

## Relación de anomalías cariotípicas encontradas en 686 sujetos posibles poseedores de anomalías cromosómicas

A. del Amo,\* A. Gullón,\* E. Moncada,\*\* M. Bueno,\*\*\*

### RESUMEN

Se presenta un balance de las anomalías cromosómicas encontradas en nuestro laboratorio en 101 individuos al estudiar 686 sujetos con ocasión de enfermedades congénitas y hereditarias, deficiencias del desarrollo o anomalías sexuales: dos translocaciones familiares 46,XY,13—,14—,t(13q14q)+ detectadas en 4 y 3 generaciones; dos translocaciones A/C, una 46,XY,t(3p—;9q+) y otra familiar 46,XYt(3?+;8q—); una translocación 46,XX,D—,t(DqGq)+; una posible translocación 46,XY,Dp+ en individuo con malformaciones, pero sin rasgos downianos; una posible translocación en individuo con síndrome de Klinefelter 47,XXY,16q+; una inversión 46,XX,inv(Bp—q+); dos deficiencias Ph<sup>1</sup>; un cromosoma C anular 46,XY, Cr; un acrocéntrico pequeño extra en individuo sin rasgos downianos 47,XY,?+; una trisomía 47,XX,E+; 74 trisomías 21 en downianos, una de las cuales con mosaicismo; cinco disgenesias gonadales, una 46,XXq+, otra 46,XXqi, otra 45,X/46,XX, otra 45,X/47,XXX y otra 45,X/46,XX/47,XXX; una trisomía X; cinco individuos con síndrome de Klinefelter, cuatro de ellos 47,XXY y el otro 46,XY/47,XXY; dos individuos 46,XY con fenotipo femenino y un individuo 46,XX con fenotipo masculino.

### INTRODUCCIÓN

Las dificultades inherentes a todo estudio genético en nuestra especie hacen que la citogenética humana se encuentre todavía en los estados iniciales de su desarrollo, a pesar de la gran contribución que para su progreso ha supuesto el estudio cariotípico de individuos afectados

de distintas enfermedades congénitas y hereditarias. Por eso se considera de gran interés, tanto científico como clínico, la aportación del mayor número posible de datos al acervo de conocimientos de la citogenética humana.

(\*) Departamento de Genética. Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra.

(\*\*) Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra.

(\*\*\*) Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra.

En este artículo presentamos un resumen del estudio cariotípico de 686 sujetos con enfermedades congénitas y hereditarias, deficiencias del desarrollo o anomalías sexuales. De ellos 585 poseían un cariotipo normal, o con pequeñas desviaciones de cuya valoración nos ocuparemos más adelante. Hay que tener en cuenta, no obstante, como destaca Hammerton<sup>14</sup> que un cariotipo aparentemente normal no indica necesariamente que no exista una anomalía estructural, puesto que las pequeñas reordenaciones del material cromosómico pueden pasar desapercibidas por no ser detectables mediante las técnicas citológicas actualmente utilizadas. Otros 73 individuos padecían síndrome de Down por trisomía 21, y han sido ya estudiados en parte en otro trabajo<sup>6</sup>. Los 28 individuos restantes son los que se refieren en este trabajo. Sus anomalías cariotípicas, numéricas y/o estructurales, las hemos clasificado, para favorecer su descripción, en dos grandes grupos, anomalías de los autosomas y anomalías de los cromosomas sexuales. Se describen también a continuación 3 individuos que poseían un cariotipo normal, pero cuyos caracteres sexuales no correspondían al sexo cromosómico.

Para asegurar la recogida lo más completa posible de datos clínicos y citogenéticos de los familiares de los individuos estudiados hemos preferido diferir la publicación de algunas de las observaciones. Algunas han sido ya dadas a conocer oralmente en distintas Jornadas de Genética Luso-Españolas, como se hace notar al describirlos, o se han publicado por separado, en cuyo caso no se incluye ilustración gráfica, se resume la descripción, y en ésta se remite a la bibliografía.

Las descripciones se han realizado de acuerdo con la nomenclatura recomendada por la Conferencia de Chicago (1966)<sup>11</sup>. Detrás de la designación del individuo, realizada mediante las

iniciales del nombre y del primer apellido, seguidas por la fecha de nacimiento, se incluye el número que les corresponde en nuestro registro.

