

Trisomía G₁ (mongolismo)

Dr. Emilio Yunis M. D. *

Dra. Emilia Federicci de la Cruz. M. D. **

Dr. Fabio Salamanca. M. D. ***

Sta. Myriam Leibobici. ****

Dr. Sabas Abuabara F. M. D.

ESTUDIO DE 57 CASOS

INTRODUCCION Y RECUENTO HISTORICO

La trisomía G₁, conocida más comúnmente como Síndrome de Down y Mongolismo fue la primera aberración cromosómica numérica descrita en el humano, en 1959 por Lejeune y Col. (1).

Trabajo elaborado por la Sección de Genética Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional. Premio Nacional de Medicina "Federico Lleras Acosta" 1970 de Laboratorios "Hormona".

* Profesor Asociado, Director de la Sección de Genética Médica.

** Profesora Asistente de la Sección de Genética Médica.

*** Instructor Asistente de la Sección de Genética Médica.

**** Instructor Asistente de la Sección de Genética Médica.

REV. FAC. MED. U. N.

Quizás quien primero llamó la atención sobre esta entidad fue Esquirol en 1838, refiriéndose a los pacientes afectados como "esos sujetos cuya talla es pequeña, la cabeza poco voluminosa, la comisura palpebral externa más elevada que la interna, la nariz deprimida en su base". Posteriormente, en 1846, F. Seguin agregó a la anterior descripción "La nariz truncada, la lengua grande y fisurada y la sensibilidad de los pulmones y tegumentos a las infecciones". En 1866 el mismo Seguin habló de la "diátesis furfurácea de esos buenos niños que pueden aprender a hablar y adquirir algunos conocimientos".

En 1866 apareció la primera publicación de John Langdon Haydon Down, de quien tomaría el nombre la entidad por cerca de un siglo. Dada la importancia del personaje, un breve recuento de su carrera profesional es necesario. Había nacido el 18 del XI mes de 1828 en Tor Point, en Cornwell. Ingresó en 1853 al London Hospital, en donde haría su ca-

rrera de medicina. En 1856 tomó el M.B. en Londres con la medalla de oro en Fisiología y en 1857 tomó el M.R.C.P. y el M.D. también en Londres. Ese mismo año fue elegido médico asistente en el London Hospital y durante los diez años siguientes vivió entre Londres y Earlswood, en donde en 1858 había solicitado ser nombrado médico superintendente del "Earlswood Asylum for idiots", en Surrey, siguiendo la orientación que se había forjado en su época de estudiante. Como director de dicho asilo, tuvo oportunidad de describir, entre otros un caso de distrofia adiposo-genital que él llamó "polisarcia", una distrofia muscular pseudo-hipertrófica y un caso de ausencia de cuerpo calloso. Dado que su interés en la práctica médica radicaba fundamentalmente en las idiocias, él quiso reconocer en los diferentes tipos de la misma una distribución étnica; ello lo llevó a hablar y establecer la "idiocia negroide", la "idiocia mongoloide" y la "idiocia azteca". Esa clasificación étnica le permitía afirmar que si un miembro de la raza blanca, con deficiencia mental podía mostrar hallazgos no propios de esa raza, ello probaba que las diferencias raciales eran no específicas.

La descripción clásica que hizo del "idiota mongólico" está contenida en una publicación titulada "Observaciones sobre una clasificación étnica de los idiotas" (1866). La parte pertinente dice así: "...el cabello no es negro como el mongol real, sino de un color marrón, liso y ralo. La cara es plana y ancha, carente de prominencias. Las mejillas son redondas y prolongadas lateralmente. Los ojos están situados oblicuamente y los cantos internos están más separados que en los normales. La hendidura papebral es muy angosta. La frente está arrugada transversalmente a causa de la constante ayuda que los elevadores del párpado

derivan del músculo occipito-frontal para la apertura de los ojos. Los labios son grandes y gruesos, con fisuras transversales. La lengua es larga, gruesa y muy arrugada. La nariz es pequeña. La piel tiene un ligero tinte amarillo sucio y es deficiente en elasticidad dando la apariencia de ser muy grande para el cuerpo..." "El aspecto del niño es tal que es difícil darse cuenta que es un hijo de europeos, pero estas características están tan frecuentemente presentes que no puede haber duda de que éstos hallazgos étnicos son el resultado de degeneración"(2).

Así, Down interpretaba los caracteres hallados en el "idiota mongólico" como una regresión dentro de la escala evolutiva que llegaba en este caso al grupo mongol. Sin embargo, J.L. Langdon-Down, hijo de J.H.L. Down escribía 1906: "Parecería que las características que a primera vista sorprendentemente sugieren hallazgos mongólicos, son accidentales y superficiales, estando constantemente asociadas, como lo están, con otros hallazgos que de ninguna manera son característicos de esa raza, y si éste es un caso de reversión, debe serlo a un tipo más primitivo que el mongol, del cual muchos etnólogistas creen que se han derivado todas las razas humanas. Por otra parte, puede ser un caso de variación, aunque parece ser difícil aplicar tal término a una condición que comprende peculiaridades tan amplias y correlacionadas que se presentan con tanta frecuencia" (3). Así, el hijo de Down refutaba algunas de las afirmaciones de su padre, pero situando el problema en el mismo terreno. Simultáneamente, Weissman atribuía la variación a cambios en los cromosomas del "plasma germinal". Se anticipaba este último a descubrimientos que se presentarían posteriormente.

Cuando Benda hizo su descripción,

ahora clásica en la literatura, de esta entidad, su posible origen cromosómico había sido sugerido previamente.(4,5,6,7).

Desde fines del siglo pasado, los citólogos estaban conscientes de la importancia de los cromosomas, y el estudio de los del humano, precedió en tiempo al redescubrimiento de las leyes de Mendel. En 1891, von Hansemann informó un número de cromosomas de 18, 24 y más de 40 en tres células de tejido humano normal. Fleming en 1898 y Duesberg en 1906 propusieron que el número diploide de cromosomas humanos era de 24; simultáneamente, otros proponían que dicho número era de 22, 36 y 32. Esta confusión entre las diferentes opiniones era debida a la mala calidad de las preparaciones y a dificultades en la observación, pues utilizaban muestras de testículos de ajusticiados, obtenidos cuando los tejidos presentaban ya graves alteraciones. En 1912, Winiwarter (8), tomó material testicular de biopsia quirúrgica, que con fijación inmediata, le permitió afirmar que el número diploide de cromosomas era de 47 para el hombre (46 autosomas y un X) y de 48 para la mujer (46 autosomas y dos X), asimilando la determinación del sexo en el humano al mecanismo descrito unos años antes (1906) para el saltamontes, en donde el macho es XO y la hembra XX. En 1921, Painter (9) descubrió el cromosoma Y en el hombre; a pesar de haber encontrado un número de 46 cromosomas, inducido por los señalamientos anteriores, estuvo de acuerdo en que el número de cromosomas era de 48 para ambos sexos. Solo en 1956, Tjio y Levan (10) establecieron, sin lugar a dudas, que el número cromosómico diploide normal en el humano era de 46, para cualquiera de los dos sexos, con variación en el par de cromosomas sexuales: XX en la mujer y XY en el hombre.

Impresionado por la diversidad de las manifestaciones del "mongolismo", lo que lo hacía pensar que el problema no podía estribar en un solo gene, Waardenburg (4) en 1932 fue el primero en afirmar que el mongolismo podría deberse a una aberración cromosómica, de "deficiencia o duplicación". Bleyer (5) en 1934 tomando el ejemplo de una trisomía en un insecto, esbozó la idea de que el "mongolismo" podría también deberse a una trisomía. Turpin y Caratzali (6), en 1939 también hablaron de una causa etiológica cromosómica de la entidad que nos ocupa, y Penrose (7) sugirió una mutación cromosómica.

Durante las décadas del 30 y 40 se realizaron varios estudios que complementaban las primeras observaciones hechas por Shuttelworth en 1909, en relación con el hecho de que las madres de niños mongólicos tenían un promedio de edad mayor que el promedio de edad de las madres de niños normales. Jenkins en 1933 y Penrose en 1935 mostraron que la edad paterna no tenía la misma relación que la materna con respecto a la aparición de niños afectados.

El estudio sistemático de cromosomas en mongólicos lo inició Nittwoch en 1952 quien examinando biopsias testiculares de mongólicos, observó la presencia de 24 masas cromosómicas, pero como en esos momentos se tenía como cierto que el número diploide normal era de 48, concluyó que no había aberración cromosómica demostrable en el estudio hecho por él (11).

Antes de seguir adelante es necesario anotar que en 1929, Kemp (12) hizo un progreso importante en el estudio de los cromosomas, pues introdujo el cultivo de tejidos para observar las mitosis somáticas, y en 1934, Kroutchov y Berlin

observaron las mitosis obtenidas por cultivos de glóbulos blancos de sangre periférica. En 1952, Hsu (13) hizo otro adelanto en el estudio de las mitosis en cultivos de tejidos, y fue lo que él llamó el "choque hipotónico" antes de fijar las preparaciones; consiste éste en poner las células cultivadas en un medio hipotónico, con lo cual dichas células se hacen turgentes, y ello facilita la dispersión de los cromosomas y su mejor observación.

Fue utilizando el cultivo de tejidos y el choque hipotónico como Tjio y Levan, de quienes ya hemos hablado, lograron determinar el número exacto de los cromosomas humanos. Determinación del número de cromosomas en las células sexuales fue hecho en 1956 por Ford y Hamerton (14) meses más tarde que el trabajo de Tjio y Levan.

En Julio de 1958, Lejeune (15) reveló por primera vez la existencia de un cromosoma supernumerario (47 cromosomas en lugar de 46) en un mongólico, utilizando el cultivo de leucocitos de sangre periférica; se discutió en ese entonces la existencia de un fragmento cromosómico, dado por la ruptura de un brazo de un cromosoma del par 4, o a la existencia de un cromosoma supernumerario verdadero.

En enero de 1959, el estudio de dos mongólicos más por Lejeune y colaboradores (16) permitió afirmar con más certidumbre la existencia de un cromosoma supernumerario, confirmándose en febrero del mismo año (17) sobre nueve pacientes en total, proponiendo entonces esos mismos autores (1) la hipótesis de una trisomía como causa del mongolismo, trisomía del par 21. El mismo resultado fue obtenido rápidamente por otros autores, entre otros por Ford y col. (18) con un caso de trisomía 21 y síndrome de Klinefelter, por Jacobs y col (19) seis casos de trisomía

21 y muchos otros.

