio interno del conducto inguinal. El estudio cromatico revelo la presencia de corpusculos de Barr en la mucosa bucal en una proporcion del 50%, y de drumstick en los leucocitos de un 55%. El cariotipo estudiado en ^{Medula} ossea nos permitio encontrar entre 36 células estudiadas, 23 con 47 cromosomas, 12 con 46 y una con 45, de la 23 células con 47 cromosomas, 20 poseian un complemento cromosomico autosomico normal y los cromosomas sexuales eran XXY, las tres restantes presentaban dos de ellas un cromosoma suplementario en el grupo 6-12, diferente del X, y la otra en el grupo 16-18; entre las células a 46 cromosomas encontramos 11 con un cariotipo normal, y las tres restantes una monosemia del par 21 con genosomas XXY, el cromosoma 21 que faltaba fue encontra-

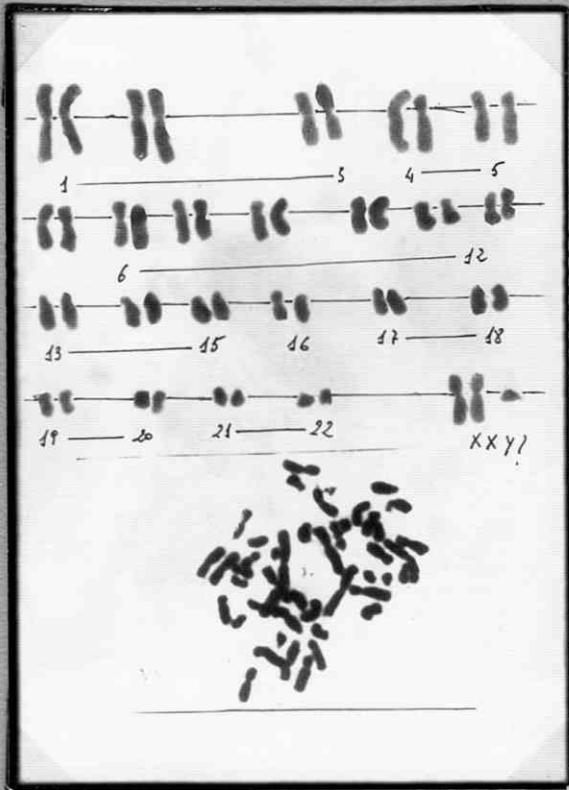


Fig 84

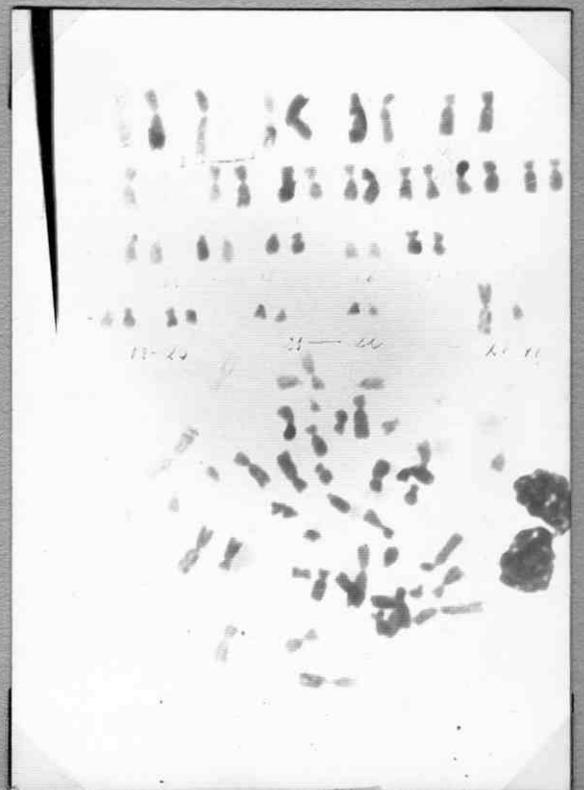


Fig 85

de posteriormete fuera del campo microscopico; dedujamos por tanto que se trataba de un mosaico XXY/XXY , producido a partir de un huevo XXY por perdida de un cromosoma X en el curso de la primera division mitotica como propuso Ford, o bien a partir de un huevo XY por una no-disyugacion en el curso de la segunda division mitotica del embrión.

Nuestro enferma presentaba un coeficiente intelectual normal, lo cual esta de acuerdo con la observacion de Baikie (17), que encontro un muchacho con una inteligencia superior a la media y que era XY/XXY ; por otra parte estos enfermos pueden ser fertiles (62). No obstante, lo normal es que su fenotipo se diferencie poco del sindrome clasico de Klinefelter. *Figs. 84 y 85*

Otras variedades que se han encontrado, como podia esperarse, segun veremos despues, son mosaicos complejos del tipo $XXXX/XXXXY$ (6, 164, 239), $XXXX/XXXXX/XXXXXY$, (176) y $XY/XXXY$ (24)

Igualmente se han encontrado mosaicos del tipo XO/XI , XX/XY , y XO/XXY y XX/XXY , que, por las caracteristicas fenotipicas de los individuos portadores consideramos mejor ocuparnos de ellos mas lejos al hablar de los estadios intersexuales (33, 59, 60, 117, 185, 390).

32.- Formas complejas.-

Podemos dividirles en dos grupos: a) nXY , y

132

b) YY.

a).- Los cariotipos de este grupo son los siguientes XXXY, XXXXY, estos enfermos siguen bastante bien el fenotipo clasico de Klinefelter, si bien en ocasiones ma frecuentemente en el tipo XXXXY, posee sintomas propios, entre ellos la microcefalia, hipertelorismo y orejas bajas y mal implantadas, asi como una marcada hipotonia y gran retraso mental. La biopsia testicular reve, la ausencia total de celulas de Sertoli y de Leydig (23, 95, 125, 334).

b).- Estos enfermos pueden corresponder a los tipos XYY, XXYY, XXXYY, casi todos los enfermos descritos en estos cariotipos presentan pequenas variantes del Sindrome clasico de Klinefelter, salvo en el primer caso en el que el unico individuo hasta ahora descrito se sea una inteligencia normal, fenotipo normal, y era fertil; los otros dos tipos demuestran que la presencia de un cromosoma Y en exceso es incapaz de contrarrestar los efectos letales de dos cromosomas X (87, 266, 330, 391).

ESTADIOS INTERSEXUALES

Bajo este epigrafe se incluyen aquellos individuos en los que la determinación del sexo es difícil por no presentar caracteres sexuales, o mas aun organos genitales externos con caracteres de uno y otro sexo, e inclusive gonadas mal definidas; comprenden dos tipos de enfermos, los hermafroditas, individuos que poseen simultaneamente gonadas masculinas y femeninas, bien sea una a cada lado, o bien reunidas en un organo denominado "ovotestes", debemos hacer hincapie en este momento que el verdadero hermafrodita no existe en la especie Humana, ya que la textura histologica de los organos genitales de estos enfermos es anormal, y no presentan gametogenesis, y pseudhermafroditas, individuos en los que el desarrollo de los organos genitales externos esta en contradicción con la gonada que poseen, pueden por tanto ser masculinos o femeninos segun posean testiculo u ovario.

HERMAFRODITAS.-

Los estudios anatomicos han comprobado que la gonda de estos enfermos corresponden a cuatro tipos aférentes: a) Ovotestes en un lado y ovario en el otro, b) Ovotestes y testiculo, c) Ovotestes u ovario y testiculo.

le en ambos lados y de hermafroditismo alternante, es decir, ovario en un lado y testículo en el otro.

Histológicamente las gonadas están formadas por órganos rudimentarios, faltando las células de Leydig en los testículos y los folículos en los ovarios, o bien, por Ovotestes.

La caústica recogida no es muy amplia hasta el momento y de forma general podemos decir que los estudios cromosómicos no son decisivos en estos enfermos por los numerosos mosaicos encontrados (19, 143), y que la información suministrada por la Citogenética dista mucho de ser decisiva precisamente por su brevedad; entre los tipos en mosaico se han descrito los siguientes cariotipos XO/XY, XX/XY, XX/XXY, XX/XXX, y algunos casos de triple mosaicismo del tipo XX/XXY/XXXY. Los hermafroditas sin mosaico han correspondido siempre a los cariotipos XX y XY (85, 99, 124, 170, 174, 390, 403).

Las conclusiones a que llegan los diferentes autores en cuanto al origen de estas malformaciones son diversas y podemos reunirlos en tres puntos: a) Hermafroditismo de origen genético, b) Hermafroditismo por doble fecundación o fusión de dos cigotos y c) hermafroditismo por no-disyunción mitótica.

PSEUDOHERMAFRDITAS.-

Este término ha sido empleado con gran fre-

cuencia de una forma sinónima a la anterior, limitándose hoy a aquellos individuos que poseen una sola gonada.

Ambos Pseudohermafroditas, masculinos y femeninos han sido objeto de nuestros estudios, si bien estamos aun lejos de poder llegar a conclusiones definitivas.

La mayor parte de los Pseudohermafroditas masculinos tiene un cariotipo normal XY. En otras hemostaciones ocacion de estudiar seis formas leves de Pseudohermafroditismo, seis hipospacias, cuyo cariotipo no demuestre la existencia de anomalía alguna, todos ellos poseían 46 cromosomas con gonosomas XY (4, 35, 66, 221,).

Mencion a parte merece el Síndrome de Morris o Síndrome de Feminización testicular (S.F.T.) (261). Las familias afectadas por este Síndrome se caracterizan por el predominio de las hembras en la descendencia, alguna de las cuales son estériles, pero si aplicamos los métodos citogenéticos en la determinación de sexo de cada individuo veremos que la relación entre individuos portadores de cariotipos XY y XX es aproximadamente la normal.

Estos enfermos se caracterizan por tanto, por desarrollar un fenotipo femenino, con escaso vello pubiano y axilar, órganos genitales secundarios poco desarro-

llados. Los genitales externos son siempre de tipo femenino con una vagina mas o menos desarrollada, que puede ser ciega o bien terminada en un utero rudimentario. Las gonadas, no obstante, son siempre masculinas, y pueden estar localizadas en la cavidad abdominal o bien fuera de ella, ya sea en el fondo de saco herniario, cuando presentan hernia inguinal uni o bilateral o alejados en los labios mayores.

Histologicamente se encuentra en ellas gran cantidad de celulas de Leydig, las celulas de Sertoli son escasas y si bien se encuentra tejido tubular, la espermatogenesis es nula y por tanto estos enfermos son estriles.

Los estudios bioquimicos demuestran que desde el punto de vista hormonal, las gonadas de estos enfermos excretan androgenos y estrogenos en cantidades normales para las mujeres.

Estas gonadas nunca deben ser extirpadas antes de la pubertad, ya que son necesarias para completar el desarrollo del enfermo, pero, debido a la frecuencia con que son asiento de tumores malignos, en cuanto se sobrepasa la pubertad la mayor parte de los autores son partidarios de su extirpacion.

La explicacion bio-fisiologica de este fenomeno no esta bien esclarecida, suponiendose que se debe a un fallo de los mecanismo efectores de las hormonas sexuales (406).

Geneticamente se han encontrado dos tipos, uno con herencia ligada al sexo, y el otro de tipo autosomice dominante. En el primero las hembras de una familia determinada pueden ser de tres tipos: a) Individuos afectados y geneticamente XY, b), Hembras normales portadoras, y c) hembras no portadoras, mientras que los varones fenotipicos son completamente normales; en el segundo caso, herencia autosomica dominante, tanto los varones como las hembras estan afectados en igual numero, los varones serian los enfermos de la anomalia y las hijas portadoras de ella (143, 306, 364).

El Pseudohermafroditismo femenino acompañado siempre de un cariotipo XX, presenta una variedad etiológica mas considerable, siguiendo a Grumbac podemos clasificarlos del modo siguiente (146, 409):

- Androgenicos
- Origen fetal. Hiperplasia lipoi- de Suprarrenal (Prader
- Origen materno
- Iatrogenico
- T. virilizantes
- De origen indeterminado

No androgenicos

Asociado a anomalias del tracto genito-urinario

En nuestra caustica hemos recogido cuatromiñas con clitoris hipertroficados, y una quinta de ocho años de edad que presentaba una imperforacion vaginal, en todas ellas hemos encontrado un cariotipo normal XX.

Los diferentes cariotipos y fenotipo correspondientes que hasta ahora hemos expuesto, plantean, de forma evidente, el papel que los cromosomas sexuales juegan en la determinacion del sexo.

La presencia en el cariotipo de un cromosoma Y determina la aparicion, o mejor el desarrollo del tejido testicular, como lo prueba la existencia del Síndrome de Turner con fenotipo femenino, los hermafroditas verdaderos e inclusive el Síndrome de Klinefelter, si bien en estos dos ultimos casos da lugar a un tejido patologico sin espermatogenesis, en la mayor parte de los casos. Por otra parte, la accion del gene o de los genes determinantes del sexo en el cromosoma Y es tan energica que neutraliza la presencia de uno o varios de los cromosomas X a exceso, si bien su accion inhibidora, al menos en la Especie Humana, en el caso de poliploidias completas no esta comprobada, ya que los casos raros observados con estas anomalias no suministran informacion suficiente.