Los pacientes fueron remitidos para su estudio por distintos servicios clínicos, principalmente algunos departamentos de la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra y de la Residencia del S.O.E. de Pamplona, desde febrero de 1961 hasta junio de 1971, por lo que expresamente deseamos agradecer la colaboración prestada por los doctores M. Bueno, S. González Barón, O. Gortari, A. López-Borrasca, G. López-García, I. Lucas, M. Martínez Lage, E. Ortiz de Landázuri, M. Palacio, A. Rivero y A. Zaratigui. También deseamos expresar nuestro agradecimiento a las Srtas. C. Alzueta, G. Arribas, C. García, C. Landa y M.<sup>a</sup> D. San José por la ayuda técnica prestada.

#### TÉCNICAS

Las metafases fueron preparadas a partir de leucocitos de sangre periférica cultivados, con ligeras modificaciones, según las técnicas de Moorhead y col.<sup>17</sup> hasta el individuo n.º 287 de nuestro registro, y de Arakaki y Sparkes<sup>5</sup> para los demás. La tinción se realizó con orceína acética o con Giemsa.

Las preparaciones para la observación de la cromatina sexual se realizaron con células de mucosa bucal siguiendo la técnica de Klinger y Ludwig<sup>16</sup>.

El marcaje del DNA fue realizado según la técnica, ligeramente modificada, de Schmid<sup>19</sup> añadiendo timidina tritiada (JEN Isótopos, Madrid, actividad específica 2,92 Ci/mM) al cultivo 5 horas y media antes de la terminación del mismo, de modo que resultase una concentración de 2 $\mu$ Ci/ml de cultivo (individuos n.º 280 y n.º 430), y 3 $\mu$ Ci/ml (individuo n.º 766). Película autorradiográfica Kodak AR10.

## OBSERVACIONES

**47,XX,E+**

EA310367 (492)\*. Niña recién nacida<sup>7</sup> que falleció a los 4 días, talla 47 cm, peso 2,6 kg, occipucio prominente, micrognatia, paladar excavado, baja implantación y malformación de pabellones auriculares, fisuras palpebrales estrechas, epicanthus, hiperflexión digital en manos con flectación del II sobre el III y del V sobre el IV, genitales rudimentarios, doble comunicación interventricular, riñón en herradura, hernia diafragmática, diagnosticada de síndrome de Edwards. Primera hija de padres sanos, siendo la edad de la madre 35 años y la del padre 37 años.

Examinadas 10 metafases se pone de relieve la existencia en todas ellas de 47 cromosomas, con un cromosoma morfológicamente indistinguible de los elementos de los pares 17 y 18.

**46,XY/47,XY,21+**

JP290956 (737). Niño de 15 años con posible síndrome de Down.

Los tres primeros cultivos de sangre periférica, realizados con intervalos de 3 a 4 semanas arrojaron proporciones diversas de células 46,XY y 47,XY,21+ por lo cual dos meses y medio más tarde se realizaron otros dos cultivos con intervalo de 5 días, que resultaron concordantes entre sí (13 % y 12 % respectivamente de células 47,XY,21+).

En el balance total de los cinco cultivos, en los que se estudian 261 células, 223 (86 %) fueron 46,XY y 38 (14 %) fueron 47,XY,21+. En un cultivo de médula ósea, realizado en la fecha del último cultivo de leucocitos, de 42 células examinadas, 39 poseían dotación normal y 3 eran trisómicas (figs. 1 y 2).

**46,XX,inv(Bp—q+)**

ET410165 (663)\*. Niño de 4 años<sup>1</sup>, talla 95 cm, peso 11,5 kg, con microcefalia, estrabismo, braquidactilia en manos, sindactilia en pies, deficiencia mental. Padres y 3 hermanos sanos.

En 50 metafases estudiadas falta un cromosoma con la morfología típica del grupo B y aparece en cambio un cromosoma acrocéntrico del orden de longitud de los cromosomas B. Lo que hemos interpretado como inversión pericéntrica con puntos de rotura situados a distintas distancias del centrómero. En ausencia de otra información las alteraciones patológicas del paciente podrían atribuirse a efecto de posición.

El número de inversiones descritas en nuestra especie es aún reducido<sup>21</sup>. Por lo que respecta a cromosomas del grupo B, el nuestro sería el segundo caso encontrado<sup>18</sup>.