A partir de 1960 se perfeccionó y divulgó la técnica de estudio de cromosomas en cultivos de linfocitos de sangre periférica (20), como también en cultivos de fibroblastos de piel, riñón, etc. Desde entonces son muchísimos los estudios que se han realizado, lográndose establecer varios tipos de anomalías numéricas y estructurales en los cromosomas humanos (21, 22, 23, 24, 25, 26).

Con posterioridad vinieron los descubrimientos de algunas formas especiales de trisomía 21: trisomía por translocación G/D y G/G, de ocurrencia familiar o aparición de novo (27, 28, 29 y 30); trisomías con mosaico diplo 21/ triplo 21 (31, 32, 33) y asociadas con otras aberraciones cromosómicas: síndrome de Klinefelter (18), con trisomía X (34), con trisomía E (35), etc.,

En 1965, Yunis y col. (36), teniendo en cuenta el patrón de replicación del DNA de los cromosomas de mongólicos en cultivos de leucocitos, llegaron a la conclusión de que el cromosoma que se encuentra extra en el mongolismo no es un cromosoma del par 21 sino del par 22, ambos pertenecientes al grupo G y muy difíciles de diferenciar utilizando solo criterios morfológicos. Para evitar discusiones se propuso entonces que se hablara de trisomía G1, para señalar así la primera trisomía conocida en el grupo G de cromosomas.

No hay discusión acerca de que la entidad va acompañada de una anomalía numérica en cromosomas del grupo G; igualmente, hay unanimidad en cuanto a que el mecanismo que la origina es una anomalía en la separación de los cromosomas (no disyunción) en la meiosis, pero se desconoce totalmente cuál es la causa de

esto. Como veremos más adelante, existen algunas hipótesis de trabajo al respecto.

Queremos señalar como punto final a este recuento histórico, que, tanto el nombre de Síndrome Down y el de mongolismo dados a esta entidad, son impropios, no solo por que no fue Down quien primero llamó la atención sobre ella, sino también porque la etiología señalada era errada. Por otra parte, la incidencia de la entidad parece ser igual para las diferentes razas humanas. (37-38) Con base en lo anterior, seguiremos refiriéndose a la entidad con la denominación que nos parece más apropiada: Trisomía G1.

CARACTERISTICAS DE LA TRISOMIA G1

La trisomía G1 es, pues, una aberración cromosómica numérica, dada por la presencia extra de una cromosoma del par 22.

Los caracteres clínicos son muy numerosos. Ya algunos han sido mencionados en el recuento histórico, y siguen siendo valederos hoy en día. De los hallazgos que se encuentran, el más constante de todos es quizás el compromiso mental, con grados de severidad variable, lo cual depende del grado de anormalidad de las células del sistema nervioso central; esto es muy notorio en los casos de mosaico, y precisamente a este grupo corresponden los casos descritos con un cociente de inteligencia normal (39).

Hasta ahora no se ha descrito un cambio anatomico patológico característico en el sistema nervioso central de los trisómicos G1, aunque algunos han anotado la presencia de "tuberossidades de la parte media del pedúnculo del flocculo cerebeloso (tuber flocculi cerebelli) (40), estructura encontrada normalmente en los orangutanes y chimpancés; otros han negado que esta estructura se encuentre en todos los

trisómicos G1. (41). También se ha descrito cerebro, puente y medula oblonga pequeñas, lo cual tendría relación con algunos de los signos clínicos encontrados (40).

El diagnóstico preciso de la entidad es indispensable y para ello los hallazgos clínicos no bastan. La comprobación absoluta de la anomalía adquiere inmenso valor tanto desde el punto de vista académico como social. Las posibilidades de fenocopias, por una parte, y de mosaicos o trisomías por translocación por otra, lo muestran claramente. Para el primer caso equivaldría a sentenciar de por vida a un sujeto normal; para lo segundo, no establecer las medidas terapéuticas adecuadas y no impartir el Consejo genético indispensable.

Si bien es cierto que el diagnóstico definitivo lo hace la demostración del cromosoma extra del grupo G, en las células del individuo afectado, algunos signos clínicos inducen fuertemente la impresión diagnóstica. Allen (42) da, para el recién nacido, diez signos básicos. Ellos son :

Signo	Frecuencia %
1) Perfil facial plano.....	90
2) Ausencia del reflejo de Moro	85
3) Hipotonía muscular	80
4) Hendidura palpebral oblicua	80
5) Piel de la nuca redundante	80
6) Hiperflexibilidad de las articulaciones	80
7) Pelvis displásica (Rx).	70
8) Pabellones auriculares displásicos	60
9) Displasia de la segunda falange del 5º dedo de las manos.	60
10) Línea simiana en las palmas.	45

Además, hay otros signos que se presentan en estos casos y son también de valor diagnóstico; entre otros, se encuentran: braquicefalia, epicanto interno, hiperotelorismo, manchas de Brusnfield en los iris de color claro, macroglosia, lengua geográfica, paladar ojival, hernias abdominales. Entre las alteraciones de los órganos internos, lo más frecuente son las cardiopatías congénitas, las cuales se presentan con una frecuencia que según algunos autores sería del 40% (43) y según otros, del 33% (44). Según Rowe y Uchida (43), la cardiopatía más frecuente es el canal auriculo-ventricular común, seguida por la comunicación interventricular, persistencia del ductus arterial, comunicación interauricular, arteria subclavia aberrante, tetralogía de Fallot, etc. Otras malformaciones que se pueden encontrar son del tipo de atresia duodenal y esofágica, riñones en herradura, pancreas anular, etc., pero su frecuencia no se ha determinado aún.

Otro aspecto muy importante en el diagnóstico clínico de la trisomía G1 lo constituye el estudio de los dermatoglifos. Ya desde 1931, Crookshank (45) había hecho énfasis en que la línea simiana (pliegue palmar transverso) se presenta aproximadamente en el 1% de la población normal, en tanto que, en su casuística personal de trisómicos, la encontraba en el 68%. Según Turpin y Lejeune (45), las cuatro características dermatoglíficas principales serían:

- 1) Orientación transversal de las crestas papilares de la parte distal de la palma de las manos, en lugar de la orientación oblicua normal.
- 2) Presencia de un gancho de apertura cubital en la región hipotenar.
- 3) Desplazamiento distal del tri-radio

axial (t').

4) Presencia de un solo pliegue de flexión en las palmas de las manos.

Según esos autores, estas características les permitiría afirmar el diagnóstico en un alto porcentaje de los casos.

Otras características que han llamado la atención son los patrones dermatoglíficos en las yemas de los dedos de las manos; en ellos es frecuente encontrar ganchos cubitales en número de 8 o más. Penrose (46) ha anotado la presencia de ganchos de orientación radial en los cuartos dedos de las manos y la presencia de un solo pliegue de flexión en el quinto dedo, lo cual traduce la displasia de la segunda falange de dicho dedo.

Dos hechos relativos en los leucocitos han llamado la atención en la trisomía G1: el índice de segmentación en los granulocitos, menor que en la población normal y el aumento en la actividad de la fosfatasa alcalina (47,48). Con el hallazgo de una disminución en la actividad de la fosfatasa alcalina en los leucocitos de los individuos afectados con leucemia mieloide crónica -entidad en la cual se presenta pérdida de sustancia en el brazo largo de uno de los cromosomas del grupo G, conocido como cromosoma Philadelphia, en un grupo de esa entidad- se ha querido deducir que en esa porción cromosómica se encuentran los genes que controlan la actividad de dicha enzima. (49-50). Sin embargo, Mellman y col. (51) han demostrado una disminución de la vida media de circulación de los granulocitos, en los trisómicos G1, lo cual lleva a que exista siempre una población joven de ellos, explicándose por este mecanismo la mayor actividad enzimática encontrada. Sus trabajos, ponen en duda entonces, la

afirmación relativa a la localización del control de la actividad de la fosfatasa alcalina.

Relacionado con lo anterior, se presenta el hecho de que los trisómicos G1, desarrollan leucosis aguda en una proporción 20 veces mayor que la población tomada al azar (52); esto habla en favor de la localización de genes para la leucopoyesis y la leucemogenesis en el cromosoma Nº 22.

Relación con la Edad Materna. Desde fines del siglo pasado se había observado que la mitad de los niños con trisomía G1 aparecían en familias numerosas, de las cuales ellos eran los menores. Posteriormente vinieron varios estudios que demostraban el aumento del riesgo de que un producto de embarazo fuera trisómico G1 a medida que avanzaba la edad materna. Las investigaciones recientes de Penrose (46), están de acuerdo con lo informado por otros autores, y se puede afirmar que antes de 30 años el riesgo de tener un trisómico es del orden del 1 en 2.000, después de los 30 años se eleva a 4 X 1.000 y llega a ser mayor del 2% pasada la edad de 45 años. Dado que generalmente se acepta que el 80% de los niños trisómicos nacen de madres por encima de los 35 años (53) hipótesis de trabajo han surgido para tratar de explicar este hecho. Una de ellas, habla en particular del envejecimiento ovular y su relación con el fenómeno de la no disyunción cromosómica. Trabajos experimentales en animales han demostrado que la sobremaduración del óvulo conlleva una mayor proporción de anomalías cromosómicas (54). (En ese sentido, adelantamos una investigación conjunta con otras facultades de medicina del país). Algunos han postulado que la juventud extrema de la madre juega un papel importante también en el fenómeno de la no disyunción, pero

esto no pasa de ser una posibilidad.

La frecuencia de la entidad en la población general se ha estimado en: desde 1 X 700 hasta 1 X 450 nacimientos, según diversos autores (55). No existe ninguna predilección por sexo ni por raza.

Possibilidad de dos variedades de la Trisomía G. Después de los trabajos de Yunis y Col. muchas discusiones se han presentado respecto de la identificación del cromosoma trisómico. Penrose (56) sugiere que puedan existir dos variedades, para cuya identificación, establece una correlación, así :

Carácter

- 1) Patrón de las yemas de los dedos de las manos
- 2) Gancho en IV área Palmar
- 3) Patrón en el área tenar
- 4) Tri-radio axial.
- 5) Patrón en el área halucal de las plantas.
- 6) Gancho en IV área plantar
- 7) Línea simiana.
- 8) Conformación de la cabeza
- 9) Hendidura palpebral.
- 10) Trisomía aparente.