Por otra parte el papel del cromosoma X dis-

ta mucho de estar esclarecida, dejando a parte, claro es-
ta, el importante papel que juega en la viabilidad del
individuo debido al gran número de genes que porta, en-
efecto, como ya hemos señalado antes, el individuo haplo-
X (Síndrome de Turner) es corriente, no así el cariotipo
OY, que teóricamente debía de ser tan frecuente como el
anterior no ha sido encontrado, si bien, como también he-
mos visto ya estos individuos presentan un fenotipo fe-
menino con un tejido ovarico reducido a un extremo; por
otra parte los individuos Triple-X son, a menudo ferti-
les, si bien presentan una marcada oligofrenia. De las
diferentes teorías propuestas para explicar el valor fun-
cional del cromosoma X en la determinación sexual, se
acepta como más probable la teoría de Lyon, de anulación
funcional de uno de los cromosomas X, el cual se condene-
saría heterocinéticamente a partir del octavo día de la
vida intrauterina para dar lugar al corpusculo de Barr,
y la inactivación de uno de los cromosomas, siendo por tan-
to la mujer normal un mosaico funcional X/X.

Esta teoría si bien explicaría la mayor par-
te de los hechos, bien sea por la hipótesis de un origen
anormal de la embriogénesis, bien por la inactivación
parcial del X, bien por la no viabilidad de las células
desprovistas de un X activo (Turner), o la supervivencia

de las células anormales con dos X inactivos como en las Triple-X. No obstante las desviaciones fenotípicas observadas en los hermafroditas e pseudohermafroditas no son comprensibles bajo ninguna de ellas, teniendo en cuenta que las gonadas llevan en sí mismas el factor de su desarrollo, condicionando el cariotipo celular la expresión de las hormonas primitivas que excitan el desarrollo de los tejidos müllerianos y wolffianos. Como antes hemos visto en los hermafroditas verdaderos se han encontrado mosaicismos XX/XY, e bien cariotipos XO/ y hasta XX incluso, y ante la imposibilidad de demostrar la existencia de un mosaico en estos enfermos Fergusson-Smith propone la posibilidad de una translocación durante la metafase meiótica entre el cromosoma X, concretamente el brazo corto y el brazo largo del cromosoma Y, interesando el o los genes determinantes de la masculinidad.

CONCLUSIONES

A través de los trabajos realizados para nuestro estudio, recopilados tanto por nuestra experiencia personal como de la Bibliografía consultada, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

Primera.-

No poseemos hoy día una técnica perfecta para el estudio del Cariotipo humano. En primer lugar debemos limitar el estudio a células ectodérmicas y precedentes siempre del mismo tejido celular, fibroblastos, obtenidos por biopsia dérmica, punción venosa, o en ciertos casos biopsias aponeuroticas.

Segunda.-

La clasificación morfológica de los diferentes pares cromosómicos encierra numerosas dificultades, sobre todo, la identificación de los cromosomas comprendidos en el grupo 6-12-X, si bien este último puede detectarse con cierta facilidad, por medio de la timidina marcada con tritio radiactivo.

Tercera.-

Los métodos de estudio microscópicos puestos hoy al alcance del investigador, solamente permiten el descubrimiento de anomalías morfológicas grossas, ta-

les como polisomias, monosomias, totales o parciales, cuando afectan a gran parte de un cromosoma, no permitiendo poner de manifiesto pequeñas deleciones, inversiones o translocaciones reciprocas, entre cromosomas homólogos o del mismo grupo, cuando esta comprendido el centromero en el segmento translocado.

Cuarta.-

El diagnóstico de los individuos en mosaico, muy importante, incluye para conocer la verdadera frecuencia de las cromosomopatías, sino también para explicar anomalías de tipo familiar, sobre todo la coincidencia de uno o varios tipos de cromosomopatías en el seno de una misma familia, no siempre es posible, debido a que, o bien el número de células anormales es extraordinariamente bajo necesiéndose para descubrirlo estudiar tal número de células que escapa a las posibilidades de este trabajo, o porque, al poder producirse la re-disyunción cromosómica en cualquier momento de la vida intrauterina, o mejor de la fase embrionaria de aquella, los órganos afectados resultan inaccesibles a los procedimientos de estudio sistemático.

Quinta.-

El valor diagnóstico de las anomalías cromosómicas es grande, podemos decir que definitivo en las ca-

ses de trisomias autosómicas, 21, 13 y 18, Síndromes de Down, Smith-Patau y Edwards respectivamente, así como en las Disgenesias gonadales, Síndromes de Turner y Klinefelter; la existencia de mosaicos autosómicos demuestra la importancia del estudio del cariotipo, ya que, si bien los enfermos afectados tiene con gran frecuencia el Síndrome clínico clásico, en ocasiones, dependiendo del número de células afectadas, pueden desviarse de aquel, o bien, presentar formas clínicas larvadas que diferencian poco a estos enfermos de la normalidad.

Sexta.-

El papel jugado por la detección cromosómica celular en la génesis de los verdaderos Hermafroditas y Pseudohermafroditas, es prácticamente desconocido, debido fundamentalmente a dos hechos: el corto número de pacientes estudiados, sobre todo de los primeros; y segundo por la limitación de los métodos de estudio de que disponemos actualmente.

Septima.-

El valor patogénico está en discusión, exponiéndose, como más probable, la hipótesis de alteraciones específicas en el metabolismo celular, siendo más importante para la supervivencia celular la alteración

de uno o varios procesos enzimáticos que su ausencia, de donde sería, como así ocurre, más probable la supervivencia de individuos polisesmicos que monoesmicos.

Octava.-

En los procesos tumorales, con la excepción del cromosoma Philadelphia (Ph_1) de la Leucemia mieloide crónica, no se han descrito anomalías típicas de cada tumor si bien se encuentran, con gran frecuencia, alteraciones en el número y forma de los cromosomas que se repiten con gran frecuencia en el mismo proceso, como si hubiese una selección entre las células anormales, de modo que solamente proliferasen, o bien tuviesen una mayor duración determinadas células celulares, la cual podría conservarse indefinidamente; como línea celular pura.

Novena.-

Las causas que condicionan la presentación de las anomalías cromosómicas son desconocidas, atribuyéndose un claro valor determinante a factores diversos y diferentes tales como: edad de la madre, alteraciones endocrinas, metabólicas, desnutrición crónica, enfermedades infecciosas, alcoholismo etc., etc.....

Decima.-

En la transmisión de las cromosomopatías

parece jugar un papel mas importante las mujeres que los varones, atribuyendose este fenomeno a la menor vitalidad de los espermios anormales, que disminuiria su capacidad fertilizante.

BIBLIOGRAFIA

- 19.- **ABERCOMBRIE, M., HICKMAN, C., and JOHNSON, M.D.**- A dictionary of Biology. Penguin Books. London, 1.951.
- 29.- **ALBRIGHT F., SMITH, P.H., and FRASER, R.**- A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Report of 11 cases with a disorganized hormonal control of axillary and pubic hair. Amer. J. Med. Sci. 204, 625, 1.962.
- 39.- **ALEXANDER, D.S., KHORSANDI, M., HANST, D., and BRYANS, A.M.**- An XXY sex chromosomes constitution in a primordial dwarf. Amer. paediatric. Soc.. Seven-third annual meeting (May 3 and 4) 1.963.
- 49.- **ALEXANDER, D.S., and FERGUSSON-SMITH, M.A.**- Chromosomal studies in some variants of male pseudohermaphroditism. Pediatrics, 28, 758, 1.961.
- 59.- **ALTER, A.A., LEC, S.L., POUFAR, H., and DOBKIN, G.**- Leukocyte alkaline phosphatase in mongolism: a possible chromosome marker. J. Clin. Invest. 41, 1.341, 1.962
- 69.- **ANDERS, v.G., PRADER, A., HAUSTECK, E., ACHARER, K., STEBENMAN, R.E., and HELLER, R.**- Multiples sex chromatin und komplexes chromosomesales mosaic bei einem Knaben mit idiotie und multiplen misbildungen. Hel. Paediatr. Acta. 15. 515, 1.960.
- 79.- **ATKINS, L.**- Preservation of viable leukocytes in glycerol at -60° C.- Nature, 195, 610, 1.962.
- 89.- **ATKINS, L., BOOCK, J.A., GUSTAVSON, K.H., HANSSON, O., and HJELM, M.**- A case of XXXXY sex chromosome anomaly with autoradiographic studies. Cytogenetics, 2, 208, 1.963.
- 99.- **ATKINS, L., O'SULLIVAN, M.A., and PRYLES, C.V.**- Mongolism in three siblings with 46 chromosomes. New. Engl. J. Med. 266, 631, 1.962.
- 109.- **ATKINS, L., and ROSENTHAL, M.K.**- Multiple congenital abnormalities associated with chromosomal trisomy. New. Engl. J. Med. 365, 314, 1.961.
- 119.- **AUBERT, L.**- Syndrome de Turner avec test de Barr pe-

- sitive et sexe féminin normal. *Ann. Endocrin. Paris* 2, 225, 1.962.
- 129.- AVIN, J.- The mael-turner syndrome. *A. M. A. J. Dis. Child.* 91, 630, 1.956.
- 139.- BAGUENA CANDELA, R., y FORTEZA BOVER, G.- El cariotipo en una leucemia mieloide crónica. El cromosoma Philadelphia. *med. Exp.* 48, 36, 1.962.
- 149.- BAIKIE, A.G., COURT-BROWN, W.M., and JACOBS, P.A.- Chromosomes studies in leukaemia. *Lancet*, i, 280, 1.960.
- 159.- BAIKIE, A.G., COURT-BROWN, W.M., BUCKTON, K.E., HARNDEN, D.G., JACOBS, P.A., and TOUGH, I.M.- A possible specific chromosome abnormality in human chronic myeloid leukaemia. *Nature* 188, , 1.165, 1.960.
- 169.- BAIKIE, A.G., COURT-BROWN, W.M., JACOBS, P.A., and MILNE, J.S.- Chromosomes studies in human leukaemia. *Lancet*, ii, 425, 1.959.
- 179.- BAIKIE, A.G., COURT-BROWN, W.M., and HARNDEN, D.G.- Two cases of leukaemia and a case of sex chromosome abnormality in the same sibship. *Lancet*, ii, 1.002, 1.961.
- 189.- BARR, M. and BELTRAN, E.G.- A morphological distinction between neurones of the male and the female and the behaviour of the nuclear satellites during accelerated nucleoprotein synthesis. *Nature*, 163, 670, 1.949.
- 199.- BARR, M.L.- Cytologic test of chromosomal test. *Progress in Gynecology*. Vol II, 131, Meigs and Aturgis Ed. New York, 1.957.
- 209.- BARR, M.L.- Sexual dimorphism in interphase nuclei. *Am. J. Hum. Genet.* 12, 118, 1.960.
- 219.- BARR, M.L. and CARR, D.H.- Correlations between sex chromatin and sex chromosomes. *Act. Cytol.* 6, 43, 1.962.
- 229.- BARR, M.L., SCHAVER, E.L., CARR, D.H., and PLUNKETT, E.R.- An unusual sex chromatin pattern in three mentally deficient subjects. *J. Ment. Defic. Res.* 3, 78, 1.959.
- 239.- BARR, M.L., SCHAVER, E.L., CARR, D.H., and PLUNKETT, E.R.- The chromatin positive Klinefelter syndrome among patients in mental deficiency hospitals. *J. Ment. Def. Res.* 4, 89, 1.960.