**46,XY,t(3p—;9q+)**

MA261066 (680)\*\*. Niño de 4 años<sup>2</sup>, talla 102 cm, peso 16 kg, con hiperbraquicefalia, sinofris, macroglosia, paladar ojival, displasia dental, displasia de los pabellones auriculares, cuatro mamas, escroto con rafe medio hundido, deficiencia mental. Padres y único hermano, mayor que él, normales fenotípica y cariotípicamente. Edades de la madre y del padre al nacimiento, 30 y 39 años.

En 60 de 63 metafases estudiadas se encuentran 46 cromosomas, en 3 metafases 45 cromosomas. En todas aparece un solo cromosoma con la morfología típica de los elementos del par 3 y, además de los cuatro cromosomas B, aparece otro cromosoma de longitud relativa y posición del centrómero semejante a ellos, pero exhibiendo en bastantes metafases

(\*) Comunicado en las IV Jornadas de Genética Luso-Españolas. Oeiras. Octubre. de 1967.

(\*\*) Comunicado en las VII Jornadas de Genética Luso-Españolas. Pamplona. Octubre de 1970.

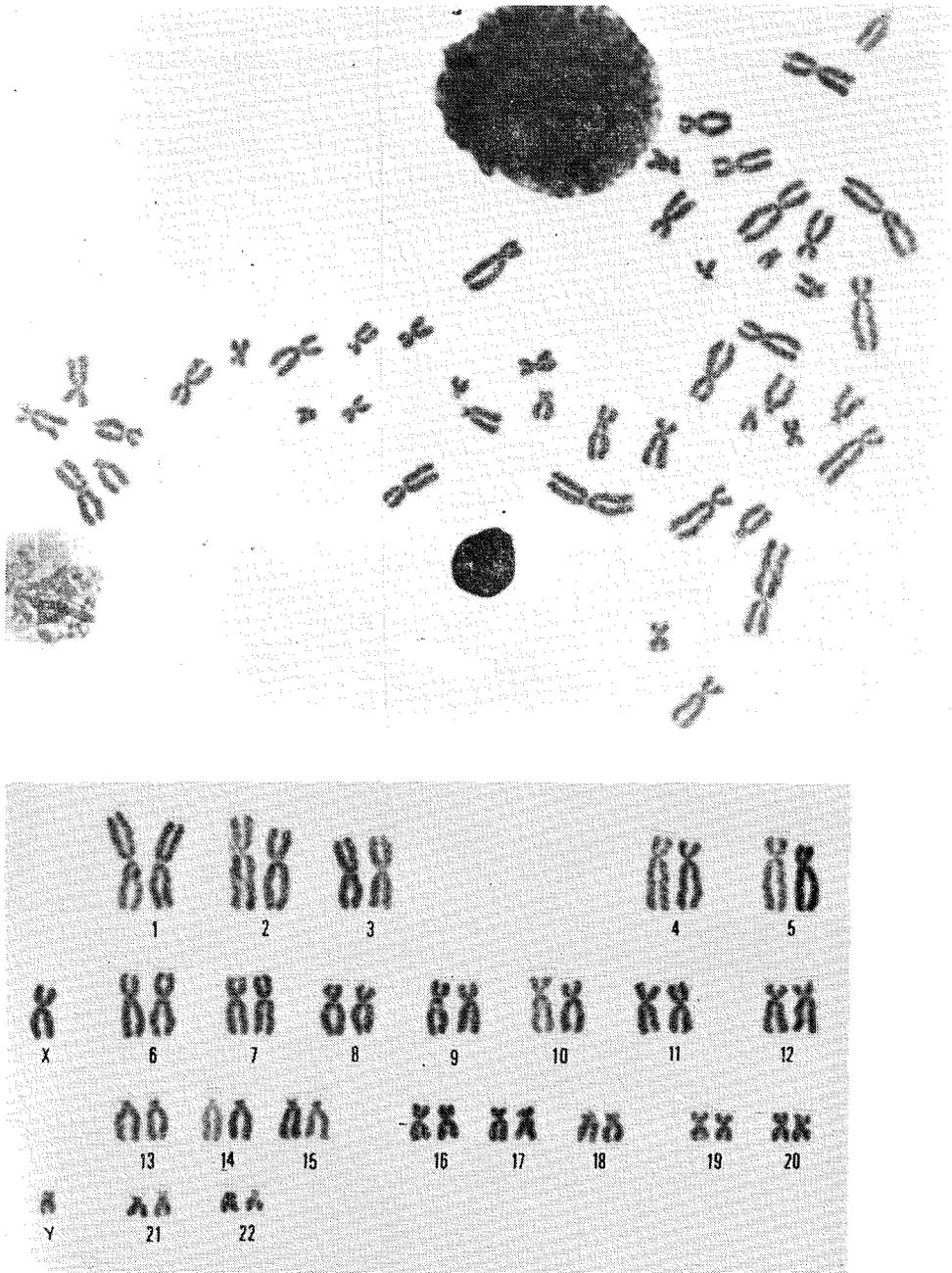


Fig. 1. Metafase 46,XY y correspondiente cariotipo del individuo JP290956 (737), observación descrita en la pág. 205.

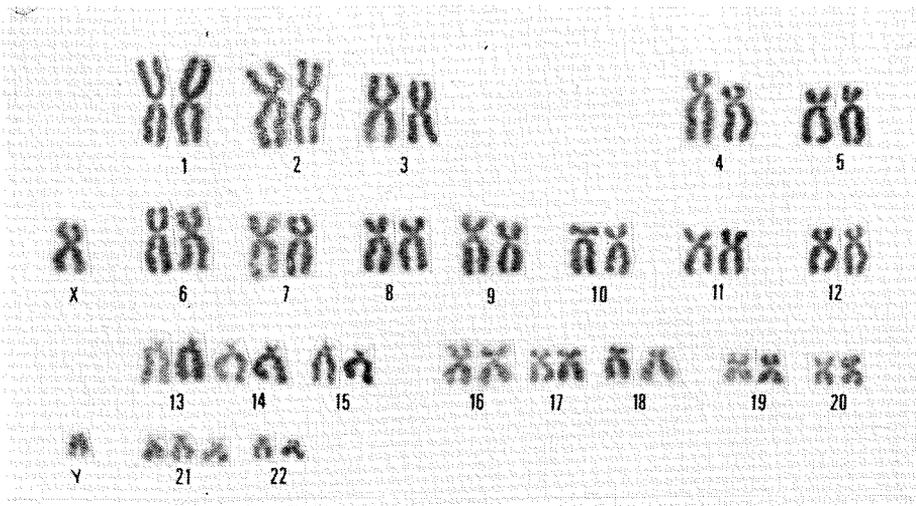
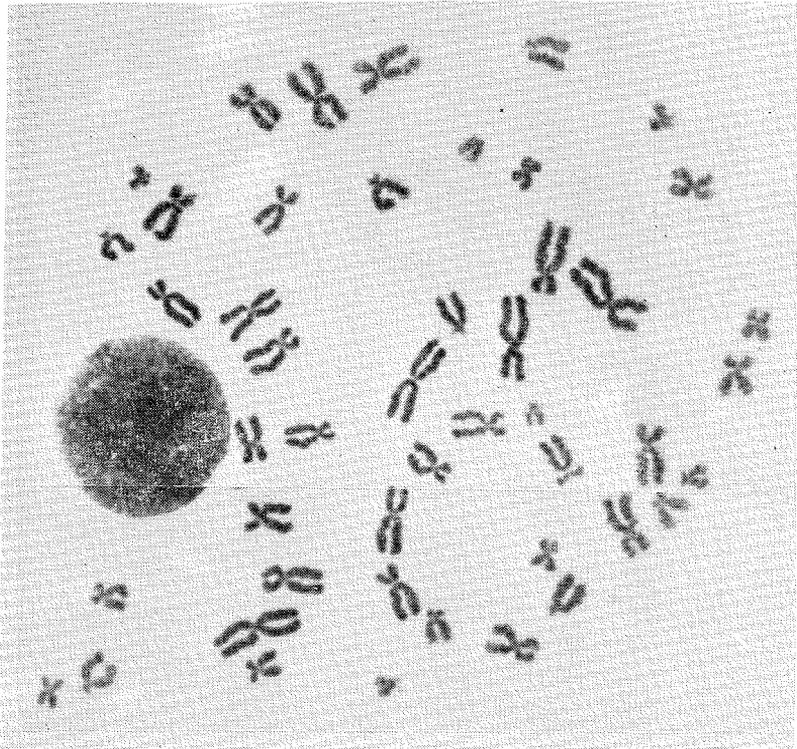


Fig. 2. Metafase 46,XY,21+ y correspondiente cariotipo del individuo JP290956 (737), observación descrita en la pág. 205.