Tipo alfa

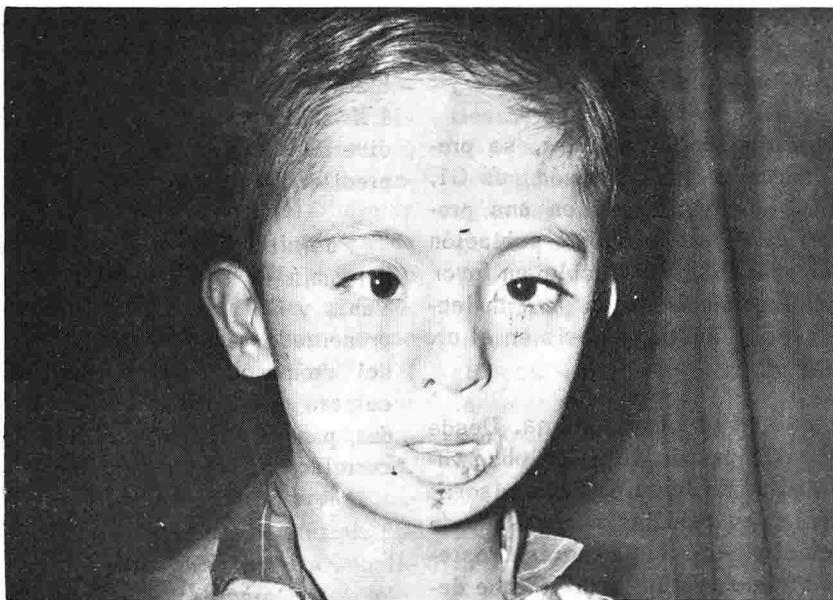


FOTO 1. Facies característica de la trisomía G₁ en edad pre-escolar.



FOTO 2. Facies característica de la trisomía G₁ en edad pre-escolar.



FOTO 4. Facies de un lactante afectado con la trisomía G₁.



FOTO 3. Fotografía de un niño afectado con trisomía G₁. En este paciente no es apreciable la desviación oblicua hacia arriba del ángulo palpebral externo.

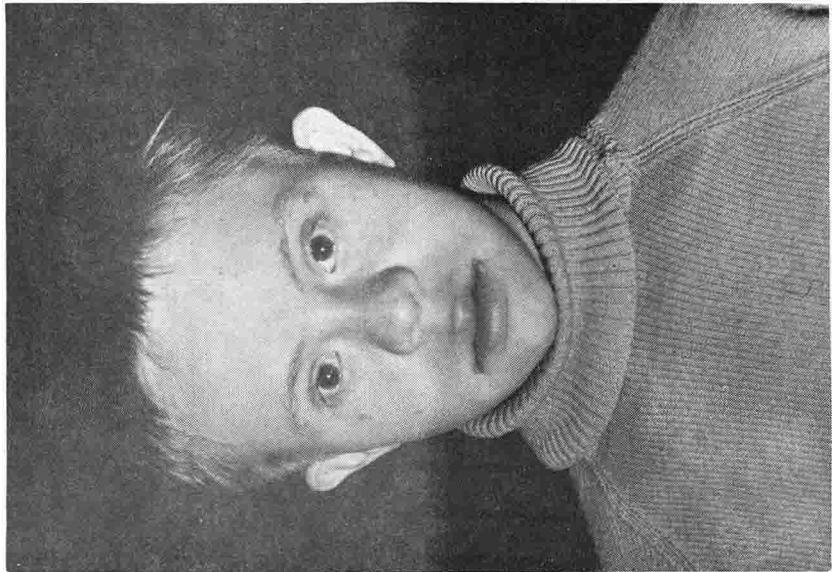


FOTO 5. Facies de un escolar afectado con trisomía G₁.

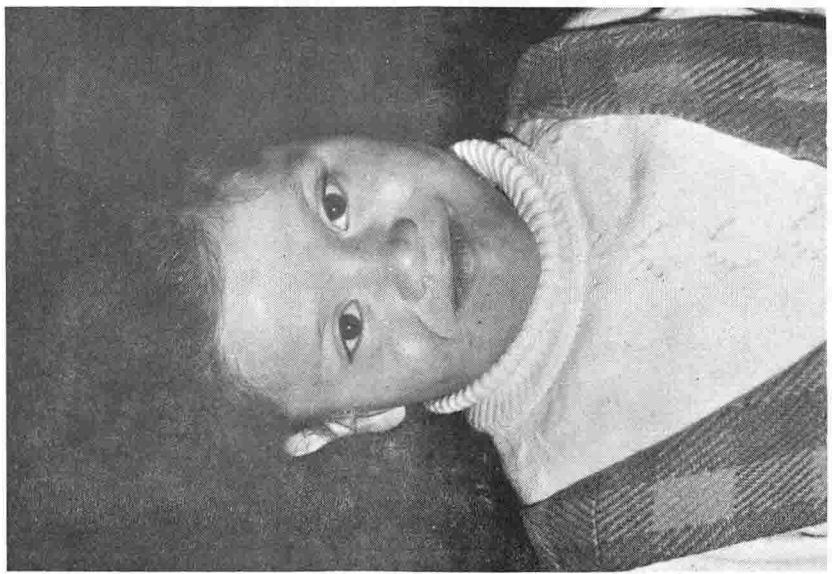


FOTO 6. Facies de una niña afectada con trisomía G₁, variedad mosaico. Nótese que los rasgos fenotípicos no son tan marcados y característicos como en las formas universales.

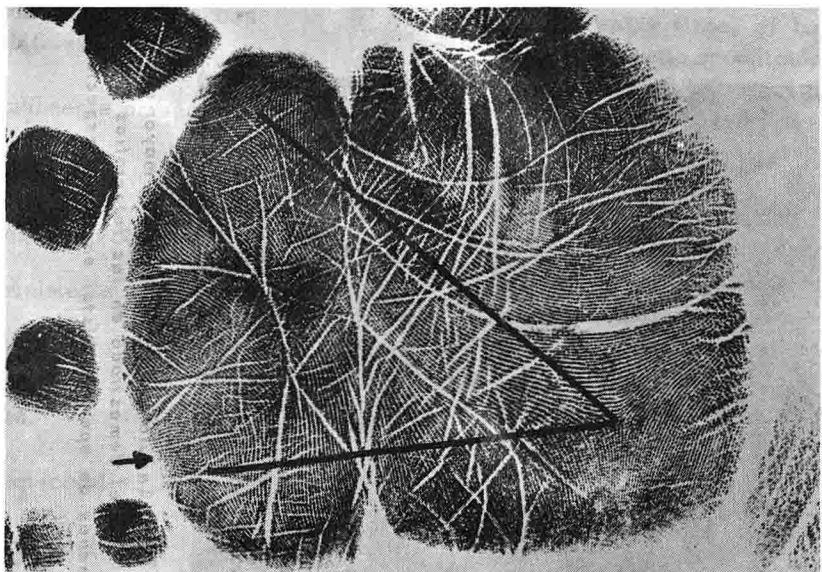


FOTO 7. Tres hermanos con signos faciales compatibles con trisomía G1 como hipertelorismo y epicanthus. El del extremo derecho es el trisómico G1 que corresponde a la fotografía N° 3.

FOTO 8. Ángulo add de un valor por encima de lo normal. Tri-radial + desplazado hacia arriba y en eminencia hipotenar. Ganchos de apertura distal en 4º espacio interdigital. Pliegue simiano ostensible.

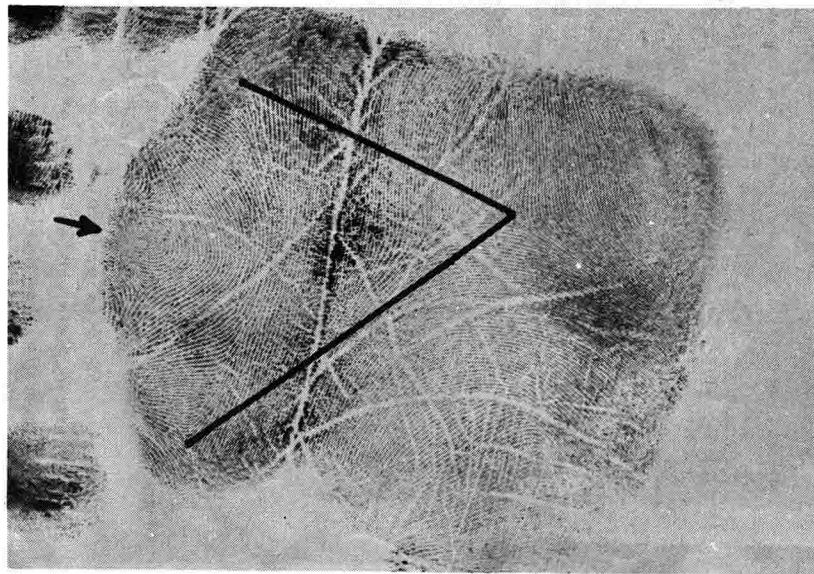


FOTO 10. *Angulo atd de un valor aún mayor que lo normal. Tri-radio desplazado hacia arriba y en la eminencia hipotenar. Ganchos de apertura distal en 4º espacio interdigital. Pliegue simiano ostensible.*

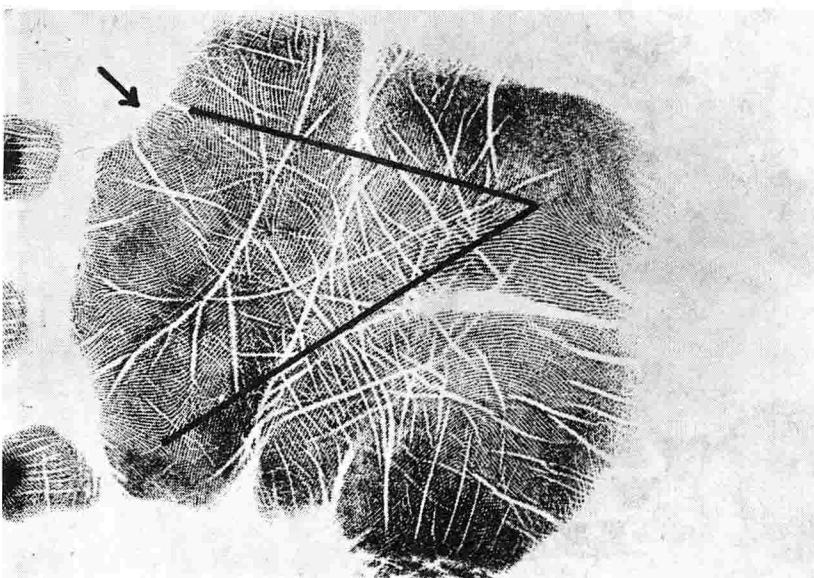


FOTO 9. *Angulo atd de un valor por encima de lo normal. Tri-radio desplazado hacia arriba y en la eminencia hipotenar. Ganchos de apertura distal en 4º espacio interdigital. Pliegue simiano ostensible.*

Predominio de ganchos cubitales.