- 24.- BARR, M.L., CARR, D.H., MORISHIMA, A. and GRUMBACH, M.M.-
An XY/XXXX sex chromosomal mosaicism in a mental defective
male patient. J. Ment. Def. Res. 6, 65, 1.962.
- 25.- BECKER, K.L., BURKE, C.E., and ALBERT, A.- Double autoso-
mal trisomy (Down's plus mongolism) Prec. Mayo. Clin. 38,
242, 1.963.
- 26.- BECKER, H.V.- Agonadism mit kongenitalen Missbildungen bei
Mann. Medizinische. 10, 351. 1.957.
- 27.- BENISCHKE, E., ROWNHILL, L., HOEFNAGEL, D., and ALLEN, F.H.-
Langdon-Down anomaly (mongolism) with 21/22 translocation
and Klinefelter's syndrome in the same sibship. Cytogenetics
1, 75, 1.962.
- 28.- BENTLER, E., YCH, M., and FAIRBANKS, W.F.- The normal hu-
man females a mosaic X-chromosome activity: Studies using
the gene for G.6P.D. deficiency as a marker. Prec. Nat. Acad.
Sci. Wash. 48, 9, 1.962.
- 29.- BERGEMAN, E.- Geschlechts chromatin bestimmungen an neuge-
borenen. Schweiz. Med. Wschr. 91, 292, 1.961.
- 30.- BERGMAN, S., REITALU, J., NOWAKOWSKY, H., and LENZ, W.-
The chromosomes in two patients with Klinefelter syndrome.
Ann. Hum. Genet. 4, 81, 1.960.
- 31.- BICHOY, P.M.F., and POLANI, P.E.- True hermaphroditism
and Klinefelter's syndrome. Lancet, ii, 928, 1.960.
- 32.- BIESELE, J.J., ACHMIDD, W., and LEWIS, M.G.- Mentally re-
tarded schizoid twin girls with 47 chromosomes. Lancet, i,
403, 1.962.
- 33.- BLANK, C.E., PISHOP, A., and CALE, S.P.- Example of XO/XY
mosaicism. Lancet, ii, 1.450, 1.960.
- 34.- BLEYER, A.- Indications that mongolism imbecility ist a ga-
netic mutations of degenerative type. Amer. J. Dis. Child.
55, 79, 1.938.
- 35.- BIMPIANI, A., de CARLI, L., NUZO, F.- Contributo dell ana-
lisi carieologica alle studie di alcuni statti di intersema-
lita umana. Ann. Ostet. Ginec. 83, 681, 1.961.
- 36.- BOOCK, J.A., SAVTESSON, B.- malformation syndrome in Mann.
associates with tripleidy (69 chromosomes). Lancet, i, 850,
1.960.
- 37.- BOOCK, J.A., FRACCARO, M., and LINDSTEN, J.- Cytogenetical

- 152
- observations in mongolism. *Acta. Paediatrica*, 48, 453, 1.959.
- 389.- BOOCK, J.A., and REED, S.C.- Empiric risk figures in mongolism. *J. Amer. Med. Assoc.* 143, 730, 1.950.
- 399.- BOOCK, J.A., SANTEVSON, B., and ZATTERQVIST, P.- Association between congenital heart malformation and chromosomal variation. *Acta. Paediatrica*. 50, 217, 1.961.
- 409.- BOOCK, J.A., ATKINS, L.H., and SANTEVSON, B.- Some new data on autosomal aberrations in man. *Path. and Biol.* 11, 1.159, 1.960.
- 419.- BOTTURA, C., and FERRARI, I.- A simplified method for the study of chromosomes in man. *Nature, Lon.* 186, 904, 1.960.
- 429.- BOVERI, T.- Zur Frage des Entstehens maligner Tumoren. *Jena Fischer in.* 81, 1.914.
- 439.- BRADBURY, J.T., BUNGEL, R.G., and BOCCABELLA, R.A.- Chromatin test in Klinefelter's syndrome. *J. Clin. Endoc.* 16, 689, 1.956.
- 449.- BRAY, P.F., and MUKERJEE, B.B.- A chromosome anomaly in an infant with a degenerative disease of the central nervous system. *J. Pediat.* 62, 230, 1.963.
- 459.- BRIDGES, C.B.- Non-disjunction as proof of the chromosome theory of heredity. *Genetics*, 1. 1. 107, 1.916.
- 469.- BRODIE, H.R., and DELHAIRE, L.- The E syndrome (trisomy 17-18) resulting from maternal chromosomal translocation. *Canad. Med. Ass. J.* 87, 559, 1.962.
- 479.- BUCKTON, K., HARDEN, D.G., BAIKIE, A.G., and WOODS, G.E.- Mongolism and leukaemia in the same sibship. *Lancet* i, 171. 1.961.
- 489.- BUHLER, E.M., BODIS, I., ROSSIER, R., and STALDER, G.- Trisomic 13-15 with cebocephalie. *Ann. paediat.* 199, 198, 1.962.-
- 499.- BUTLER, L.J., FRANCE, N.E., RUSSEL, A., and SINCLAIR, L.- A chromosomal aberrations associated with multiple congenital anomalies. *Lancet*, i, 1.242, 1.962.
- 509.- CASTILLO del, E.B., LA BALZE, F.A., and ARGONZ, J.- Syndrome of rudimentary ovaries with estrogenic insufficiency and increase in gonadotropins. *J. Clin. Endocrinol.* 15, 51, 1.947.
- 519.- CARR, D.H., BARR, M.L., and PLUNKETT, E.R.- An XYY sex determining mechanism in a mentally defective male with Klinefelter's syndrome. *Canad. med. Ass. J.* 84, 873, 1.961.

- 529.- CARTER, C.O., and macCARTHY, D.- Incidence of mongelism and its diagnosis in the newborn. *Brit. J. Soc. Med.* 5, 83, 1.951.
- 539.- CARTER, C.O., HAMERTON, J.L., POLANI, P.E., GUNALP, A., and WELLER, S.D.- Chromosomal translocation as a cause of familial mongelism. *Lancet*, ii, 678, 1.960.
- 549.- CARTER, C.O., and EVANS, K.A.- Risk of parents who had one child with Down's syndrome (Mongelism) having another child similiary affected. *Lancet*, ii, 786, 1.961.
- 559.- CLARKE, C.M., EDWARDS, J.H., and SMALLPIECE, V.- 21 trisomy/normal mosaicism in a intelligent child with mongeloid characters. *Lancet*, ii, 1.028, 1.961.
- 569.- CLARKE, C.M., FORD, C.E., EDWARDS, J.H. and SMALLPIECE, V. 21 trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongeloid characters. *Lancet*, ii, 1.229, 1.963.
- 579.- CONEN, P.E., PHILIPS, K.G., and MANNTER, L.S.- Multiple developmental anomalies in a trisomy of a 13-15 group chromosomes (D)syndrome). *Canada. m. A. J.* 87, 709, 1.962
- 589.- COMISION DENVER.- A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. *Lancet*, i, 1.073, 1.960.
- 599.- COOPER, H.L., KUPPERMAN, H.S., RENDON, O.R. and HIRSCHHON, K.- Sex chromosome mosaicism of type XYY/XO. *New. Engl. J. Med.* 266, 699, 1.962.
- 609.- CROOKE, A.C., and HAYWARD, M.D.- Mosaicism in Klinefelter syndrome. *Lancet*, i, 1.198, 1.960.
- 619.- COURT-BROWN, W.M.- Sex chromosome observation II. Clinical aspect of Genetics. Ed. F. Avery, Jones, Pitman, Med. Publish, Co. Ltd. London, 75, 1.961.
- 629.- COURT-BROWN, W.M., HARHEDEN, D.G., JACOBS, P.A., MacLEAN, N., and MANTLE, D.J.-, Abnormalities of the sex chromosome complement in man. *H. M. S. O.*, London. 1.964.
- 63.- CRAWFORD, M.- Multiples congenital anomaly associated with an extra autosome. *Lancet* ii, 22, 1.961.
- 649.- CRICK, F.H.C.- The structure of the hereditary material. *The Physics and Chemistry of Life.* Bell. London, 1955.
- 659.- CHU, E.H.Y., and GILLES, N.H.- Human chromosomes complement in normal somatic cells in culture. *Am. J. Human.*

Genetics. 11, 63, 1.959.

- 669.- CHU, E.H.Y., WARKANY, J., and ROSENSTEIN, R.B.- Chromosome complement in a case of "male Turner" syndrome. *Lancet*, i, 768, 1.961.
- 679.- DARLINGTON, C.D.- Anomalous chromosome pairing in the male *Drosophila pseudo-obscura*. *Genetics*, 19, 95, 1.934.
- 689.- DARLINGTON, C.D.- The internal mechanism of the chromosomes II. Prophase pairing of meiosis in *Fritillaria*. *Proc. Roy. Soc. B.* 118, 19, 1.935.
- 699.- DARLINGTON, C.D.- Misdivision and genetics of the centromere. *J. Genet.* 37, 341, 1.939.
- 709.- DAVIDSON, W.M., and SMITH, D.R.- A morphological and difference in the polymorphonuclear neutrophil leukocytes. *Brit. Med. J.* ii 6, 1.954.
- 719.- DECOURT, J., MICHARD, J.P., et DELYANT, G.- Syndrome de Turner avec caryotype féminin normal. *Rev. Fr. Endocr. Clin.* 1.321, 1.960.
- 729.- DECOURT, J., MICHARD J.P., LOUCHARD, J., DROSDOWSKY M., et Mmes CALMETTES et DELZAUT G.- L'orchidodistrophie polygonosémique (Syndrome de Klinefelter "dit vrai"). A propos de 21 observations. *Sem. Hop. Paris.* 38, 1.249, 1.962.
- 739.- DENT, T., EDWARDS, J.H., and DELHANTY, J.D.A.- A partial mongol. *Lancet*, ii, 484, 1.963.
- 749.- DILL, F.J., and MILLER, J.R.- D trisomy with a translocation. *Hum. Chromos. Newsl.*, 9, 10, 1, 1.963.
- 759.- DOMINGO SANZ, L.A.- Mongolismo familiar. *Rev. Esp. Pediat.* XXII, 127, 77, 1.966.
- 769.- DOMINGO SANZ, L.A.- Trisomia 13-15 y cardiopatias. *Rev. Esp. Pediat.* XXII, 128, 185, 1.966.
- 779.- DORFF, G.B., APPLEMAN, D.H., and LIVISSON, A.- Turner's syndrome in the male. *Arch. Pediat.* 65, 555, 1.948.
- 789.- DOWN, J.L.- Observations of an ethnic classification of idiots. *Lond. Hosp. Clin. Lact. Rep.* 3, 259, 1.866.
- 799.- DUNN, H.G., FORD, D.E., AUERSPERG, N., and MILLAR, J.R.- Benign congenital hypotonia with chromosomal anomalies. *Pediatrics.* 28, 578, 1.961.
- 809.- EDWARDS, J.H.- Chromosomes analysis from capillary blood. *Cytogenetics.* 1, 90, 1.962.

- 810.- EDWARDS, J.H., HARNDEN, D.G., CAMERON A.H., CROOSE, W.M., and WOOLF, O.H.- New trisomy Syndrome. *Lancet*, i, 787, 1.960.
- 820.- EIGSTI, O.J., and DUSTIN, P.- Colchicine in Agricultura, Medicine, Biology and Chemistry. Ames. 1.965.
- 830.- EK, J.I., FALK, V., BERGMAN, S., and REITALU J.- A male mongoloid with 46 chromosomes. *Lancet*, ii, 526, 1.961.
- 840.- EL ALFI, O.S., POWELL, H.C., and BIESELE J.J.- Possible trisomy in chromosome group 6-12 in a mentally retarded patient. *Lancet*, i, 700, 1.963.
- 850.- ELIACHAR, E., DUHAMEL, B., TASSY, R., et BENZAQUER, I.- Un cas exceptionnell d' hermaphroditisme vrai, *Sem. Hop. Paris. (Ann. Pediat)* 38, 3.090, 1.962.
- 860.- ELLIS J.R., and MARWOOD, J.C.- Autosomal trisomy syndrome *Lancet*, ii, 265, 1.961.
- 870.- ELLIS, J.R., MILLER, O.J., and PENROSE, L.S. and SCOTT, G.E.B. A male with XYY chromosomes. *Ann. Hum. Genet. Lond.* 25, 145, 1.961.
- 880.- FANCONI, G.- Die Mutatiotheorie der Mongolism. *Schweiz. Med. Wsch.* 20, 995, 1.939.
- 890.- FEICHTIGER, H.- Ein neuer typischer vorwiegend ale Akren betreffender Fehlbildung-komplex. *Rostock.* 1.943.
- 900.- FERGUSON-SMITH, M.A.- Chromosome in human disease. In *Progress in Medical Genetics.* p.p. 293, 1.961.
- 910.- FERGUSON-SMITH, M.A.- Abnormal sex ratio in the autosomal trisomy syndromes. *Lancet*, ii, 357, 1.962.
- 920.- FERGUSON-SMITH, M.A., MACK, W.S., ELLIS, P.M., and DICKSON, M.- Chromosome analysis and parenteral age in the del Castillo syndrome. *Lancet*, ii, 1.121, 1.963.
- 930.- FERGUSON-SMITH, M.A., and MUNRO, I.B.- Spermatogenesis in the presence of the female nuclear sex. *Scott. Med. J.* 3, 39, 1.958.
- 940.- FERGUSON-SMITH, M.A., STEWART, J.S.S., and MACK, W.S.- Klinefelter's syndrome. In *Memoir of the Society for Endocrinology* No 7, Cambridge University Press, 173, 1.960.