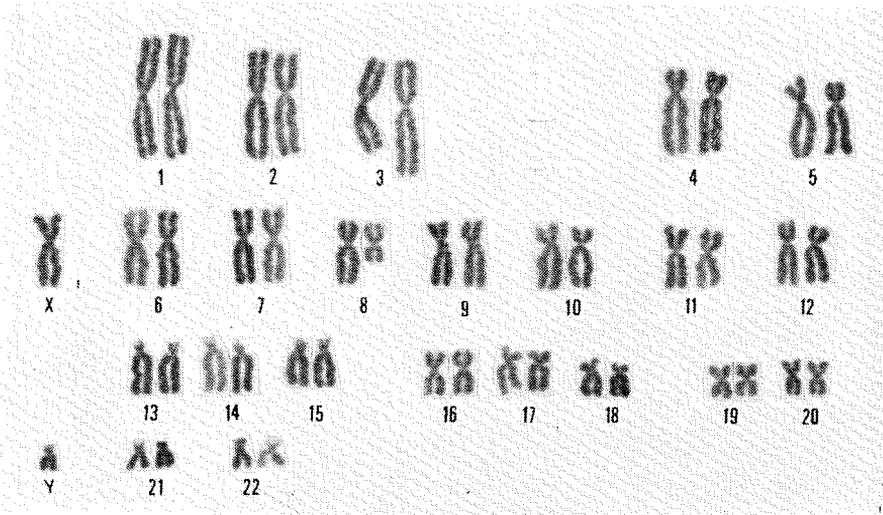
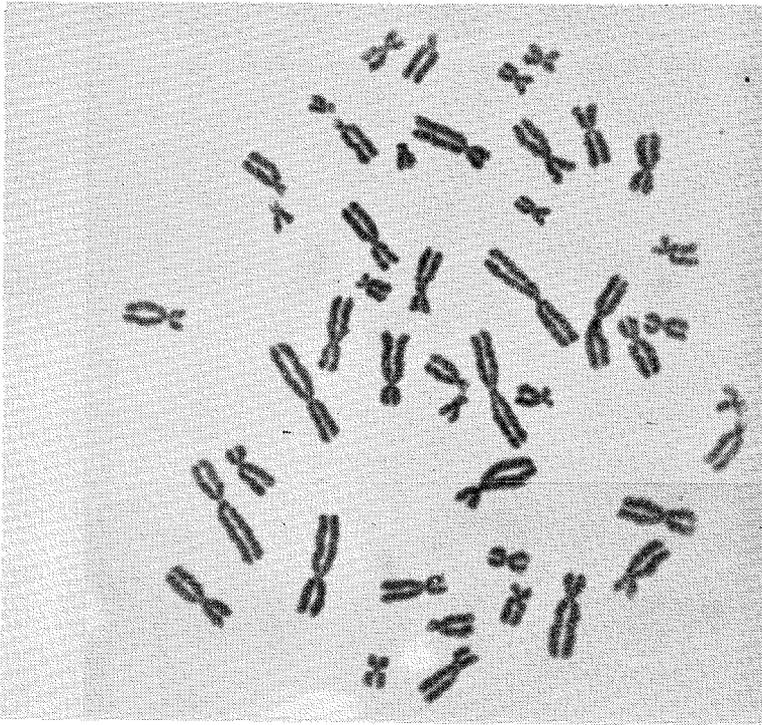


Fig. 3. Metafase 46,XY,t(3?+;Cq-) y correspondiente cariotipo del individuo MA291033 (795), observación descrita en la pág. 211. Obsérvense los cromosomas anómalos asignados a los pares 3 y 8.