Usualmente presente

Ninguno.

Proximal o central.

Usualmente ausente.

Comun.

Rara.

Braquicefalia.

Horizontal.

21

Tipo beta

Gancho radial en IV dedo típico.

Usualmente ausente

Ocasional.

Central o distral.

Con frecuencia presente.

Raro

Comun.

Hiperbraquicefalia.

Oblicua.

22

De estos tipos, el beta sería el más frecuentemente encontrado; según Penrose es posible clasificar el 50% de los casos dentro de uno u otro tipo. La clasificación anterior no ha sido aceptada universalmente. Dadas las dificultades expuestas para dilucidar cuál es el cromosoma del grupo G. que se encuentra en estado trisómico, investigaciones en ese sentido se realizan. (La Sección de Genética Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional adelanta estudios auto-radiográficos en este sentido).

OBJETO DEL TRABAJO

Nos proponemos presentar los resultados obtenidos en 57 casos completamente estudiados en la Sección de Genética Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

MATERIALES Y METODOS

1) **Historia genética.** Todos los casos aquí compendiados fueron trabajados elaborando una completa historia genética.

2) **Cultivo de leucocitos** para estudio de cromosomas. Fué empleado en todos los casos, siguiendo la técnica de Moorhead con algunas modificaciones (20). Ella es como sigue:

1) Se retiran 10 ml de sangre periférica por venopunción, anticoagulada con 0.1 ml de heparina (500 UI).

2) La sangre así obtenida se pasa a un tubo de centrífuga y se adiciona con 0.05 ml de phytohemaglutinina (Difco).

- 3) Despues de sedimentados los glóbulos rojos durante una hora a 4°C., se retira el plasma rico en glóbulos blancos.
- 4) En un frasco de cultivo estéril se sitúan aproximadamente 9 ml de medio 199 (Difco, Mic.As.Hyland, etc.) pH 7.2 a 7.4, al cual se le ha agregado previamente penicilina y estreptomicina, y se le adicionan inicialmente 0.5 cc. del plasma rico en glóbulos blancos.
- 5) En cámara cuenta-globulos se realiza el recuento de glóbulos blancos para determinar su concentración por ml. de medio de cultivo. La cifra debe oscilar entre 1.5 a 2.5 millones de leucocitos por ml de medio de cultivo.
- 6) El frasco de cultivo se incuba durante 72 horas a 36.5°C. El pH del medio debe ser controlado periódicamente para mantenerlo en los niveles adecuados.
- 7) Una hora antes de finalizar la incubación, se adicionan 0.2 cc. de una solución de 2 mg% de colchicina.
- 8) El cultivo se colecta en un tubo de centrífuga, el cual se centrifuga durante 10 minutos a 700 rpm.
- 9) Se descarta el sobrenadante, y al paquete de células sedimentadas se adicionan 10 ml. de una solución de citrato de sodio al 0.7%.
- 10) Despues de 10 minutos de incubación a 36.5°C. con suspensión periódica de las células, se centrifuga nuevamente durante 10 minutos a 700 rpm.
- 11) Se descarta el sobrenadante. El paquete de células es tratado entonces con una mezcla de metanol y ácido acético (3 a 1) como fijador.
- 12) La fijación debe durar un tiempo mínimo de 30 minutos, con lavados periódicos para eliminar en lo posible materiales frecuentes de destrucción celular.
- 13) Utilizando láminas perfectamente limpias, se procede inmediatamente a hacer los extendidos celulares, por el método de secamiento al aire.
- 14) Las láminas se colorean con Giemsa, dos horas después de hechos los frotis.
- 15) Al día siguiente se cubre la preparación con bálsamo y lámina cubre-objeto.
- 3) **Cultivo de tejidos sólidos para estudio de cromosomas. Biopsia de piel:**
- 1) Esterización del área de la toma con alcohol de 70%.
 - 2) Obtención de una biopsia de 1 X 2 mm. por lo menos.
 - 3) Pasarla inmediatamente a tubo para recolección de sangre en una solución de: a) 12.5 cc. de BSS adicionado de penicilina y estreptomicina si la siembra va a realizarse inmediatamente. Use medio de Eagle, igualmente con antibióticos si se deja para el día siguiente.
 - 4) Corte del tejido. Se debe trabajar en las condiciones de mayor esterilidad posible.
- a) Con procedimientos estériles se

- pasa el tejido y la solución a una caja de Petri estéril.
- b) Se corta el tejido en pedazos muy pequeños. Hay que tener mucho cuidado en que los cortes tengan bordes limpios y netos, dado que las células crecen mejor en este tipo de superficie. Se usan cuchillas nuevas y bisturí estéril.
- c) Se dejan los pedacitos de tejido en la solución aproximadamente durante una hora.
- d) Luego se transfieren, utilizando una pipeta Pasteur, a tubos de Leighton. Se remueve el exceso de líquido.
- 5) Se adiciona 1 cc. de medio de cultivo adecuado (Eagle) a cada tubo. El pH del medio de cultivo ha sido controlado previamente y ajustado en los límites 7.2 a 7.4.
- 6) Incubación de los tubos a 36.5°C. El pH del medio debe ser controlado periódicamente y ajustado si se presenta alguna variación.
- 7) Control periódico para observación de proliferación celular, y cambio de medio de cultivo a necesidad.
- 8) Tripsinización. Cuando las células forman una corona densa alrededor del fragmento de tejido, debe hacerse la tripsinización.
- Lo anterior se hace siguiendo los siguientes pasos:
- a) Se retira el medio de cultivo viejo.
- b) Se lava 2 o 3 veces con GKN (pH a 7.2).
- c) Se agrega luego 5ml. de una solución al 2,5% de Tripsina diluida en GKN, teniendo cuidado de que la solución esté ligeramente Alcalina, para lo cual se puede utilizar Biocarbonato de Sodio al 1,3%.
- d) Se incuba durante 10 minutos.
- e) Se agregan 5 ml. del medio de cultivo al frasco, se mezcla suavemente con una pipeta Pasteur y se agregan 4 ml. más del medio.
- f) Se reincuba.
- 9) Recolección de las células:
- a) Dos o tres días después de la tripsinización, se agregan 0,2 ml. de una solución al 0,002% de colchicina, por frasco y se reincuba durante seis horas.
- b) Luego, muy cuidadosamente se sacan los cultivos del incubador y se retira el medio; se agregan 0,5 - 1 ml de la tripsina al 2,5% y se incuba durante 10 minutos.
- c) Al final de los 10 minutos, suavemente con pipeta Pasteur, se liberan las células que quedan adheridas al vidrio; se retiran con pipeta las células y se ponen en un tubo de centrífuga siliconizado.
- d) Se centrifuga a 700 rpm. durante 10 minutos.
- e) Se retira el sobrenadante y se agregan 2,5 ml. de agua destilada, como solución hipotónica. Se incuba durante 10 minutos.
- f) Nuevamente se centrifuga a 700 rpm. por 10 minutos.
- g) Se retira el sobrenadante y se agre-

gan 2 ml. de fijador. (metanol y ácido acético en proporción 3:1). se deja en reposo 30 minutos y al final se resuspenden las células.

- h) Se centrifuga a 700 rpm. durante 10 minutos.
 - i) De aquí en adelante se sigue la misma técnica empleada para la preparación de las láminas en el cosechamiento de los leucocitos.
- 4) **Estudio de los cromosomas.** Se realizó en forma directa por la, observación al microscopio, utilizando campo claro y objetivo de inmersión para estudiar las imágenes cromosómicas en metafase.
- Estudiamos un mínimo de 35 a 40 metafases por caso, acompañadas del número de microfotografías y montajes de cariotipo que fuesen necesario para dilucidar el diagnóstico.
- 5) **Otros estudios.** Exámenes paraclínicos especiales fueron utilizados en muchos casos, para determinar anomalías o trastornos acompañando al síndrome. Merecen destacarse: Rx. de pélvis, manos y esófago, E.C.G., E.E.G., determinación de fosfatasa alcalina en leucocitos por método semi-cuantitativo.

PRESENTACION Y EVALUACION DE RESULTADOS

Edad y sexo. La edad osciló entre 12 días y 15 años. La mayor proporción de niños menores de un año la interpretamos como debida al hecho de que los pediatras se muestran en la actualidad mucho más interesados en confirmar el diagnóstico, y esto, a una edad más temprana. Si nues-

tra aseveración es correcta, merece destacarse puesto que brinda la posibilidad de diagnosticar y a su vez prevenir, por asesoramiento genético, las trisomías-G1 por translocación que siempre son de naturaleza familiar. Ver Cuadro Nº 1.

Edad materna. Oscilaron entre 17 y 45 años. (Cuadro Nº 2). El promedio de edad fué de 31.57 años, lo que está de acuerdo con lo informado por otros autores. (46.57) La curva de distribución de los casos de trisomía G1 con relación a la edad materna (Fig. 1), muestra que existen dos modos: uno entre el grupo de madres de 25 a 29 años, y otro en el de 35 a 40 años, siendo más alto el primero. En este punto, encontramos una variación con relación a lo establecido por otros investigadores (46,58) en quienes el modo más alto corresponde al segundo. No nos es posible, de momento, presentar una hipótesis plausible, explicativa del fenómeno anotado.

Orden de embarazo. Es muy significativo que el 72% de los niños fueron producto del último embarazo, mientras solo el 8.8% lo fué de embarazos intermedios y el 19.2% correspondieron al primer embarazo llevado a término. (Ver Cuadro Nº 3).

El intervalo promedio entre el embarazo anterior y el trisómico fué de 5,56 años.