- 959.- FERGUSSON-SMITH, M.A., LENNOS, B., MACK, W.S., STEWART, J.S.S.- Klinefelter's syndrome: Frequency and testicular morphology in relation to nuclear sex. *Lancet*, ii, 167, 1.957.
- 969.- FERGUSSON-SMITH, M.A.- Sex chromatin anomalies in mentally defective individuals. *Acta. cytologica* (Amsterdam), 6,1, 73, 1.962.
- 979.- FERGUSSON-SMITH, M.A.- Cytogenetics in Man. *A.M.A. Arch. Int. Med.* 105, 627, 1.960.
- 989.- FERGUSSON-SMITH, M.A., JOHNSTON, A.W., and HANDMAKER, S.D.- Primary amentia and microorchidism associated with XYY chromosome constitution. *Lancet*, ii, 184, 1960.
- 999.- FERGUSSON-SMITH, M.A., JOHNSTON, A.W., and WEINBERG, A.N.- The chromosome complement in true hermaphroditism. *Lancet*, ii, 126, 1.960.
- 1009.- FITZGERALD, P.H., ADEMS, A., and GUY, F.W.- Chronic granulocytic leukaemia and the Philadelphia chromosome. *Blood*, 21, 183, 1.963.
- 1019.- FORD, C.E., HAMERTON, J.L., and SHARMAN, G.B.- Chromosome polymorphism in the common sheew. *Nature*, 180, 392, 1.957.
- 1029.- FORD, C.E., and HAMERTON, J.L.- The chromosomes in Man. *Nature*, 178, 1.020, 1.956.
- 1039.- FORD, C.E., JACOBS, P.A., and LATHJA, L.G.- Human somatic chromosomes. *Nature*. 181, 1.565, 1.958.
- 1049.- FORD, C.E., and HAMERTON, J.L.- A colchicine hypotonic citrate squash sequence for mammalian chromosomes. *Stain Technol.* 31, 247, 1.956.
- 1059.- FORD, C.E., JONES, K.W., MILLER, O.J., MITTWOCH, U., PENROSE, L.S., RIDLER, M. and SHAPIRO, A.- The chromosome in a patient showing both mongolism and the Klinefelter's syndrome. *Lancet*, 1, 709, 1.959.
- 1069.- FORD, C.E., POLANI, P.E., BRIGGS, J.H., and BISHOP, P.M.F.- A presumptive human XXY/KX mosaicism. *Nature* (London), 183, 1.030, 1.959.
- 1079.- FORD, WALKER, N., CARR, D.H., SERGOVICH, F.R., BARR, M.L., and SOLTAN, H.C.- Trisomy 21 and 13-15/21 translocation chromosome patterns in related mongol defective. *J. men. Defic. Res.* 7, 150, 1.963.
- 1089.- FORD, C.E., and HAMERTON, J.L.- Chromosomes of five re-

- species. *Nature*, 177, 140, 1.956.
- 109^o.- FORD, C.E., POLANI, P.E., ALMEIDA, J.C., and BRIGGS, J.H.- A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet*, i, 711, 1.959.
- 110^o.- FORD, C.E.- Human cytogenetics its present place and future possibilities. *Am. J. Hum. Genet.* 12, 104, 1.960.
- 111^o.- FROLAND, A., JOHNSEN, S.G., and ANDRESEN.- Multiples anomalies associated with an extra small autosome. *Cytogenetics*. 2, 99, 1.963.
- 112^o.- FORSSMAN, H., LEHMAN, O., and NYSELL, E.- Reproduction in mongolism: Chromosome studies and re-examination of a child. *Amer. J. ment. Defic.* 65, 495, 1.961.
- 113^o.- FORSSMAN, H., and NYSELL, E.- A woman with mongolism and her child. *Amer. J. ment. Defic.* 62, 500, 1.957.
- 114^o.- FORSSMAN, H., and HAMBERT, G.- Incidence of Klinefelter's syndrome among mental patients. *Lancet*, i, 1.327, 1963.
- 115^o.- FORTEZA, G. y BAGUENA, R.- Técnica simplificada para el estudio de los cromosomas. *Medicina Española* 49, 1. 1963.
- 116^o.- FORTEZA, G. y BAGUENA, R.- Anomalías cromosómicas en la leucemia mieloide crónica. *Rev. Int. med. Terap.* 7, 426, 1.962.
- 117^o.- FORTEZA, G., BONILLA, F., BAGUENA, R., MOMMENEU, S., GALBIS, M., y ZARAGOZA, V.- Un caso de mosaïcismo XY/XX cromatín negativo con disgenesia gonadal y sexo fenotípico femenino. *Rev. Clin. Esp.* 88, 394, 1.963.
- 118^o.- FOX, L.M., ZEISS, I.M.- Chromosomes preparation from fresh and culture tissues using a modification of the dryin technique. *Nature*, 192, XII, 1.213, 1.961.
- 119^o.- FRACCARO, M., and KAIJSER, K., and LINDSTEN, L.- Somatic chromosome complement in continuously cultured cells in two individual with gonadal dysgenesis. *Ann. Hum. Genet.* 24, 45, 1.960.
- 120^o.- FRACCARO, M., KAIJSER, K., and LINDSTEN, J.- Chromosomal abnormalities in father and mongol child. *Lancet*, i, 724, 1.960.
- 121^o.- FRACCARO, M., KAIJSER, K., and LINDSTEN, J.- Further cytogenetical observation in gonadal dysgenesis. *Ann. Hum. Genet.* (London) 24, 205, 1.960.

- 122^o.- FRACCARO, M., GUNZELL, C.A., and LINDSTEN, J.- Plasma level of growth hormone and chromosome complement in four patients with gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Acta Endocrin.* 39, 436, 1.960.
- 123^o.- FRACCARO, M., KAIJSER, H., and LINDSTEN, J.- A child with 49 chromosomes. *Lancet* ii, 899, 1.960.
- 124^o.- FRACCARO, M., TAYLOR, A.J., BODIAN, M., and NEWNS, G.H.- A human intersex, "true hermaphrodite" with XX/XXY/XXYY sex chromosomes. *Cytogenetics*, 1, 104, 1.962.
- 125^o.- FREESE, E.- The arrangements of DNA in the chromosomes. Cold Spring Harbor, Symposium. *Quant. Bio.* 23, 13, 1.959
- 126^o.- FRASER, J. and MITCHELL, A.- Kalmuch idiocy, report of a case with autopsy with notes on 62 cases by Mitchell. *J. Men. Sci.* 22, 161, 1.876.
- 127^o.- FRIZZI, C.E.- L'eteropicosi come indici di riconoscimento dei sessi in "Bombyx more L". *Ris. Sci. Mem.* 19, 119, 1948
- 128^o.- FROLAND, A.- A micromethod for chromosome analysis on peripheral blood cultures. *Lancet*, ii, 1.281. 1.962.
- 129^o.- FLAWEL, G., ~~Webbing~~ of the neck with Turner's syndrome in a male. *Brit. J. Surg.* 31, 150, 1.943.
- 130^o.- GAGNON, J., KATYK-LONGTIN, N., de GROOT, J.A., et BARBEAN, A.- Doubletrisomie autosomique a 48 chromosome (21 plus 18). *Un. Med. Can.* 90, 1.220, 1.961.
- 131^o.- GAGNON, J., ARCHAMBAULT, L., LABERGUE, E., et KATYK-LONGTIN, N.- Trisomie partielle 18 par insertion et translocation 4-18. *Union. Med. du Canada*, 92, 311, 1.963.
- 132^o.- GAUTIER, M., et NOUAILLES, J.- Deux cas de syndrome de Klinefelter, ter porteurs de Tetralogie de Fallot. (Etude systematique du corpuscule de Barr chez 200 nourrissons atteints de cardiopathie congenitale). (Comun personal) 1.964.
- 133^o.- GELDEREN van., and HUSTINK, T.W.J.- Combinatie van het Klinefelter syndrome met mongolisme. *Ne. Tijdschr. V. Genesk.*, 105, 1.925, 1.961.
- 134^o.- GERMAN, J.L., de MAYO, A.P., and BEARN, A.G.- Inheritance of an abnormal chromosome in Down's syndrome (Mongolism) with leukaemia. *Amer. J. Hum. Genet.* 14, 31, 1.962.
- 135^o.- GERMAN, J.L.- III, DNA synthesis in human chromosomes.

- Trans. N.Y. Acad. Sci. 24, 395, 1.962.
- 136^o.- GILBERT-DREYFUS, SEBAOUN-ZUCMAN, M., SEBAOUN, J., DELYANT, G., et SCHAISSE, F.- Degenescence neurogerminale avec polysomie X et mosaïque complexe. Path. et Biol. 11, 1.244, 1.963.
- 137^o.- GRAHAM, N.A. and BARR, M.L.- A sex difference in the morphology of metabolic nucleii in somatic cells of the cat. Anat. Rec. 112, 709, 1.952.
- 138^o.- GIANELLI, F.- The pattern of X chromosome desoxyribonucleic acid synthesis in two woman with abnormal sex chromosome complement. Lancet, i, 863, 1.963.
- 139^o.- GROUCHY de, J., ROUBIN, M., et PASSAGE, B.- Microtechnique Pour l'étude des chromosomes humains a partir d'une culture de leucocytes sanguins. Ann. Genet. 7, 45, 1.964.
- 140^o.- GROUCHY de, J., ARTHUIS, M., SALMON, Ch., LAMY, M., et THIEFFRY, S.- Le syndrome du "cri du chat"; une nouvelle observation. Ann. Genet. (Paris), 7, 13, 1.964.
- 141^o.- GROUCHY de, J., ARTHUIS, M., SALMON, Ch., et THIEFFRY, S.- Dysmorphie complexe avec oligophrenie: deletion des bras court d'un chromosome 17-18. C. R. Acad. Sci. Paris. 256, 1.028, 1.963.
- 142^o.- GRUMBACH, M.M., MORISHIMA, A., and TAULOR, J.H.- Human sex chromosome abnormalities in relation to DNA replication and heterochromatinization. Proceed. of the Nat. Ac. of Sci. 49. 581. 1.963.
- 143^o.- GRUMBACH, M.M., and BARR, M.L.- Cytologic test of chromosomal sex in relation to sexual anomalies in man. Rec. Progr. Hormone. Res., 14, 225, 1.958.
- 144^o.- GRUMBACH, M.M., MORISHIMA, A., and CHU, E.H.Y.- On anomaly in man: Relation to origin of the sex chromatin. Amer. J. Dis. Child, 100. 548, 1.960.
- 145^o.- GRUMBACH, M.M., MARK, P.A., and MORISHIMA, A.- Erythrocyte glucose-6-phosphatase dehydrogenase activity and X chromosome polyomy. Lancet, i, 1.330, 1.962.
- 146^o.- GRUMBACH, M.M.- Some considerations of the pathogenesis and classification of anomalies of sex in man. in Clinical Endocrinology. Ed. by E. D. Astwood, Grune and Stratton. New York. Vol I, 407, 1.960.

- 147^o.- GREENBLATT, R.B.- Clinical aspects of sexual abnormalities in man. Rec. Progr. in Horm. Res. XIV## 335, 1.958.
- 148^o.- GUSTAVSON, K.H., and EK, J.I.- Triple Stem-line mosaicism in mongolism. Amer. J. Dis. Child. 25, 350, 1.961.
- 149^o.- GUSTAVSON, K.H., HAGBERG, B., FINLEY, S.C., and FINELEY, W.H.- An apparently identical extra autosome in two severely retarded sisters with multiple malformations. Cytogenetics. 1, 32, 1.962.
- 150^o.- HADL, B.- Down's syndrome (Mongolism) with normal chromosome. Lancet, ii, 1.026, 1.962.
- 151^o.- HAYASHI, T., HSU, T.C., and CHAO, D.- A case of mosaicism in mongolism. Lancet i, 218, 1.962.
- 152^o.- HAMERTON, J.L., BRIGGS, S.H., GIANELLI, F., and CARTER, C.O. Chromosomes studies in the selection of patients with a high risk of a second mongol child. Lancet, ii, 788, 1.961
- 153^o.- HAMERTON, J.L., JAGIELLO, G.M., and KIRMAN, B. - Sex chromosome abnormalities in a population of mentally defective children. Brit. Med. J. i, 220, 1.962.
- 154^o.- HAMERTON, J.L., COWIE, V., GIANELLI, F., BRIGGS, S.H., and POLANI, P.E.- Differential transmission of Down's syndrome (Mongolism) though male and female translocation carriers. Lancet, ii, 956, 1.961.
- 155^o.- HAMERTON, J.L., GIANELLI, F., and CARTER, C.O.- A family showing transmission of a D/D translocation in a case of regular trisomy syndrome. Cytogenetics, 2, 194, 1.963.
- 156^o.- HAMERTON, J.L.- Cytogenetics in Mongolism. In Chromosomes in Medicine. Williams Heineman Medical Books, London, 1.960.
- 157^o.- HAMILTON, W.J., BOYD, J.D., and MORMAN, H.W.- Human embryology (Prenatal Developmental of form and function). Cambridge. W. Heffer. 1.945.
- 158^o.- HANHART, E.- Mongolide idiotie bei Mutter and zwei Kinder aus Inzesten. Acta. Genet. Med. (Roma). 9, 122, 1.960.
- 159^o.- HANSEMAN von, D.- Uber asymetrische Zellteilung in Epitelkebsen und deren biologische Bedeutung. Wirschow's Arch. 119, 299, 1.890.
- 160^o.- HANSEMAN Von, D.- Uber pathologische Mitosen. Wirschow's Arch., 123, 356, 1.891.
- 161^o.- HARNDEN, D.G.- A human skin culture technique used for cy-