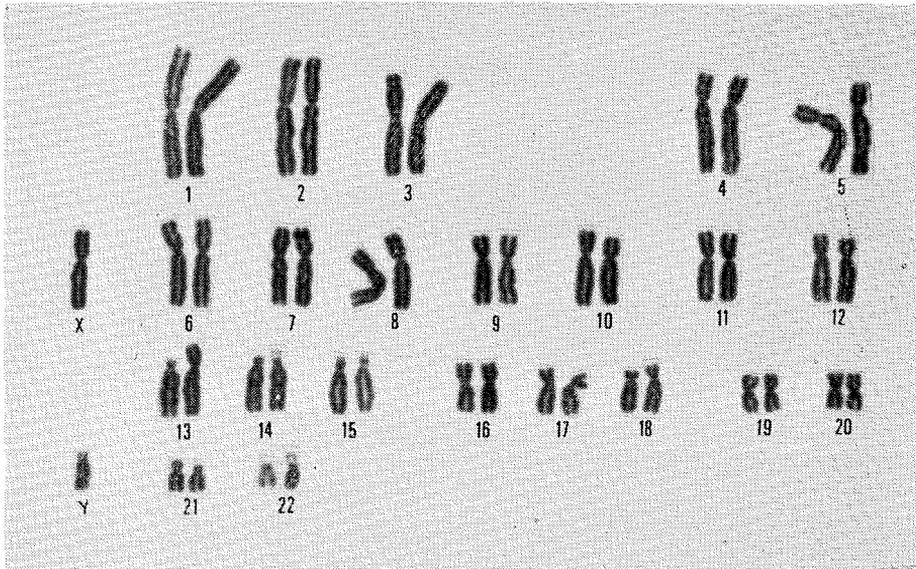


Fig. 4. Cariotipo 46,XY,Dp+ correspondiente al individuo CF280277 (766), observación descrita en la pág. 211. El cromosoma D con brazo corto alargado se ha asignado al par 13 como consecuencia del análisis autorradiográfico (fig. 6).

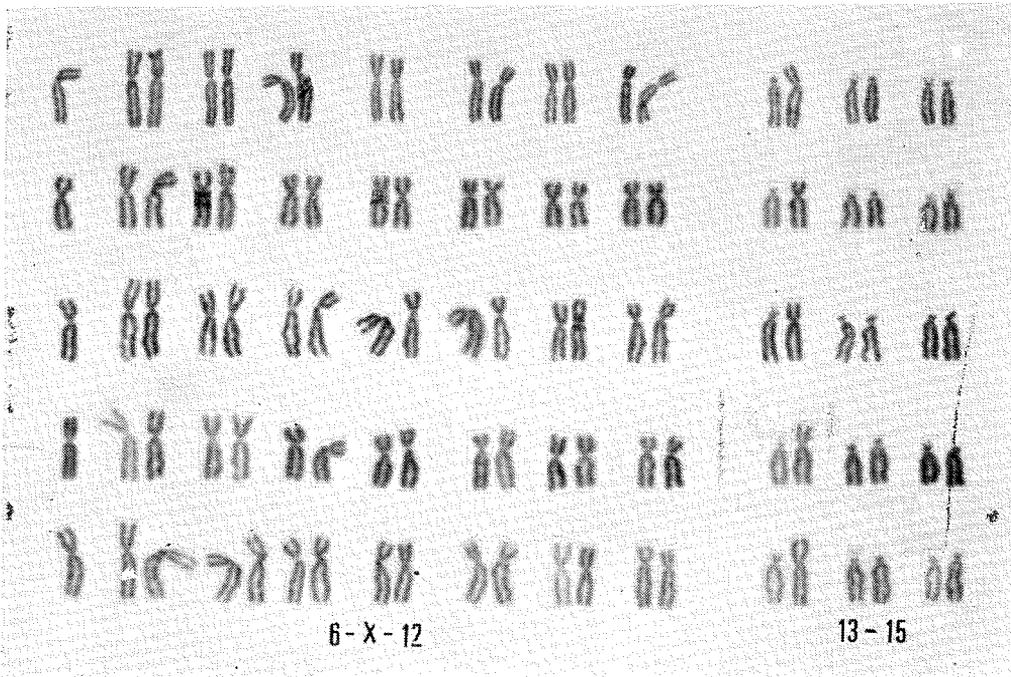


Fig. 5. Cromosomas 6-X-12 y 13-15 de cinco metafases del individuo CF280277 (766), observación descrita en la pág. 211. El cromosoma D con brazo corto alargado se ha atribuido al par 13 como consecuencia del análisis autorradiográfico (fig. 6).