Frecuencia de abortos en las madres de los niños trisómicos G1. De importancia resulta el hecho de que el 45% de 33 embarazos en las mujeres cuyo último producto fué el trisómico, terminaron en aborto. Hay que anotar que cuando el niño trisómico fué producto de un embarazo intermedio, no hubo aborto previo; este sí ocurrió cuando fue producto del primer embarazo. Si se tiene en cuenta este dato, tenemos que en total 17 de 43 emba-

razos (40%) previos al producto trisómico terminaron en abortos. Ver Cuadro Nº 4.

En el Cuadro Nº 5 se muestra la paridad materna antes y después del embarazo trisómico. El único hecho significativo aquí es la no repetición del fenómeno trisómico.

Características fenotípicas. El Cuadro Nº 6 muestra los diferentes porcentajes para cada uno de los caracteres fenotípicos sobresalientes. Especial mención a este respecto merecen dichos hallazgos en los mosaicos, puesto que, como era de esperarse (Ver Cuadro 6a), no se encuentran en ellos los mismos signos clínicos con igual frecuencia, a excepción del retraso mental.

Ilustrativas a este respecto son las fotografías 1, 2, 3, 4, 5 en las cuales se muestran fascies que podríamos llamar típicas de la trisomía G1, contrastando con la de un mosaico (Foto Nº 6). La fotografía Nº 7, muestra, en un conjunto, un niño trisómico G1 acompañado de dos hermanas, normales, pero con rasgos faciales que podrían hacer pensar en la trisomía. Esos rasgos podrían tomarse como muestras de fenocopias.

Dermatoglifos. El cuadro número 8 muestra la frecuencia de los patrones encontrados en el grupo problema, comparados con un grupo control de 200 niños tomados al azar. La configuración dermatoglífica más comúnmente hallada corresponde a los ganchos cubitales con 83,02%. Ganchos cubitales en todas las yemas de los dedos de las manos se presentó en el 47.8% y el 66% de los casos los presentaron en más de ocho dedos. Ver Cuadro Nº 9. La línea simiana estuvo presente, por lo menos en una de las manos en el 76% de los casos. (Ver fotografías 8, 9 y 10. Cuadro Nº 10).

Pliegue de flexión único en 5º dedo de las manos, indicativo de displasia de la segunda falange de dicho dedo, se encontró en el 49% de los casos. De ellos el 95% la mostraban bilateralmente. (Ver fotografía, Nº 11).

Desplazamiento distal del tri-radio axial, aumentando el valor del ángulo atd a más de 53º se encontró en el 58,6% de los casos. (Ver fotos 8,9 y 10). La combinación de línea simiana y tri-radio axial desplazado corresponde a un 44% de los casos, en tanto que la combinación de línea simiana, pliegue de flexión único en 5º dedo y tri-radio axial desplazado distalmente se encontró en el 29,3% de los casos. (Ver Cuadro Nº 11).

Patrón de gancho distal en IV área interdigital se encontró en 11 de los 38 casos investigados (29%); en tanto que el mismo gancho distal en III espacio interdigital se encontró en el 10.6% de los casos. Ver fotos 8,9 y 10. Patrones en el área hipotenar se encontró en el 21% de los casos; de ellos el 62,5% correspondió a gancho cubital. (Ver cuadro Nº 12). Hay que anotar que todos los casos con gancho cubital en área hipotenar presentaban a la vez ganchos cubitales en todas las yemas de los dedos.

Malformaciones internas.

Cardiacas. Con base a la auscultación de soplos patológicos, esta tuvo una frecuencia de 41.5%. Electrocardiográficamente solo fueron estudiados nueve de dichos casos. En tres de ellos se encontraron cambios compatibles con anomalía cardíaca congénita; en dos para CIV y en el tercero para CIA más retorno venoso pulmonar anómalo, CIA más ventrículo común o CIA más CIV. Hernia diafragmática congénita presente en un caso. Estenosis esofágica de tercio medio, proba-

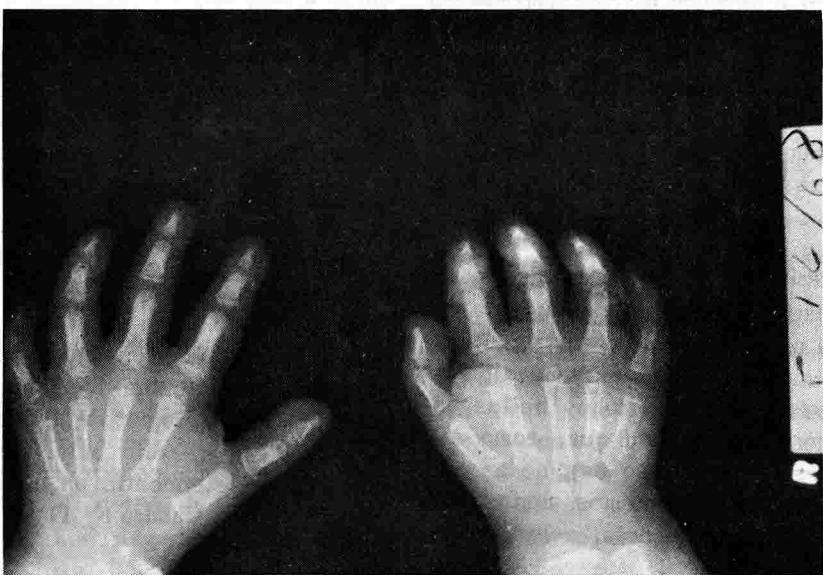
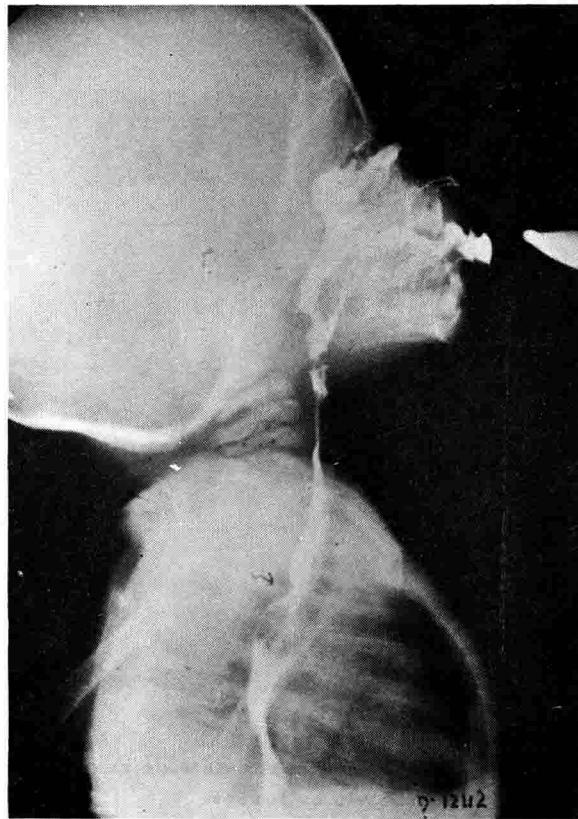
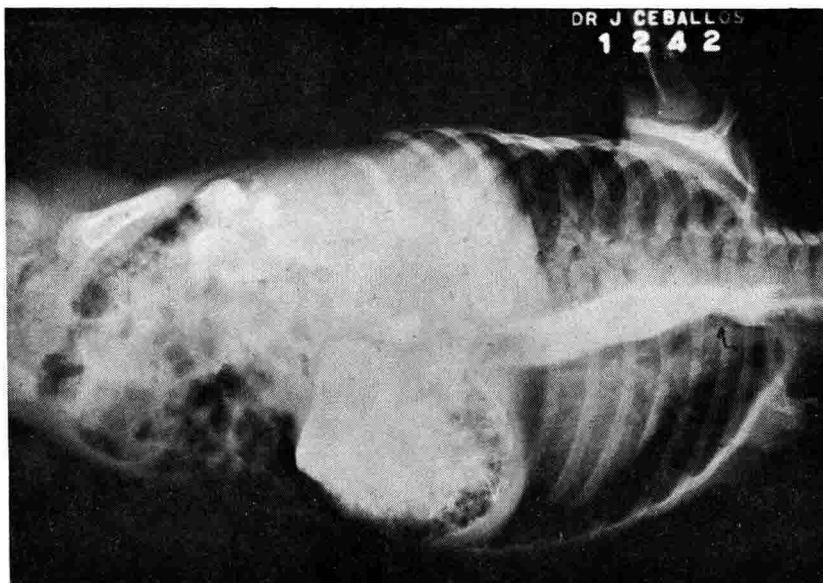


FOTO 11. Radiografía de huesos de la mano de uno de los pacientes afectados con trisomía G₁. Nótese la displasia de la falange media del quinto dedo.



FOTO 12. Displasia de pelvis correspondiente a uno de los pacientes afectados con trisomía G₁.

DR J CEBALLOS
1242



FOTOS 13 Y 14. Radiografías antero-posterior y lateral que muestran estenosis esofágica de tercio medio por una probable arteria aberrante en un paciente afectado con trisomía G₁.