- teological observations. Brit. **H.** Esp. Path. 41, 31, 1.960.
- 1629.- HARNDEN, D.G.,-MILLER, O.J., and PENROSE, L.S.- The Klinefelter-mongolism type of double aneuploidy. Ann. Hum. Genet. 24, 165, 1.959.
- 1639.- HARNDEN, D.G., and STEWART, J.S.S.- The chromosome in a case of p~~u~~rmogonadal dysgenesis. Brit. Med. J., ii, 1.285, 1.959.
- 1649.- HARNDEN, D.G., and JACOBS, P.A.- Cytogenetics of abnormal sexual developmental in man. Brit. Med. Bull. 17, 206, 1.961.
- 1659.- HAUSER, G.A., GLOOR, F., STADLER, G., BODIS, J., KELLER, M., GOERRE, J., and GONW, W.L.- XX chromosomale gonadaldysgenesie mit thercazell tumor und feminisierung. Schweiz. Med. Vschr. 70, 1.486, 1.960.
- 1669.- HAYWARD and BOVERI.- Chromosomal trisomy associated with the Sturge-Weber's syndrome. Lancet, ii, 844, 1.960.
- 1679.- HECHT, F., BRYANT, J.S., MOTULSK, A.G., and GIBLETT, E.R.- The N^o 17-18 (E) trisomy syndrome. J. of Pediatrics, 63, 605, 1.963.
- 1689.- HEINRICH, H., ALLEN, S.W., and NELSON, P.S.- Simultaneous 18-trisomy and 21-trisomy syndrome. ~~XXXXX~~ ~~Radiiatrics~~, ~~63~~, ~~605~~ Lancet, ii, 468, 1.963.
- 1699.- HIRSCHON, MD., and HERBERT, L., and COOPER, M.D.- Chromosomal aberrations in human disease. A review of the status of cytogenetics in medicine. Am. J. of medicine. XXXI, 1.966.
- 1709.- HIRSCHORN, K., DECKER, W.R., and COOPER, H.L. A true hermaphroditism with XY/XO mosaicism. Lancet, ii, 319, 1.960.
- 1719.- HOFFENBERG, R., JACKSON, W.P.U., and MULLER, W.H.- Gonadal dysgenesis with menstruation: a report of two cases. **I.** of Clin. Endocr. and metab. 17. 902, 1.962.
- 1729.- HOEFNAGEL, D., and BENISCHKE, K.- Twinning in Klinefelter's syndrome. Lancet, ii, 1.282, 1.962.
- 1739.- HOLUB, D.A., GRUMBACH, M.M., and JAILER, J.W.- Semiferous tubule dysgenesis (Klinefelter's syndrome) in identical twins. J. Clin. Endocr. and Metabol. 18, 1359, 1.958.
- 1749.- HUNGERFORD, D.A., DONNELLY, A.J., NOWELL, P.G., and BECK, S.- The chromosome constitution of a human phenotypic intersex. Am. J. Human. Genet. 11, 215, 1.959.

- 175.- HUGHES; A.- Some effects of abnormal tonicity on dividing cells in chick tissue cultures. *Quart. J. Mic. Sci.* 93, 207, 1:952.
- 176.- HURON. R, et RUFFIE, J.- Les methodes en Genetique General et en Genetique humaine. Ed.: Masson. Paris. pp. 60, 1.959.
- 177^a.- HURON, R. et RUFFIE, J.- Les methodes en Genetique General et en Genetique Humain. Ed: Masson. Paris, pp. 19, 1.959.
- 178^a.- HURON, R. et RUFFIE, J.- Les methodes en Genetique General et en Genetique Humain. Ed. Masson. Paris. pp. 57, 1.959.
- 179^a.- HSU, T.C.- Mammalian chromosomes in vitro. I. Kariotype of man. *J. Hered.* 43, 167, 1.952.
- 180^a.- HUSTINX, T.W., EBERLE, P., GEERTS, S., TEN BRIREK, J., and WOLTRING, L.M.- Mongoloid twins with 48 chromosomes. *Ann. Hum. Genet.* 25, 111, 1.961.
- 181^a.- Numerical variation of chromosome in higher animals. 16 Growth. Symposium: Developmental Cytology. Ed. Dorothea Rudnick. Ronald Press. 47, 1.959.
- 182^a.- ILBERY, P.L.T., LEE, C.W.G., and Win, S.H.- Incomplete trisomy in a mongoloid child exhibiting minimal stigmata. *Med. J. Aust.* 2, 182, 1.961.
- 183^a.- JACOBS, P.A., BAIKIE, A.G., COURT-BROWN, W.M., and STRONG, J.A.- The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet*, i, 710, 1.959.
- 184^a.- JACOBS, P.A., and STRONG, J.A.- Abnormalities involving the chromosomes X in women. *Lancet*, i, 1.213, 1.960.
- 185^a.- JACOBS, P.A., HARNDEN, D.G., BUCKTON, K.E., COURT-BROWN, W.M., KING, M.J., Mac BRIDE, J.A., Mac GREGOR, T.N., Mac LEAN, N., FORTHERINGHAN, A., and ISDALE, M.- Cytogenetics studies in primary amenorrhoea. *Lancet*, i., 1.183, 1.961.
- 186^a.- JACOBS, P.A., HARNDEN, D.G., COURT-BROWN, W.M., GOLDSTEIN, J., CLOSE, H.G., Mac GREGOR, T.N., Mac LEAN, N., and STRONG, J.A.- Abnormalities involving the X chromosome in women, *Lancet*, i, 1.213, 1.960.
- 187^a.- JACOBS, P.A., and STRONG, J.A.- A cas human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism. *Nature*, 123, 302, 1.959.
- 188^a.- JACOBSEN, P., DUPONT; A., et NIKKELSEN, M.- Translocation in the 13/15 group as a cause of partial trisomy and spontaneous abortion in the same family. *Lancet*, ii, 584, 1.963.

- 189^a.-- JACHSON, W.P., and HOFFENBERG, R.,-- The Turner's syndrome in the male. South. African. M. J., 31, 226, 1.957.
- 190^a.-- JAMES, T.-- Turner's syndrome in the male. Infant Eddimburg. ^{III}. J. 59. 344, 1.952.
- 191^a.-- JENKINS, R.L.-- Etiology of mongolism. Amer. J. Dis. Child, 45, 506, 1.953.
- 192^a.-- JOHNSTON, A.W., FERGUSSON-SMITH, M. A., HANDMAKER, S.D., JONES, H.W., and JONES, G.S.-- The triple X syndrome. Clinical. Pathological and chromosomal studies in three mentally retarded cases. Brit. Med. J. 1.046. Oct. 1.961.
- 193^a.-- JOHNSTON, A.W.-- The chromosomes in a child with mongolism and acute leukaemia. New. Wngl. J. Med. 364, 591. 1.961.
- 194^a.-- JENNIGS, A.N., and TURNER, B.-- Autosomal chromosome anomalies. Med. J. of Australia, 48, ii, 830, 1.961.
- 195^a.-- KALMAR, H.-- Genetics. Penguin Books. London. 1.945.
- 196^a.-- KING, M.J., GILLIS, E.M., and BAIKIE, A.G.-- The polymorph alkaline phosphatase in mongolism. Lancet, ii, 661. 1.962.
- 197^a.-- KLINERBELTER, H.F., REINFESTEIN, E.C., and ALLBRIGHT, F.-- Syndrome characterized by gynecomastia aspermatogenesis without aleydigism and increased excretion of gollicle-stimulating hormone. J. Clin. Ender. 2, 614, 1.942.
- 198^a.-- KOELISCHER, L., et PERIER, J.-- A propos d'un cas de trisomie 22. Bull. Acad. R. Med. Belg. VII, 329, 1.962.
- 199^a.-- KLINGER, H.P.-- The sex chromatin in fetal and maternal portions of the human placenta. Acta. Anat. 30, 371, 1.957.
- 200^a.-- KLOPY, H.P., MERGER, R., et AVRIL, J.-- Syndrome de Turner chez deux soeurs issues de cousins germains. Considerations pathogeniques. Ann. Endocr. Paris., 17, 43, 1.957.
- 201.-- KLOPY, H.P., et SORS, C.-- A propos du Syndrome de Klinefelter et de son diagnostic precoce prepubertaire. Ann. Endocr. 19, 18, 1.958.
- 202^a.-- KLOPY, E.P., MASSIN, J.P., CHIMENES, H., SORS, C., et de GROUCHY, J.-- Caryotype pathologique dans une dysgenesie "non Klinefelterien" du Tubele seminifere. Mosique XXY/XY. Sem. Hop. Paris. 38, 3.202. 1.962.
- 203^a.-- KOENIGS, E.U., LUBS, H.A. Jr., and BRANDT, J.R.-- The relationship between congenital anomalies and autosomal chromosomal abnormalities. Yale. J. Biol. and Med. 35., 189, 1.962.
- 204^a.-- KOLLER, P.C.-- The genetical and mechanical proprieties of sex chromosomes. Proc. Rpy. Soc. Edim. B. 57, 194, 1.937.
- 205^a.-- KOSENOW, W.-- Neue ergebnisse der Chromosomenfoschung und ihre Bedeutung fur die Klinefelter

deungtun fur die Klinische pathologic. Arch, G. Kinderheilkunde. 162, 219, 1.960.

206^a.-- KRIWET, W., GOOD, R.A.-- The simultaneous occurrence of mongolism and leukaemia. New. Engl. J. Med. 94, 289, 1.957.

207^a.-- KUNDRAT, H.-- Arrinencephalie als typische Art von Missbildung. Graz. 1.882.

208^a.-- LAFOUCARDE, J., BAQUET, L., CRUVEILLER, J., SARAU, H., BERGER, R., LEJEUNE, J., HUET DE BAROCHE, Y., et TURPIN, R.-- Alterations chromosomiques et maladie humains. Contribution a l'etude anatomique de la trisomie 13. J. Med. Hop. Paris. 114, 383, 1.964.

209^a.-- LANMAN, T.J., SKLARIN; B.S., COOPER, H.L., and HIRSCHORN, K.-- Klinefelter's syndrome in a ten month old mongolian idiot. New. Engl. J. Med. 263, 887, 1.960.

210^a.-- LAWRENCE, E., and YUBCOGLU, A.M.-- Semineferous tubule dysgenesis. A case of Klinefelter's syndrome in a ten month child. Ann. Dis. Child. 101, 635, 1.961.

211^a.-- LEHMAN, O, and FORSSMAN, H.-- Klinefelter's syndrome ando Mongolism in the same person. Acta. paediat (Uppsala). 49, 536, 1.960.

212^a.-- LEHMAN, O, and FORSSMAN, H.-- Chromosomes studies in eleven families with mongolism in more than one member. Acat. paediat. (Stockh). 51. 180, 1.962.

213^a.-- LEJEUNE, J. et TURPIN, R.-- Chromosomal aberration in man. Am. J. Human. Genet. 13, 175, 1.960.

214^a.-- LEJEUNE, J., TURPIN, R., et GAUTIER, M.-- Le Mongolism. Premier exemple d'aberration chromosomique humain. Ann. Genet. 1, 41, 1.959.

215^a.-- LEJEUNE, J., GAUTIER, M., et TURPIN, R.-- Les chromosomes humaines en cultures de tissues. C. R. Acad. Sci. 248, 1.721., 1.959.

216^a.-- LEJEUNE, J., et TURPIN, R.-- Somatic chromosomes in Mongolism. Mental. Retardation. 39, 67, 1.959.

217^a.-- LEJEUNE, J., TURPIN, R., et GAUTIER, M.-- Le Mongolism, maladie chromosomique (trisomie). Bull. Acad. Nat. Med. 143, 256, 1.959.

218^a.-- LEJEUNE, J.-- Les anomalies chromosomiques dans les hemopathies. Transfussion. 5, 219, 1.962.

219^a.-- LEJEUNE, J., et TURPIN, R.-- Sur le mecanisme genetique possible des radioleucemies chez l'homme. Sang. 9, 730, 1.958.

220^a.-- LEJEUNE, J., TURPIN, R., et DECOURT; J.-- Aberrations chromosomiques et maladies humaines. Syndrome de linefelter XXY a 46 chromosomes par fussion centromerique T-T. C. R. Acad. Scien. Paris. 250, 2,468. 1.960.

221^a.-- LEJEUNE, J., et TURPIN, R. et GAUTIER, M.-- Analyse cariotipique de trois pseudohermaphrodites masculins. C. R. Acad. Scien. Paris. 250. 618, 1.960.