TRISOMIA G - 1

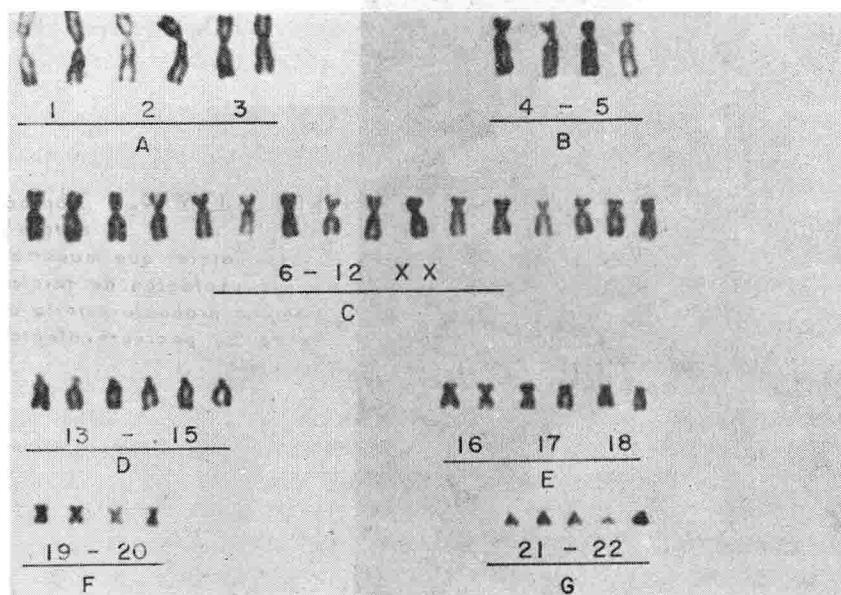
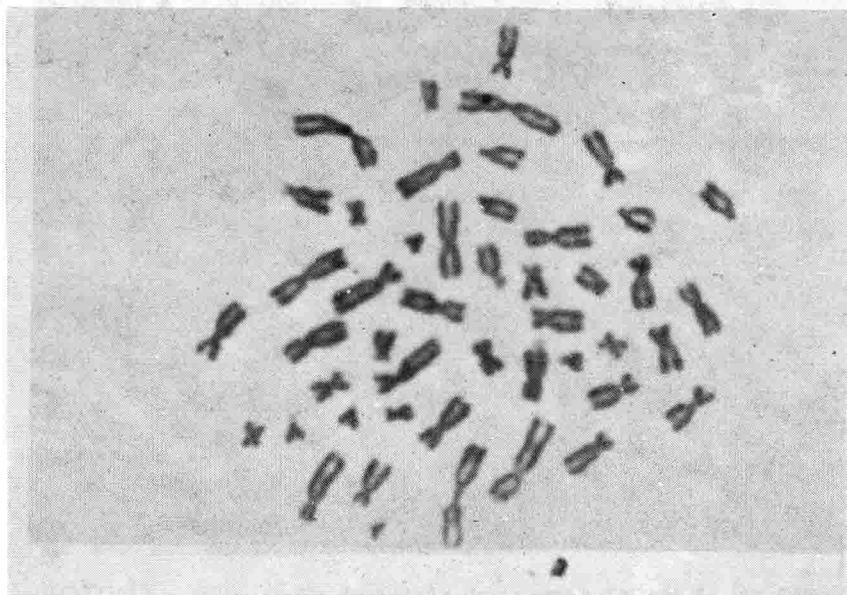


FOTO 15. Metafase y cariotipo correspondiente a un paciente de sexo femenino afectado con trisomía G₁.

TRISOMIA G - 1

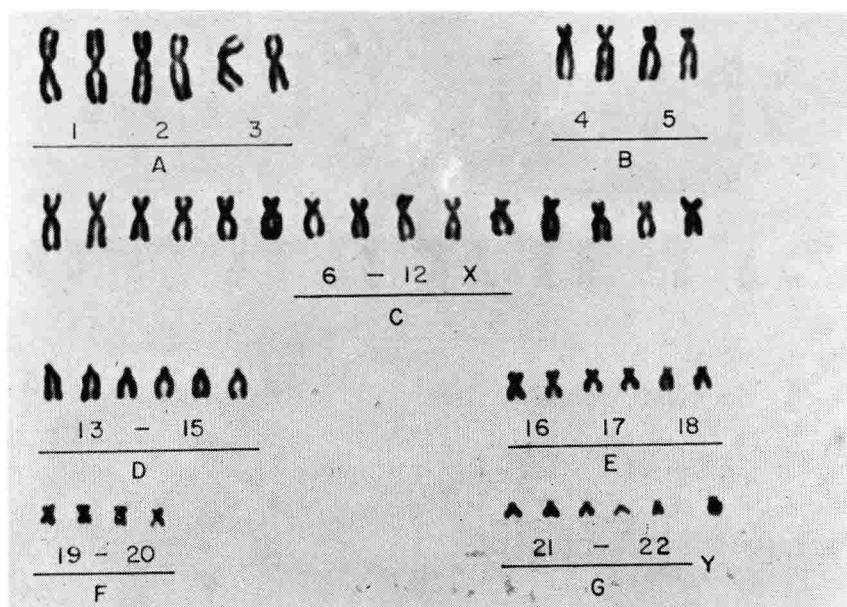
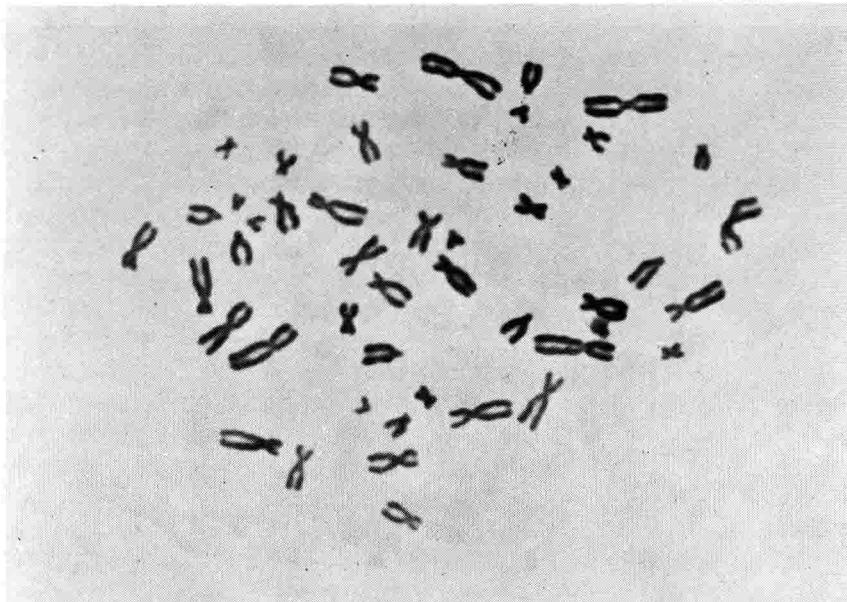


FOTO 16. Metafase y cariotipo correspondiente a un paciente de sexo masculino afectado con trisomía G₁.

MOSAICO CELULA NORMAL

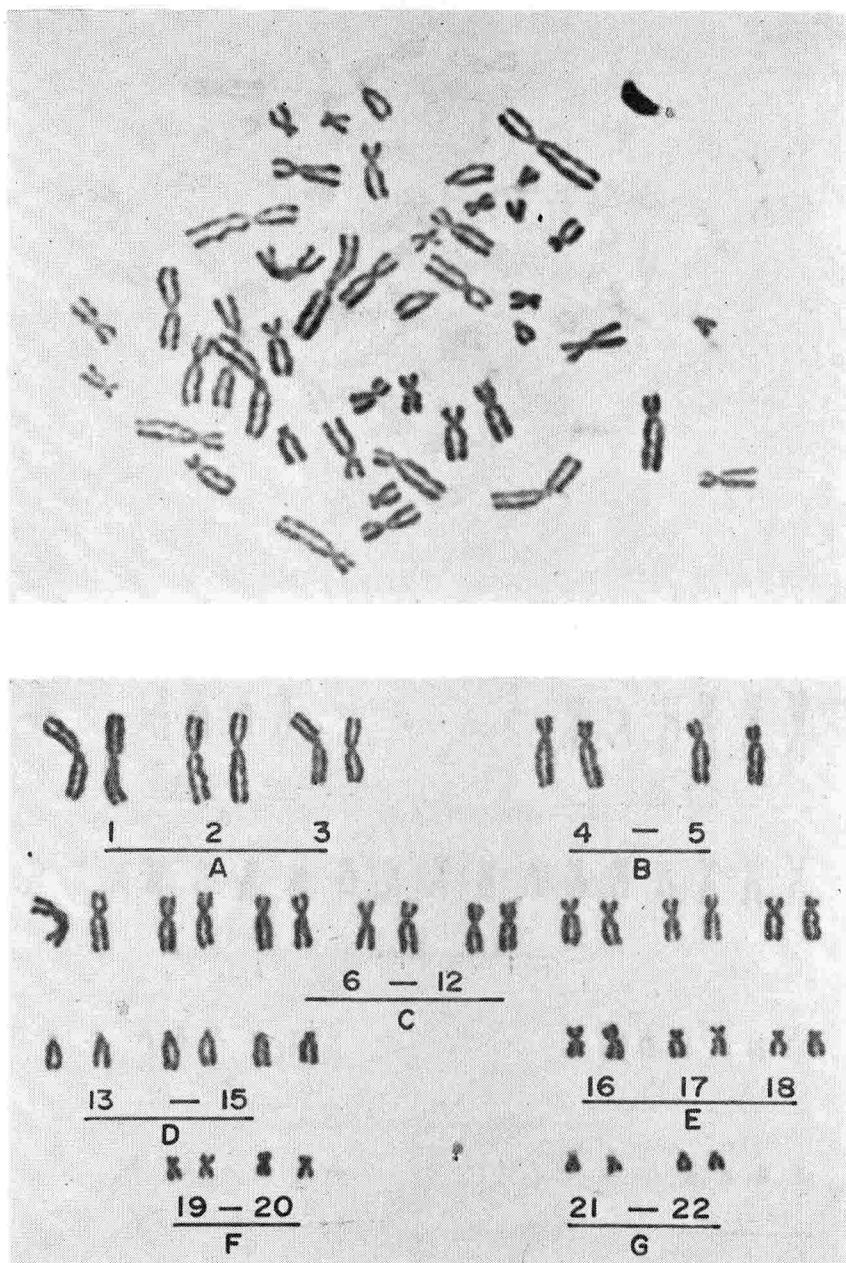


FOTO 17. Metafase y cariotipo de una célula normal de un paciente de sexo femenino afectado con trisomía G₁, variedad mosaico.