- 222^a.- LEJEUNE, J., LAFOUCARDE, J., de GROUCHY, J., BERGER, R., GAUTIER, M., SALMON, Ch., et TURPIN, R.- Deletion partiell du bras curt du chromosome 5. Individualization d' un nouvel etat morbide. Sem. Hop. Paris, 40, 1.069. 1.964.
- 223^a.- LEJEUNE, J., LAFOUCARDE, J., BERGER, R., VIALATTE, J., BOESWILWALD, M., SERINGE, P., et TURPIN, R.- Trois cas de deletion partielle du bras court d' un chromosome 5. C.R. Acad. Scien. 257, 3.098, 1.963.
- 224^a.- LELE, K.P.- A small metacentric chromosome in a female infant with multiple abnormalities. Hum. Chrom. Newsl. 9, 19, 1.963.
- 225^a.- LELONG, M., BORNICHE, P., KREISLER, L., et BANDY, R.- Mongolien issu de mere mongolienne. Arch. Franc. Pediat. 6, 231. 1.949.
- 226^a.- LELONG, M., PETIT, P., CANLORBE, P., SEBAOUN-ZUCKMAN, M., CENDRON, J., BORNICHE, P., et SCHOLLER, R.- Les anomalies de la determination sexuelle. A propos de 12 observations personnelles. Ann. Pediat. 35, 35, 1.959.
- 227^a.- LENZ, W von., NOWAKONSKI, H., PRADER, A., und SCHIRREN, C.- Die Aetiologie des Klinefelter-Syndroms. Ein Beitrag zur Chromosomenpathologie beim Menschen. Schweiz. Med. Wschr. 89, 727, 1.959.
- 228^a.- LEON, N., FERRARI, I., and BOTTURA, C.- Chromosome constitution in a cas of Klinefelter's syndrome. Lancet, ii, 319, 1.960.
- 229^a.- LEVAN, A., and HSU, T.C.- Human idiogram. Hereditas, 45, 665, 1.959.
- 230^a.- LEVAN, A., and HSU, T.C.- The chromosomes of a mongoloid female mother of a normal boy. Hereditas. (Lind). 46, 770, 1.960.
- 231^a.- LEWIS, F.J.W., POULDING, R.H., and EASTHAND, R.D.- Acute leukaemia in an XO/XXX mosaic. Lancet, ii, 306, 1.963.
- 232^a.- LEWIS, F.J.M., HYMAN, J.M., MAC TAGGART, M., and POULDING, R.H.- Trisomy of autosome 16. Nature, 199, 404, 1.963.
- 233^a.- LINSTEN, J.- The nature and origin of X chromosome aberrations in Turner syndrome. I vol. Almqvist and WIKSELS. Uppsala. 1.963.
- 234^a.- LEJEUNE, J.- Autosomal disorders. Pediatrics 32, 326, 1.963.
- 235^a.- LUBS, N.A., KOENIG, E.U., and BRAND, I.K.- Trisomic 13-15. A clinical syndrome. Lancet, ii, 1.001, 1.961.
- 236^a.- LYON, M.F.- Genetics factors on the X chromosome. Lancet, ii, 434. 1.961.
- 237^a.- LEJEUNE, J., TURPIN, R., et GAUTIER, M.- Etude des chromosomes somatiques de neuf enfant mongoliens. C. R. Acad. Scien. 248, 1.721, 1.959.
- 238^a.- Mc INTYRE, M.N., STAPLES, W.I., STEINBERG, A.G., HEMPEL, J.M.- Familial Mongolism (Trisomy 21) resulting from a 15/21 translocation in more than three generations of a large kindred. Amer. J. Hum. Genet. 14, 335, 1.962.

- 239^o.-- MACC LEAN, N., MITCHELL, J.M., HARNDEN, D.G., WILLIAMS, J., JACOBS, P.A., BUCKTON, K.A., BAIKIE, A.G., Mc. BRIDE, J.A., STRONG, J.A., and CLOSE, H.G.; and JONES; D.C.-- A suvey of sex chromosomes abnormalities among 4.514 mental defective.
- 240^o.-- MAKINO, S., TONOMURA, A., and MATSUNAGE, E.-- Chromosome studies in ten cases of mongolism. Proc. Japan. Acad. 36, 670, 1.960.
- 241^o.-- MAKINO, S., and KANO, K.-- Cytological studies in cancer. II. Daily observations on the mitotic frequency and the variations of the chromosome number in tumour cell of the Yeshida sarcoma tough a transplant generation. J. Fac. Sci. HeKkaike. Univ. Semis. VI, 10, 225, 1.961.
- 242^o.-- MAKINO, S., and SASAKI, M.-- Chromosome constitution in normal human subjets and in one case of true hermaphrodities. Proc. Imp. Acad. Japan. 36. 156, 1.960.
- 243^o.-- MAKINO, S., TONOMURA, A., TAKAI, S., and MATUSNAGA, E.-- Chromosome studies in four human phenotypic intersexes. Proc. Imp. Acad. Japan. 36, 664. 1.960.
- 244^o.-- Mc. KAYE.-- Mongolism in non-identical twins. Amer. J. Dis. Child. 52, 141, 1.936.
- 245^o.-- MENDEL, J.-- Bulletin Histoire Naturell de Brno. 1.862.
- 246^o.-- MILEN, S.T., MAICANESEN, M.-- Syndrome de Klinefelter associe au mongolism et a l'ectopie testucilaire bilateral.. Path. et Biol. 11, 1.247, 1.963.
- 247^o.-- MILLER, O.J., MITTWOCH, M., and PENROSE, L.S.-- Spermatogenesis in man with special reference to anueploidy. Heredity. 14, 456, 1.960.
- 248^o.-- MILLER, O.J., ROBBINS; J., FISHMAN, R, Mc. DENIS, R., and ROSENTHAL, I.-- A chromosomal anomaly with multiple acular defect including retinal dysplasia. Amer. J. Ophtalmol. 55, 901, 1.963.
- 249^o.-- MILLER, J.Q., PICCARD, E.H., ALKAN, M.K., WARNER, S., and GERALD, P.S.-- A specific congenital brain defect (Arrhinencephaly) in 13/15 trisomy. New. England. J. Med. 268, 120, 1.963.
- 250^o.-- MINGEON. B.R., KAUFFMAN, B.N., YONG, E.J.-- A chromosome abnormality with cebtric fragmen in a para mongoloid child. Amer. J. Dis. Child. 104, 533, 1.962.
- 251^o.-- MITTWOOD, U.-- The X chromosome and the paradox ofheteropichosis. III. Conf. Int. Genet. Human. Rome. 1:961.
- 252^o.-- MITTWOOD, U.-- The chromosome complement in a mongolian imbecile. Ann. Eugen. Lond. 17, 37, 1.952.
- 253^o.-- MOORE, K.L., and BARR, M.L.-- Smear of the oral mucose in the detection of chromosomal sex. Lancet, ii, 57, 1.955.
- 254^o.-- MOORE, K.L., GRAHAM, M.A., and BARR, M.L.-- The detection of chromosome sex in hermaphrodites from a skin biopsy. Surg. Gyn. A. Obst. 93, 641, 1.953.

- 255^a.-- MOORE, K.L., GRAHAN, M.A., and BARR, M.L.-- The sex chromatin of the bovine fregmartin. *J. Esp. Zool.* 135, 101, 1.957.
- 256^a.-- MOORE, K.L.-- Sex reversal in newborn babies. *Lancet*, iii, 217, 1:959.
- 257^a.-- MOORHEAD, L.P., NOWELL, P.C., MELLMAN, W.J., BATIPPS, D.M., and HUNGERFORD, D.A.-- Chromosomes preparations of leukocytes cultures from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20, 613, 1.960.
- 258^a.-- MOORHEAD, P.S., and DEFFENDI, V.-- Asynchrony of DNA synthesis in chromosomes of human diploid cells. *J. of Cell. Biology.* 16, 202, 1.963.
- 259^a.-- MOORHEAD, P.S., MELLMAN, W.J., and WENAR, C.-- A familial chromosome translocation associated with speech and mental retardation. *Amer. J. Hum. Genet.* 113, 32, 1.961.
- 260^a.-- MORGAN, T.H.-- Sex limited inheritance in *Drosophila*. *Science*, 32, 120, 1.910.
- 261^a.-- MORRIS, J.-- The syndrome of testicular feminization as male pseudohermaphrodites. *Amer. J. Obst. Gynec.* 65, 1.292, 1.963.
- 262^a.-- MORSIER, G., et GAUTIER, G.-- La dysplasie olfactogenitale. *Path. et Biol.* 11, 1.267, 1.963.
- 263^a.-- MOSSIER, H.D., SCOTT, L.W., and COTTER, L.H.-- The frequency og the possitive sex chromatin patterns in males with mental deficiency. *Pediatrics*, 25, 291, 1.960.
- 264^a.-- MUKHERJEE, B.D., MILLER, O.J., BREG, W.R., and BADER, S.-- DNA replication of X chromosome in cultured leukocytes from pressumptive XXX, XXXXY and XO/X isochromosome X mosaic human subjects. *Genetics Today, Proceed. Xith. Con. Genetics. The Hague the Nitherlands.* 1.963.
- 265^a.-- MULDAL, S., GILBERT, C.W., LAJTHA, L.G., LINDSTEN, J., Rowley, J., and FRACCARO, M.-- Tritied thymidine incorporation in an isochromosome for the long arms of the X chromosome in man. *Lancet*, iii, 861, 1.963.
- 266^a.-- MULDAL, S., and OCKEY, C.H.,-- The "Double male" a new chromosome constitution in Klinefelter's syndrome. *Lancet*, ii, 492, 1.960.
- 267^a.-- MULDER, P.-- La dysplasie olfacto-genitale chez la femme. *Path. et Biol.* 11, 1.273, 1.963.
- 268^a.-- MUNRO, I.B., and FERGUSON-SMITH, M.A.,-- Spermatogenesis in the presence of female nuclear sex. *Scott. Med. J.* 3, 39, 1.958.
- 269^a.-- NELSON, W.O.-- Sex difference in human nuclei with particular reference to the Klinefelter's syndrome, gonadal agenesis and other types of hermaphroditism. *Acta. Endcr. (Kbh)*, 23, 227, 1.956.
- 270^a.-- NICHOLSON, D.N., and KEAY, A.J.,-- Mongolism in booth of twins of opposite sex. *Arch. Dis. in Chilhood*, 32, 164, 1.957.
- 271^a.-- NOWAKONSKY, H., LENZ, W von., BERGMAN, S., and REITALU, J.-- Chromosomenbefunden und genetischen Geschlecht beim Klinefelter syndrom. *Klin.*

Wschr. 36, 683, 1.960.

- 272^a.- NOWAKOWSKI, H., LENZ, W von., BERGMAN, S., und REITALU, J..- Chromosomes studies in identical twins with Klinefelter's syndrome. Parh. Biol. 211, 1,239, 1.963.
- 273^a.- NOWELL, P.C., HUNGERFORD, D.A..- Aetiology of leukaemia. Lancet, i, 113, 1.960.
- 274^a.- NOWELL, P.C., and HUNGERFORD, D.A..- A minute chromosome in human chronic granulocytic leukaemia. Science, 132, 1.497, 1.960.
- 275^a.- NOWELL, P.C., and HUNGERFORD, D.A..- Chromosomes studies in normal and leukaemias leukocytes. J. Nat. Cancer. Inst. 25, 85, 1.960.
- 276^a.- NOTHENTT, R.C.,.- Multiple congenital anomalies in a negro infant with 13-15 trisomy. Sth. Med. J. 55, 385, 1.962.
- 277^a.- OGUMA, K..- The segmentary structure of the human X-chromosome compared with that of rodens. J. Morph. 61, 1.937.
- 278^a.- OHNO, S., KAPLAN, W.D., and KINOSITA, R., and MAKINO, S..- Female germ cells of man. Exp. Cell, Res., 24, 106, 1.961.
- 279^a.- OHNO, S., KAPLAN, W.D., and KINOSITA, R..- X-chromosome behaviour in germ and somatic cells of Ratus norvirgicus. Exp. Cell. Res. 22, 535, 1.961.
- 280^a.- OHNO, S., and MAKINO, S..- The single X nature of sex chromatin in man. Lancet, i, 78, 1.961.
- 281^a.- OHNO, S., and HAUSCHKA, A..- Allocycly of the X-chromosome in tumours and normal tissue. Cancer. Res. 20, 541, 1.960.
- 282^a.- OIKAWA, K., GROMULTS, J.M., HIRSCHORN, K., and NOVIUS, J..- 13-15 trisomy with translocation. Human Chromosome Newsletter. 7, 11, 1.962.
- 283^a.- OIKAWA, K., and BLIYZARD, R.H..- Chromosomal studies in patients with congenital anomalies simulating those of gonadal aplasia. New England. J. Med. 264, 1.009, 1.961.
- 284^a.- OSTER, J..- Mongolism: A clinical genealogical investigation comprising 526 mongols living en Seelands an Neighbouring islands in Denmark. (Opera es Domo Biologiae Hereditariae Humanae Universitatis Hafniensis). Copenhagen. 1.953.
- 285^a.- The cause of mongolism. Danish. Med. Bull. 3, 158, 1.956.
- 286^a.- PAINTER, T.S..- The spermatogenesis of man. J. Exp. Zool. 37, 291. 1.923.
- 287^a.- PAINTER, T.S..- The Y chromosome in Mammals. Science. 53, 503, 1.921.
- 288^a.- PASQUALINI, R.O., VIDAL, G., and BURG, G.^E..- Psycopathology of Klinefelter's syndrome. Rewiew of thity one cases. Lancet, ii, 164, 1.957.
- 289^a.- PATAU, K..- The identification of individual chromosomes, specially in man. Am. J. Human. Genet. 12, 250, 1.960.

- 290^a.-- PATAU, K.-- Chromosome identification and the Denver report. *Lancet*, i, 953, 1.961.
- 291^a.-- PATAU, K., SMITH, D.W., THERMAN, E., INHORN, S.L., and WAGNER, H.P.-- Multiple congenital anomaly caused by an extra autosome. *Lancet*, i, 790, 1.960.
- 292^a.-- PATAU, K., THERMAN, E., SMITH, D.W., and LE MARS, R.I.-- Trisomy for chromosome N^o 18 in man. *Chromosoma*, 12, 280, 1.961.
- 293^a.-- PATAU, K., THERMAN, E., INHORN, S.L., SMITH, D.W., and RUESS, A.L.-- Partial trisomy syndrome. II A insertion an cause of the O.F.D. syndrome in mother and daughter. *Chromosoma (Berl)*, 12, 573, 1.961.
- 294^a.-- PATAU, K., THERMAN, E., INHORN, S.L., and PICKEN, B.F.-- The cytogenetics of the Stürge-Weber' syndrome. *Abst. Sec. Hum. Genet.* 14, 1.961.
- 295^a.-- PENROSE, L.S.-- Parenteral age and non-disjunction in Human chromosomal abnormalities. Ed. Charles C. Thomas. Springfield. 1.962.
- 296^a.-- PENROSE, L.S.-- The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J. Genet.* 27, 219, 1.933.
- 297^a.-- PENROSE, L.S.-- The relative aetiological importance of birth order and maternal age in mongolism. *Proc. Roy. Soc. B.* 115, 131, 1.934.
- 298^a.-- PENROSE, L.S.-- Maternal age order of birth and developmental abnormalities. *J. Ment. Sci.* 85, 1.141, 1.959.
- 299^a.-- PENROSE, L.S.-- Observations on the etiology of mongolism. *Lancet*, ii, 505, 1.954.
- 300^a.-- PENROSE, L.S., ELLIS, J.R., and DELHANTY, J.D.A.-- Chromosomal translocations in mongolism and in relatives. *Lancet*, ii, 409, 1.960.
- 301^a.-- PENROSE, L.S.-- Paternal age in Mongolism. *Lancet*, i, 1.101, 1.962.
- 302^a.-- PENROSE, L.S.-- A method of separating the relative aetiological effects of birth order and maternal age with special reference to mongolism incidence. *Ann. Eugenics.* 6, 108, 1.934.
- 303^a.-- PENROSE, L.S., and DELHANTY, J.D.A.-- Familial Langdon-Down anomaly with chromosomal fussion. *Ann. Hum. Genet. London.* 25, 243, 1.961.
- 304^a.-- PENROSE, L.S.-- The causes of Down' s syndrome. *Advances in Teratology.* London. Loges Press. 1.965.
- 305^a.-- PERRAULT, M., KLOTY, B., et HAUSSER, E.-- Deux cas de syndrome de Turner avec sudi-mutite dans la memme fratrie. *Bull. Sec. Med. Hop. Paris* 67, 3, 79, 1.951.
- 306^a.-- PETERSEN, G., and BONMIER, G.-- Inherited sex-mosaic in man. *Hereditas (Lund)*, 23, 49, 1.937.
- 307^a.-- PFEIFFER, R.A.-- The transmission of a G/G translocation. *Lancet*, i, 1.163, 1.963.
- 308^a.-- PLUNKETT, E.R., and BARR, M.L.-- Testicular dysgenesis affecting the

- seminiferous tubules principally with chromatin positive nuclei. *Lancet*, ii, 853, 1.956.
- 309^a.- POLANI, P.E., BRIGGHS, J.H., FORD, C.E., CLARK, C.M., and BERG, J.M.-- A mongold girl with 46 chromosomes. *Lancet*, i., 721, 1.960.
- 310^a.- POLANI, P.E.-- Sex chromosome anomalies in Man. In *Chromosomes in Medicine*. Williams Heineman Books Ltd. London, 1.961.
- 311^a.- POLANI, P.-- The sex chromosomes in Klinefelter's syndrome and in gonadal dysplasia: evidence for non-disjunction, cleavage loss of other sex-chromosome aberration in man and the function of the Y chromosome. In *Molecular Genetics and Human Disease*. Ed. L.I. Gardner. C.C. Thomas Springfield. Illinois, 153, 1.960.
- 312^a.- POLANI, P.E., BISHOP, P.M.F., LENNOX, B., FERGUSSON-SMITH, M.A., STEWART, J.S.S., and PRADER, A.-- Colour vision studies and the X chromosome constitution of patients with Klinefelter's syndrome. *Nature*. Lond. 182, 1.092, 1.958.
- 313^a.- PRIEST, J.H., BRYANT, J.S., and MOTULSKY, A.G.-- Down's syndrome trisomy and a "de novo" translocation in a family. *Lancet*, ii, 411, 1.963.
- 314^a.- PRUNTY, F.T.G., Mc SWINEY, R.R., and CLAYTON, B.E.-- Primary gonadal insufficiency in a girl and a baby. *J. Clin. Endocrinol.* 13, 1.480, 1.955.
- 315^a.- REFORZO-MEMBRIVES, J., TRABUCCO, A., and ESCARDO, F.-- Rudimentary testes, delayed growth and congenital malformations. *J. Clin. Endocrinol.* 9, 1.333, 1.949..
- 316^a.- REHN, A.T., and THOMAS, E.-- Family history of a mongoloid girl who bore a mongoloid child. *Amer. J. Ment. Defic.* 62, 409, 1.957.
- 317^a.- REINFENSTEIN, J.E.C.-- Hereditary familial hypogonadism. *Proc. Am. Fed. Clin. Res.* 3, 86, 1.947.
- 318^a.- RICHARDS, B.W., and STEWART, A., and SYLVESTER, P.E.-- Reciprocal translocation and mosaicism in a mongol. *J. Ment. Defic. Res.* 9, 118, 1.963.
- 319^a.- RICHARDS, B.W., and STEWART, A.-- Mosaicism in a mongol. *Lancet*, i, 274, 1.962.
- 320^a.- RIDLER, M.A.C., SHAPIRO, A., DELHANTY, J.D.A., and SMITH, G.F.-- A mosaic mongol with normal leukocytes chromosomes. *Brit. J. Psychiat.* 111, 183, 1.965.
- 321^a.- ROBINSON, A.-- A proposed standard system of nomenclature of human chromosomes. (*J. A. M. A.*) 174, Sept. 10, 1.960. 1.963.
- 322^a.- RHODE, R.A., LEE, A., and SAPIN, S.-- A new trisomy-translocation chromosome, (Long-arm E/E). *Lancet*, ii, 1.309, 1.963.
- 323^a.- ROSENFELD, R.L., BREIBART, S., ISAACS, H., KLEVITT, H.D., and MELLMAN, W.I.-- Trisomy of chromosomes 13-15 and 17-18: its association with in-

- fantile arterioesclerosis. Amer. J. Med. Sci. 244, 763, 1.962.
- 324^o.-- ROSIER, R., STALDER, G., et TAILLARD, W.-- Le caryotype en pathologie infantile. Proc. Second. Intern. Congress. Hum. Genet. Roma. 1.961.
- 325^o.-- ROWLEY, J., MULDAL, S., GILBERT, C.N., LAJTHA, L.C., LINDSTEN, J., FRACCARO, M., and KALJSER, K.-- Synthesis of desoxyribonucleic on X-chromosome of an XXXXY male. Nature, 197, 251, 1.963.
- 326^o.-- RUSSEL, W.L., RUSSEL, L.B., and GOWER, J.S.-- Exceptional inheritance of a sex-linked gene in the mouse explained on the that the X/O sex chromosome constitution is female. Proc. Nat. Ac. Sc. 45, 554, 1.959.
- 327^o.-- SACHS, L.-- Sex linkage and the sex chromosome in man. Ann. Eugenics. London. 18, 255, 1.954.
- 328^o.-- SANDBERG, A., CROSSWHITE, L.H., and GORDY, E.-- Trisomy of a large chromosome. Association with mental retardation. J. Amer. Med. Assoc. 174, 221, 1.960.
- 329^o.-- SANDBERG, A., KOEP, G.F., CROSSWHITE, L.M., and HAUSCHKA, T.S.-- The chromosome constitution of human marrow in various developmental and blood disorders. Am. J. Hum. Genet. 12, 231, 1.960.
- 330^o.-- SANDBERG, A., ISHIHARA, T., and HAUSCHKA, T.S.-- An XYY human male. Lancet, ii, 488, 1.961.
- 331^o.-- SAWYER, G.M.-- Case report. Reproduction in a mongoloid. Amer. J. Ment. Defic. 54, 204, 1.949.
- 332^o.-- SCHADE, H., ACHOELLER, L., and SCHULTZE, K.W.-- D trisomy (Patau syndrome) mit Kongenitaler myeloscher Leukämie. Med. Welt. 2, 690, 1.962.
- 333^o.-- SCHLANG, R.-- A mongolian mother and her child. A case report. Acta Genet. (Basel). 7, 533, 1.957.
- 334^o.-- SCHERZ, R.G., MAJOR, M.C., and ROECKEL, I.E.-- The XXXXY syndrome. J. Pediat. 63, 1.093, 1.963.
- 335^o.-- SEGAL, S.J., and NELSON, W.O.-- Developmental aspects of human hermaphroditism. The significance of sex chromatin pattern. J. Clin. Endocrin. 17, 676, 1.957.
- 336^o.-- SERGOVICH, F.R., ZOLTAN, H.C., and CARR, D.H.A.-- A 13-15/21 translocation chromosomes in carrier father and mongol son. Canad. Med. Ass. J. 87, 852, 1.962.
- 337^o.-- SCHMID, W., BIESELE, J.J., and LAWLIS, M.G.-- Mentally retarded schizoid twin girls with 47 chromosomes. Lancet, ii, 409, 1.962.
- 338^o.-- SERGOVICH, F.R., Zoltan, H.G., and CARR, D.H.-- Twelve unrelated translocation mongols: Cytogenetics, genetics and parenteral age data. Cytogenetics, 5, 34, 1.964.
- 339^o.-- SERGOVICH, F.R., MADRONICH, J.S., BARR, M.L., CARR, D.H., and LANGDON, W.A.-- The D trisomy syndrome a case report with a description of ocular pathology. Canad. Med. Ass. 89, 151, 1.963.

- 340^a.- SCHAR, B., LOUSTALOT, P., and GROSS, F..- Demelcoccin (Substance F), ein neu aus Colchicum Autumnale isoliertes alkaloid mit starker antimitotischer Wirkung. *Klin. Wschr.* 32, 49, 1.954.
- 341^a.- SHARER, K., Huaschteck, E., and MUHLETHALER, J.P..- Trisomy syndrome. *D. Helv. Med. Acta*, 29, 423, 1.962.
- 342^a.- SHAW, M.W..- Segregation ratios and linkage studies in a family with six translocation mongols. *Lancet*, i, 1.407, 1.962..
- 343^a.- SHAW, M.W., and NISHIMURA, F..- Trisomy for a large acrocentric chromosome groupe (13,14, 15). *Chromosome Newsletter*, 4, 1.961..
- 344^a.- SHUTTLEWORTH, G.E..- Mongolian imbecility. *Brit. Med. J.* 2, 661, 1.909.
- 345^a.- SIEBNER, H., KLAUS, D., and HENI, F..- Ein extra chromosomebeider Pelger-Huetscher Kernanomalie. *Mediz. Welb.* 877, 1.963.
- 346^a.- SLIZYNSKI, B.M..- Sexual dimorphism in mouse gametogenesis. *Genet. Res.* 1.477, 1.960..
- 347^a.- SLIZYNSKI, B.M..- The pachytene stage in mammalian oocytes. *Nature*, 189, 638, 1.961..
- 348^a.- Simplified culture technique in chromosome analysis. *Lancet*, i, 117, 1.962.
- 349^a.- SMITH, D.W., PATAU, K., THERMAN, E., and DEMARS, R.I..- The D₁ trisomy syndrome. *J. of Pediatrics.* 62, 326, 1.963..
- 350^a.- SMITH, D.W., PATAU, K., THERMAN, E., and INHORN, S.L..- A new autosomal trisomy syndrome. *J. Pediat.* 57, 338, 1.960..
- 351^a.- SMITH, D.W., PATAU, K., and THERMAN, E..- The 18 trisomy syndrome and the D₁ trisomy syndrome. *Abstract 31st. Meeting Soc. Pediat. Res.* 130, 1.961..
- 352^a.- SMITH, D.W., PATAU, K., THERMAN, E., and INHORN, S.L..- The N^o 18 trisomy syndrome. *J. Pediat.* 60, 513, 1.962..
- 353^a.- SMITH, S.G..- The diagnosis of sex by means of heteroploidy. *Sci. Agric.* 25, 566, 1.945..
- 354^a.- SOUGUIN-MIBASHAN, R., and JACKSON, W.P..- Turner's syndrome in the male. *Brit. Med. J.* 2, 371, 1.953..
- 355^a.- STADLER, G.R., BUHLER, E.M., and WEBER, J.R..- Possible trisomy in chromosome group 6-12. *Lancet*, i, 1.379, 1.963..
- 356^a.- STADLER, G.R., BUHLER, E.M., and ROSSIER, R..- Chromosomal constitution in developmental anomalies. *X. Congres. Int. Pediat.* 9-15 Sept. Lisboa. 1.962..
- 357^a.- STEIKER, D., MELLMAN, W.J., BONGIOVANNI, A.M., and EBERLEIN, W.B., and LEBOEUF, G..- Turner's syndrome in the male. *The J. of Pediatrics*, 58, 321, 1.961..
- 358^a.- STERN, G..- *Principes of Human Genetics.* 2nd. Ed. W. H. Freeman and Co. San Francisco. 1.960..