MOSAICO CELULA ANORMAL

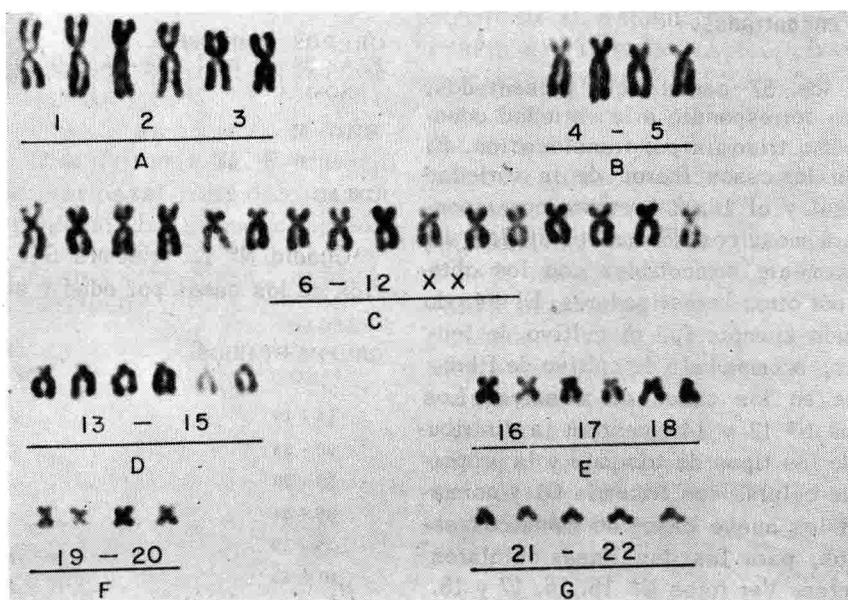
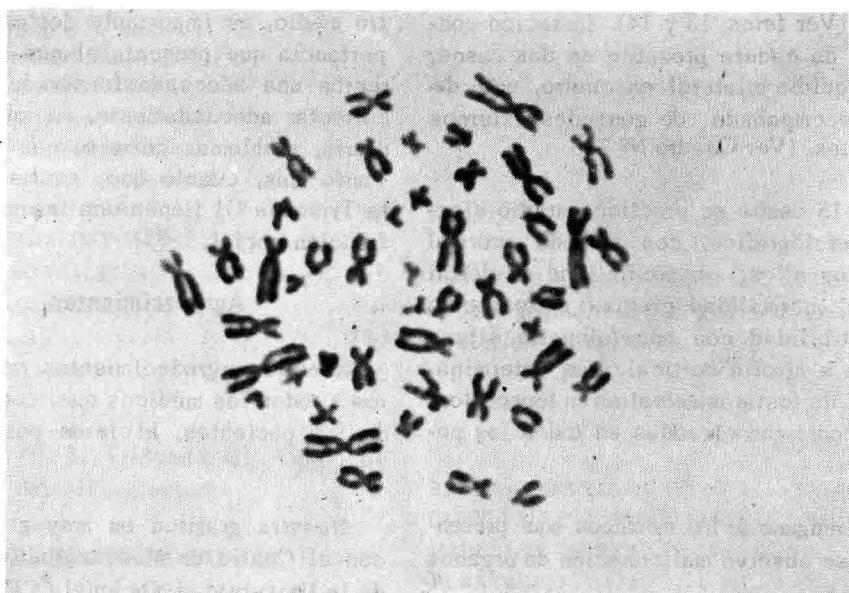


FOTO 18. Metafase y cariotipo de una célula anormal del mismo paciente de la fotografía N° 17. Nótese la presencia del cromosoma extra en el grupo G.

blemente por compresión extrínseca por posible arteria subclavia aberrante en un caso. (Ver fotos 13 y 14). Luxación congénita de cadera presente en dos casos; criotorquidia bilateral en cuatro, uno de ellos acompañado de genitales externos ambiguos. (Ver Cuadro Nº 7).

En 15 casos se practicó estudio electroencefalográfico, con trazado anormal en todos ellos, sin posibilidad de definir alguna anormalidad precisa y mostrando compatibilidad con encefalopatía difusa debida a atrofia cortical. Las determinaciones de fosfatasa alcalina en leucocitos, se encontraron elevadas en todos los pacientes.

En ninguno de los mosaicos aquí presentados se observó malformación de órganos internos.

Estudios cromosómicos y tipos de trisomía encontrados.

De los 57 casos aquí presentados, ninguno correspondió a la variedad conocida como trisomía por translocación. El 84% de los casos fueron de la variedad universal y el 16,0% restante correspondieron a mosaicos. Estos resultados son perfectamente compatibles con los obtenidos por otros investigadores. El método empleado siempre fué el cultivo de leucocitos, acompañado de cultivo de fibroblastos en los casos de mosaicos. Los cuadros Nº 13 y 14 muestran la distribución de los tipos de trisomía y la proporción de células con trisomía G1 y normales en los nueve casos de mosaicos estudiados, para las dos líneas celulares diferentes. Ver fotos Nº 15, 16, 17 y 18.

Comentario final.

Con el presente estudio, y los anunciados en desarrollo, queremos contribuir

al conocimiento y dilucidación de la Trisomía G1. En lo que respecta a nuestro medio, es importante destacar la importancia que presenta el que el médico reciba una adecuada formación y pueda enfrentar adecuadamente, en su práctica diaria, problemas como el que tratamos. Tanto más, cuanto que, anomalías como la Trisomía G1 tienen una inmensa significación social.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos muy sinceros a todos los médicos que, con el envío de los pacientes, hicieron posible este trabajo.

Nuestra gratitud es muy grande para con el Centro de Medios Audio-visuales de la Universidad Nacional (CEMAV) por la colaboración en buena parte del material fotográfico aquí presentado.

GRUPOS ETARIOS	MENORES DE 1	1-4	5-9	10-15	TOTAL
SEXO: M	11	6	8	6	31
F	11	7	6	2	26
TOTAL	22	13	14	8	57

Cuadro Nº 1. Trisomía G1. Distribución de los casos por edad y sexo.

GRUPOS ETARIOS (AÑOS)	NUMERO DE MADRES
15 - 19	3
20 - 24	8
25 - 29	14
30 - 34	6
35 - 39	12
40 - 45	11

Cuadro Nº 2. Trisomía G1. Distribución de edades maternas.

	NUMERO DE CASOS	PORCEN- TAJE	NUMERO DE PARTOS POSTERIORES AL TRISOMICO	NUMERO DE MADRES
ULTIMO EMBARAZO.	41	72,0	0	8
EMBARAZO INTERMEDIO			1	3
CON POSTERIORES NORMA-			2	3
LES.	5	8,8	3	1
PRIMER EMBARAZO LLEVA-			4	0
DO A TERMINO.	11	19,2	5	1
CON UN ABORTO PREVIO	2	3,5		
CON EMBARAZOS POSTE-				
RIORES NORMALES.	3	5,2		
SIN EMBARAZOS POSTE-				
RIORES.	6	10,5		
TOTAL.....	57	100,00%		

Cuadro Nº 3. Trisomía G1. Orden de aparición del niño afectado.

NUMERO DE ABORTOS	NUMERO DE MADRES
2	4
1	7
TOTAL	11

15 EMBARAZOS, DE UN TOTAL DE 33 TERMINARON EN ABORTO (45%).

Cuadro Nº 4. Trisomía G1. Frecuencia de abortos previos al trisómico, cuando éste fue producto del último embarazo.

NUMERO DE PARTOS ANTERIORES AL TRISOMICO	NUMERO DE MADRES.
0	11
1	10
2	6
3	6
4	6
5	4
6	3
7	3
8	2
9	2
10	3
11	0
12	1

Cuadro Nº 5. Trisomía G1. Distribución de las madres según paridad anterior y posterior al trisómico.

Caracter	FRECUENCIA (%) DE APARICION.
----------	------------------------------------

RETRASO MENTAL APARENTE ...	100,00
HENDIDURA PALPEBRAL OBLICUA	94,60
PABELLON AURICULAR DE IM- PLANTACION BAJA.	89,50
HIPERTELORISMO.	87,30
BRAQUICEFALIA.	87,30
HIPOTONIA AL NACIMIENTO. ...	84,50
PERFIL FACIAL PLANO	82,00
EPICANTO INTERNO.	81,90
BASE NARIZ AMPLIA.	81,90
MACROGLOSSIA.	72,70
PALADAR OJIVAL.	69,00
INDICE ILIACO MENOR DE 68. ...	61,20
MICROGNATIA.	36,40
HERNIA UMBILICAL.	23,60
PABELLONES AURICULARES DIS- PLASICOS.	21,00
MICROFTALMIA.	5,45
ESTRABISMO.	5,45
CATARATAS CONGENITAS.	1,82
ONFALOCELE.	1,82
GENITALES EXTERNOS AMBIGUOS	1,82
CLINODACTILIA EN PIES.	1,82

Cuadro Nº 6. Trisomía G1. Caracteres fenotípicos encontrados.

Caracter	FRECUENCIA (%) DE APARICION
----------	-----------------------------------

RETRASO MENTAL APARENTE ..	100,00
HENDIDURA PALPEBRAL OBLICUA	67,00
PABELLON AURICULAR DE IM- PLANTACION BAJA.....	67,00
HIPERTELORISMO.....	67,00
BRAQUICEFALIA.....	55,50
HIPOTONIA AL NACIMIENTO....	55,50
PERFIL FACIAL PLANO.....	77,00
EPICANTO INTERNO.....	67,00
BASE DE NARIZ AMPLIA.....	55,50
MACROGLOSSIA.....	33,30
PALADAR OJIVAL.....	22,20
INDICE ILIACO MENOR DE 68°	33,30
MICROGNATIA.....	00,00
HERNIA UMBILICAL.....	22,20
PABELLONES AURICULARES DIS- PLASICOS.....	00,00
MICROFTALMIA.....	00,00
ESTRABISMO.....	11,10
CATARATAS CONGENITAS.....	00,00
ONFALOCELE.....	00,00
GENITALES EXTERNOS AMBIGUOS	00,00
CLINODACTILIA EN PIES.....	00,00

Cuadro Nº 6A. Trisomía G1. Caracteres fenotípicos encontrados. Mosaicos.

Malformación	FRECUENCIA (%) DE APARICION
SOSPECHA DE LESION CARDIACA	41,50
CRYPTORQUIDIA BILATERAL	7,28
LUXACION CONGENITA DE CADERA	3,50
HERNIA DIAFRAGMATICA.....	1,82
DIASTASIS DE RECTO.....	1,82
PALADAR HENDIDO.....	1,82
ARTERIASUBCLAVIA ABERRANTE	1,82

Cuadro Nº 7. Trisomía G1. Malformaciones internas encontradas.

PATRON DEUDO	REMOLINO DEDOS	GANCHO		GANCHO		ARCO		
		Tr.	Co.	Tr.	Co.	Tr.	Co.	
I	20,5	30,5	77,3	64,2	0,0	0,0	2,2	5,2
II	4,5	29,2	86,4	40,0	6,8	18,8	2,2	12,0

III	4,5	14,5	93,3	74,5	1,1	1,2	1,1	9,8
IV	20,5	38,5	73,9	58,2	4,5	0,5	1,1	2,8
V	12,5	12,2	84,2	85,5	2,2	1,2	1,1	1,0

Trisómicos G1: Los ganchos cubitales representan el 83,02% de los patrones.

Controles: Los ganchos cubitales representan el 64,50% de los patrones.

Cuadro Nº 8. Trisomía G1. Patrones dermatoglíficos de los 57 trisómicos estudiados y un grupo control de 200 niños.

NOTA: Están incluidos ambos sexos y manos.

NUMERO DE DEDOS CON GANCHOS CUBITALES	PORCENTAJE DE CASOS
10	47,8
9	13,6
8	4,6
8 O MAS	66,0

Cuadro Nº 9. Trisomía G1. Frecuencia de ganchos cubitales en los dedos de las manos de los trisómicos estudiados.

Caracter	Frecuencia (%)
LINEA SIMIANA POR LO MENOS EN UNA MANO.....	76,0
BILATERAL.....	66,0
TRI-RADIO AXIAL DESPLAZADO DISTALMENTE POR LO MENOS EN UNA MANO.....	58,6
BILATERAL.....	53,8
PLIEGUE DE FLEXION UNICO EN V DEDO POR LO MENOS EN UNA MANO.....	49,0
BILATERAL.....	47,0

Cuadro Nº 10. Trisomía G1. Frecuencia de algunos caracteres dermatoglíficos en las manos.

Caracteres	Frecuencia (%)	TRISOMIA G1.	UNIVER- SAL.	MOSAI- CO.	POR TRANS- LOCACION.
LINEA SIMIANA Y TRI-RADIO AXIAL					
DESPLAZADO DISTALMENTE.	44,0	NUMERO DE CASOS.	48	9	0
LINEA SIMIANA, TRI-RADIO AXIAL		PORCENTAJE	84,0	16,0	0
DESPLAZADO DISTALMENTE Y PILEGUE DE FLEXION UNICO EN V DEDO DE MANOS.	29,3				

Cuadro N° 11. Trisomía G1. Frecuencia de asociación de algunos caracteres dermatoglíficos.

AREA	PATRON	FRECUENCIA (%)
IV	GANCHO DISTAL	26,3
	REMOLINO	2,6
III	GANCHO DISTAL	10,5
	Hipotenar GANCHO CUBITAL	13,2
Hipotenar	REMOLINO	2,6
	GANCHO PROXIMAL	2,6
	GANCHO DISTAL	2,6

Cuadro N° 12. Trisomía G1. Patrones dermatoglíficos en áreas interdigitales e hipotenar.

Cuadro N° 13. Trisomía G1. Tipo de trisomía encontrada en los casos estudiados

C A S O Nº	L infocitos				Fibroblastos			
	CON TRI. % G 1.	NOR- MA- LES						
7	20	40	30	60	24	48	26	52
8	25	50	25	50	30	60	20	40
10	27	54	23	46	24	52	22	48
30	12	30	28	70	11	23	36	27
34	6	15	34	85	7	15	41	85
36	5	15	30	85	8	18	37	82
37	16	32	34	68	15	29	37	71
45	8	21	31	79	16	31	35	69
49	4	5	76	95	10	13	66	87

Cuadro N° 14. Trisomía G1. Proporción de células con trisomía G1 y normales en los 9 casos de mosaico estudiados, en cultivo de dos líneas celulares diferentes.

B I B L I O G R A F I A

- LEJEUNE, J., GAUTIER, M. y TURPIN, R. (1.959). Bull. Acad. Nat. Med. 143,256.
- DOWN, J.L. (1.866). London Hosp. Reps. 3,259.
- LANGDON DOWN, R.L. (1.906). J. Ment. Sci. 52.188.
- WARDENBURG, P.J. *Mongolismus in das menschliche auge und seine arhanelagen.* Nishoff Edit. La Haye. 1.932, pp 44 - 48.
- BLEYER, A. (1.934). Am. J. Dis. Child. 47.342.
- TURPIN, R. CARATZALI, A. y ROGIER, H. Prem. Congre Fed. Int. Lat. des Et. Eug. 1 Vol. Masson Edit. Paris, pp 154-164 (1.937).
- PENROSE, L.S. J. Ment. Sci. 851, 1.141 (1.939).
- WINIWORTER, H. de (1.912) Arch. Biol. 27,91 - 189
- PAINTER, T.S. (1.921) Science 53.503.
- TJIO, J.M. y LEVAN, A. (1.956) Hereditas, 42,1.

11. NITTWOCH, U. (1.952) *Ann.Eug.* 17,37.
 12. TURPIN, E. y LEJEUNE, J. *Les Chromosomes Humaines. Edit. Gauthier-Villars* 1.965 p.11.
 13. HSU, T.C. (1.952). *J. Hered.* 43,167.
 14. FORD, C.E. y HEMERTON, J.L. (1.956) *Nature*, 178,140.
 15. TURPIN, R. y LEJEUNE, J. *Les Chromosomes Humaines. Edit. Gauthier-Villars* 1.965 p.95.
 16. LEJEUNE, J. GAUTIER, M. y TURPIN, R. (1.959) *C.R. Acad.Sci.* 248,602.
 17. LEJEUNE, J. GAUTIER, M. y TURPIN, R. (1.959) *C.R. Acad.Sci.* 248,1.721.
 18. FORD, C.E., JONES, K.W., MILLER, D.J., MITTWOCH, U., PENROSE, L.S., RIDLER, M. y SHAPIRO, A.(1.959) *Lancet*, I,709.
 19. JACOBS, P.A., BAIKIE, A.G., COURTY-BROWN, W.M. y STRONG, J.A. (1.959) *Lancet* I,710.
 20. MOORHEAD, P.S., NOWELL, P.C., MELLMAN, W.J., BATTIPS, D.M. y HUNGENFORD, D.A. (1.960). *Exptl. Cell Res.* 20,613.
 21. FORD, C.E., POLANI, P.E., BRIGGS, J.H., JONES, K.W. y DE ALMEIDA, J.C. (1.959) *Lancet*, I,711.
 22. GARTLER, S.M., WAXMAN, S.H. y GIBLETT, E. (1.962). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.* 48,332.
 23. EDWARDS J.H., HARNDEN, D.G., CAMERON, A.H., CROSSE, V.M. y WOLFF, O.H. (1.960). *Lancet*, I,787.
 24. PATAU, K., SMITH, D.M., THERMAN, E., INHORN, S.L. y WAGNER, H.P. (1.960). *Lancet* I,790.
 25. REISMAN, L.E. y ZUELZER, W.W. (1.963). *Blood* 22,818.
 26. NOWELL, P.C., y HUNGENFORD, D.A. (1.960). *J. Natl. Cancer Inst.* 28,85.
 27. HAMERTON, J.A., BRIGGS, J.H., GIANNELLI, F. y CARTER, C.O. (1.961) *Lancet* II,788.
 28. HAMERTON, J.L., COWIE, V.A., GIANNELLI, F., BRIGGS, J.H. y POLANI, P.E. (1.961). *Lancet* II,956.
 29. POLANI, P.E., BRIGGS, J.H., FORD, C.E., CLARK, C.H. y BERG, J.M. (1.960). *Lancet*, I,721.
 30. EDWRDS, J.M., DENT, T., y GELI,E. (1.963). *Lancet* II,902.
 31. CLARKE, C.M., EDWARDS, J.M. y SMALLPEICE U.(1.961). *Lancet* I,1.028.
 32. VERRESSEN; H. VON DER BERGHE,M. y CREEMERD, J. (1.964). *Lancet* I,526.
 33. LINDSTEIN, J., ALUIN, A., GUSTAVSON, K.M. y FRACCARO, M. (1.962) *Cytogenetics*, 1,20.
 34. DAY, R.W., WRIGHT, J.W.. KOONS, A. y QUIGLER, H., (1.963). *Lancet* II,154.
 35. GAGNON, J., KATYK-LONGTIN,N. de GROOT, H.A. y BARBEAU,A., *Union-Med. Canada* (1.961), 90,1.
 36. YUNIS J.J., HOOK, E.B. y MAYER, M. Amer, J.H. *Gen.* (1.965).
 37. WAGNER, H.R. (1.962). *Am.J. Dis. Child.* 103,706.
 38. LUDER, J., and MUSOKE, L.K. (1.955). *Arch. Disease Childhood* 30,310.
 39. WEINSTEIN, E.D. y WARKANY, J. (1.963). *J. Pediatrics* 63,599.
 40. PENROSE, L.J. y SMITH, G.F. (1.966). *Ciba Found. study group N° 25. London*, pp 41 - 46.
 41. DAVIDOFF, L.M. (1.928). *Arch. Neurol. Psich. L.*, 20, 1,229.
 42. HALL, B. (1.966). *Clin. Pedit.* 5,4.
 43. ROWE, R.D. y UCHIDA, I.A. (1.961). *Am. J. Med.* 31,736.

44. BERG, J.M., CROME, L. y FRANCE, N.E. (1.960). *Brit. Heart J.* 22,331.
45. CROOKSHANK. *Les Chromosomes Humaines*, Edit, Gauthier-Villars, p.81.
46. PENROSE, L.S. (1.961). *Brit. Med. Bull.* 17,184.
47. MITTWOCH, U. (1.957). *J. Ment. Def. Res.* 1,26.
48. KING, M.T., GILLES, E.M. y BAIKIE, A.G. (1.962). *Lancet II*, 1.302.
49. NOWELL, P.C. y HUNGERFORD, A.D. (1.960). *J. Natl. Can. Inst.* 28.85.
50. KING, M.T., GILLES, E.M. y BAIKIE, A.G. (1.962). *Lancet II*, 1.302.
51. MELLMAN, W.J., RAAB, S.O., OSKI, F.A. *Ciba Foundation study group N° 25.* London, 1.967, pp 77 - 84.
52. MARMOIS, M.C. (1.961). *Lancet I*, 1.228.
53. PENROSE, L.S. (1.962), *Brit. Med. Bull.* 17, 184.
54. BUTCHER, R.L. y FUGE, N.H.
55. SCHULL y NEEL, (1.962). *Cit. Les Chromosomes Humaines*, Edit. Gauthier, Villars, Paris 1.965. p.91.
56. PENROSE, L.J.(1.967). *Ciba Foundation study group N° 25.* London, pp 41 - 46.
57. POLANI, P.E. (1.963). *Ped. Clin. North. Am.* 10.423.
58. CARTER, C.O. y EVANS, K.A. (1.961). *Lancet II*, 785.

***** • *****