- 359^a.-- STEWART, J.S.S.-- Mechanismes of meiotic non-disjunction in man. In Genetic Mechanism in Human Disease. M.F. Ashley Montagu, 1.961.
- 360^a.-- STEWART, J.S.S.-- Mechanismes of meiotic non-disjunction in man. Charles. C. Thomas, Springfield. 1.961..
- 361^a.-- STEWART, J.S.S., WEEB, J., and HEWITZ, D.-- A survey of childhood malignancies. Brit. Med. J.. i. 1.495, 1.958..
- 362^a.-- STILES, K.A.-- Reproduction in a mongoloid imbecily. Proc. Sth. Int. Genet., 2, 276, 1.958..
- 363^a.-- SWANSON, C.P.-- Citology and cytogenetics. Mac Millan and Co. London. 1.958..
- 364^a.-- TAILLARD, W., et PRADER, A.-- Etude genetique du syndrome de feminisation testiculaire totale et partielle. J. Genet. Hum. 6,13, 1.967.
- 365^a.-- TAFT, P.D., and BROOKS, S.E.H.-- Late labelling of iso-X-chromosome. Lancet, ii, 1.069, 1.963..
- 366^a.-- TAYLOR, J.H.-- The duplication of chromosomes. Scientific American. 196, 36, 1.958..
- 367^a.-- TAYLOR, J.H., WOODS, P.S., and HUGHES, W.L.-- The organization and duplication of chromosomes as revealed by auto-radiographic studies using tritium labelled thymidine. Proc. Nat. Acad. Sc. Wash. 43, 122, 1.957.
- 368^a.-- THERMAN, E., PATAU, K., SMITH, D.W., and DEMARS, R.I.-- The D trisomy syndrome and XO gonadal dysgenesis in two sisters. Am. J. Human. Genet. 13, 193, 1.961..
- 369^a.-- THULINE, H.C., and PRIEST, J.H.-- Pregnancy in a 14-years-old-mongoloid. Lancet, i, 1.115, 1.961..
- 370^a.-- THULINE, H.C., NORBY, D., and PRIEST, J.H.-- Color-vision defects and chromosome number anomalies: Report of a color-vision defective XXXXY male, his family and a control series for color-vision defects. Amer. Soc. Human. Genet. Annual Meet. Aug. 29, 1.962..
- 371^a.-- TJIO, J.H., and LEVAN, A.-- The chromosome number of man. Hereditas. 42, 1, 1.956..
- 372^a.-- TJIO, J.H., and LEVAN, A.-- El numero de cromosomas en el hombre. Ann. Est. Exp. Auñá Dei. 4, 173, 1.956..
- 373^a.-- TJIO, J.H., and PUCK, T.T.-- Somatic chromosomes in man. Proc. Nat. Acad. Sc. 44, 1.229, 1.958..
- 374^a.-- TOUCH, I., COURT-BROWN, M., BAIKIE, A.G., BUCKTON, W.E., HARNDEN, D.G., JACOBS, P.A., KING, M.J., and Mc. BRIDE, J.A.-- Cytogenetics studies in chronic myeloid leukaemia and acute leukaemia associated with mongolism. Lancet, i, 411, 1.961..
- 375^a.-- TOUCH, I.M., COURT-BROWN, W.M., BAIKIE, A.G., BUCKTON, W.E., HARNDEN, D.G., JACOBS, J.A., and WILLIAMS, J.A.-- Chronic myeloid leukaemia cytogenetics studies before and after splenic irradiation. Lancet, ii, 115, 1.962.

376^a.- TOUGH, I.M., COURT-BROWN, W.M., JACOBS, P.A., BAIKIE, A.G., WILLIAMSON, E.R.^D.- Cytogenetics studies in bone-marrow in chronic myeloid leukaemia. *Lancet*, i, 844, 1.963..

377^a.- TOUGH, I.M., COURT-BROWN, W.M., BAIKIE, A.G., BUCKTON, K.E., HARNDEN, D.G., JACOBS, P.A., KING, M., and Mc. BRIDE, J.A.- Cytogenetics studies in chronic myeloid leukaemia and other leukaemias associated with mongolism. *Lancet*, i, 411, 1.961..

378^a.- TOWNER, P.L., DEHART, G.E., HECHT, R., and MANNING, J.A.- Trisomy 13-15 in a male infant. *The J. of Pediatrics*, 60, 528, 1.962..

379^a.- TRUBOWITZ, S., KIRMAN, D., and MASEK, B.- The leukocyte alkaline phosphatase in mongolism. *Lancet*, ii, 486, 1.962..

380^a.- TURNER, H.H.- A syndrome of infantilism congenital, webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology*, 23, 566, 1.938..

381^a.- TURNER, B., JENNINGS, A.N.- Trisomy for chromosome 22. *Lancet*, ii, 49, 1.961..

382^a.- TURNER, B., JENNINGS, A.N.; DULK, M., and STAPLETON, T.- A self-perpetuating ring chromosome. *Med. J. Aust.* 49, 56, 1.962..

383^a.- TURPIN, R., LEJEUNE, J., LAFOUCARDE, J., et GAUTIER, M.- Aberrations chromosomiques et maladie humaine. La polydispondilie a 45 chromosomes. *C. R. Acad. Sci. Paris.* 248, 3.636, 1.959..

384^a.- TURPIN, R., et LEJEUNE, J.- Les chromosomes humaines. Ed. Gautier-Villard. 1.965..

385^a.- TURPIN, R., CARATZALI, A., et ROGIER, R.- Etude etiologique de cent quatre cas de mongolism et considerations sur la pathogenie de cette maladie. *Prem. Congre. Fed. Int. Latine de Stas. Eug.* Ed. Masson. 154, 1.937..

386^a.- TURPIN, R., et LEJEUNE, J.- Etude d'une famille comportant quatre freres et soeurs mongoliens. *Sem. Hop. Paris.* 76, 3.955, 1.953..

387^a.- TURPIN, R., et LEJEUNE, J.- Les chromosomes humaines. Ed. Gauthier-Villard. pp. 219, 1.965..

388^a.- TURPIN, R., THOYER-ROYAT, J., LAFOUCARDE, J., LEJEUNE, J., CAILLE, B., et KESSEHAR, A.- Coincidence de mongolism et de syndrome de Klinefelter chez l'un et l'autre jumeaux d'une paire monozygote. *Pediatrie*, 19, 43, 1.964..

389^a.- TURPIN, R., et BERNYER, C.- De l'influence de l'heredite sur la formule d'Arnett (cas particuliere du mongolism). *Revue d'hematologie*, 2, 189, 1.947..

390^a.- TURPIN, R., LEJEUNE, J., et BRETON, A.- Hermaphroditism XX/XXY. *C. R. Acad. Sci.* 255, 3.088, 1.962..

391^a.- TURPIN, R., et LEJEUNE, J.- Les chromosomes humaines. Ed. Gautier-Vi-

- llards. p. 288, 1.965..
- 392^a.-- ULLRICH, O.-- Über typische Kombinationsbilder multiples abartungen Kinderheilk. 49, 271, 1.930..
- 393^a.-- UPCOTT, M.-- The origin and behaviour of chiasmata. *Eremurus spectabilis*. *Cytologia*, 7, 118, 1.936..
- 394^a.-- VALENTINE, W.N., and BECK, W.S.-- Leukocytes phosphatases activity in health, leukocytosis and myelocytic leukaemia. *J. Lab. Clin. Med.* 38, 39, 1.951..
- 395^a.-- VISLIE, H., WEIN, M., BROGER, A., and MOHR, J.-- Chromosome abnormalities in a mother and two mentally retarded children. *Lancet*, ii, 76, 1.962.
- 396^a.-- WAARDENBURG, P.J.-- Das menliche Auge und seine Erhanlangen. Hague. Martinus Nijhoff, 1.932..
- 397^a.-- WADINGTON, C.R.-- An introduction to Medical Genetic. Ed. Allen and Unwin. London. 1.959..
- 398^a.-- WANG, H.C., MELNUK, J., McDONALD, L.T., UCHIDA, I., CARR, D.H., and GOLBERG, B.-- Ring chromosome in human beings. *Nature*, 195, 733, 1.962..
- 399^a.-- WARBOUG, M., and MIKKELSEN, M.-- A case of 13-15 trisomy or Barbolin-Pantan's syndrome. *Acta. Ophthalm. (Kbh)*. 41, 321, 1.963..
- 400WARKANY, J., WEINSTEIN, E.D., SOUKUP, S.W., and CURLESS, M.C.-- Mental retardation. absence of patellae, other malformations with chromosomal mosaicism. *J. Pediat.* 61, 802, 1.962..
- 401^a.-- WARKANY, J., WEINSTEIN, J.H., SOUKUP, S.W., RUBINSTEIN, J.H., CURLESS, M.C.-- Chromosomes analysis in a children's hospital. *Pediatrics.*, 33, 454, 1.964..
- 402^a.-- WATSON, J.D., and CRICK, F.H.C.-- The structure of DNA. Cold. Spring. Harbour Symposium. *Quant. Biol.* 18, 123, 1.953..
- 403^a.-- WAXMAN, S.H., CARTLER, S.M., and KELLY, V.C.-- Apparente masculinization of the female foetus diagnosed as true hermaphroditisme by chromosomal studies. *J. of Pediatr* 60, 540, 1.962..
- 404^a.-- WHITE, M.J.D.-- Animal cytology and Evolution. 2nd. Ed. Cambridge Uniner-sity Press. 1.954..
- 405^a.-- HARNDEN, D.G.-- Normal and abnormal cell division. Chromosomes in Medicine. London, 1.962..
- 406.-- WELSHON, W.J., and RUSSEL, L.D.-- The Y chromosome as the bearer of male determining factors in the mouse. *Proc. Nat. Acad. Sci. Wash.* 45, 560. 1.959.
- 407^a.-- WICIK, J.A.M. van., TIJDINK, G.A.J., and STOLTE, L.A.M.-- A case of partial trisomy. *Lancet*, ii, 1.454, 1.961..

- 408^a.- WILKINS, L.- The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 2nd. Ed. C.C. Thomas. Springfield. Illinois. p. 207, 1.957..-
- 409^a.- WILKINS., L.- Diagnosis selection of sex rearing and treatment of various types of abnormal sex. Defferentiation in Clinical Endrocrinology. Ed. E. D. Astwood, Grune ans Stratton. New York, vol I, p. 437, 1.960.
- 410^a.- WRIGHT, S., DAY, R.W., MOSSIER, M.D., KOOW, A., and MUELLER, H.- Klinefelter's syndrome, Down's syndrome (Mongolism) and twinning in the same sibship. J. Pediat, 62, 217, 1.963..
- 411^a.- YAKOVIEV, I.- Pathoarchitectonic studies of cerebral malformations III. Arrinencephalies. J. Neuropt. Exper. Neurol. 18, 22, 1.959.
- 412^a.- ZELLWERGER, H., MIKANO, K., and ABBO, G.- An unusual translocation in mongolism. J. Pediat. 62, 225, 1.963.
- 413^a.- ZELLWERGER, H., and MIKANO, K.- Chromosomal mosaicism in mongolism. Lancet, i, 827, 1.963..
- 414^a.- ZELLWEGGER, H., MIKANO, K., and ABBO, G.- Two case of a multiple malformations with an autosomal chromosomal aberrations. Partial trisomy D. Helvet. Ped. Acata. Basel. 17, 290, 1.962..
- 415^a.- ZETTERQVIST, P.- Multiple occurrence of atrial septal defect in a family. Acta. Paediatrica. Vol 49, 741, 1.960..
- 416^a.- ZUBLIN, W.- Zur psychologie das Klinefelter syndroms. Acta. Endocr. 14, 137, 1.953..
- 417^a.- ZUCKERMAN, S.- Origin and developmental of oocyte in foetal and nature mammals. Soc. Endocr. 7, 67, 1.960..

INDICE

Introduccion.....	Pagina	2
Generalidades.....	2	" 8
Material y Metodos.....	"	" 23
Casuística.....	"	" 36
Resultados.....	"	" 62
Sindrome de Down.....	"	" 66
Sindrome de Smith-Patau.....	"	" 86
Sindrome de Edwards.....	"	" 92
Otras anomalias autosomicas.....	"	" 96
Cardiopatias y Cromosomopatias...	"	" 102
Alteraciones cromosomicas en los procesos proliferaticos malignos.	2	" 107
Patologia de los cromosomas se- xuales.....	"	" 112
Sindrome de Disgenesia gonadal femenina.....	"	" 119
Disgenesia gonadal masculina.....	"	" 125
Estadios intersexuales.....	"	" 134
Conclusiones.....	"	" 143
Bibliografia.....	"	" 149
Indice.....	"	" 178

Sevilla. Mayo de 1.968