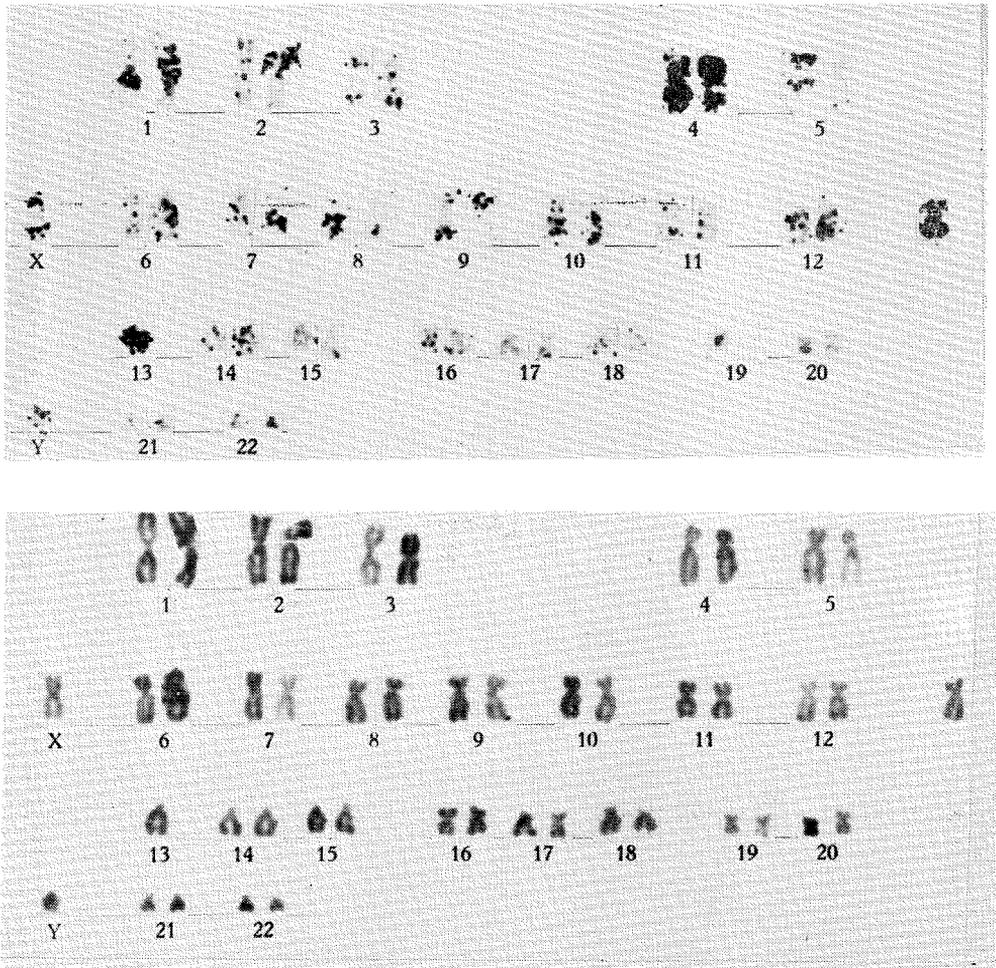


Fig. 6. Cariotipos marcado y sin marcar confeccionados con una metafase del individuo CF280277 (766), observación descrita en la pág. 211. El patrón autorradiográfico del cromosoma anómalo situado a la derecha se corresponde con el del elemento del par 13, y no con el de los elementos del par 14, ni con el de los elementos del par 15.

una constricción secundaria en la zona proximal del brazo largo, en la localización típica de los elementos del par 9. Dado que en ninguna metafase se ha encontrado dos cromosomas 9 normales, es decir, con clara constricción secundaria proximal, sino sólo uno, podemos interpretar este cariotipo como re-

sultado de translocación recíproca entre un cromosoma 3 y un cromosoma 9.

**46,XY,t(3?+;Cq—)**

MA291033 (795). Varón de 37 años, vello escaso en cara y pubis, actividad sexual disminuida, casado sin hijos. Valo-

res de 17-cetosteroides y 17-hidroxicetosteroides dentro de la normalidad. Estudiado por la posibilidad de que padeciese un síndrome de Klínefelter.

En 33 metafases examinadas falta un elemento del par 3, así como otro de un par del grupo 6-12, que muy probablemente sea el par 8; está presente en cambio un elemento con la morfología de un cromosoma 3 que tuviese un brazo de mayor longitud que la normal y un elemento morfológicamente semejante a los del par 16. Interpretamos estos dos elementos como resultado de una translocación recíproca que interesa a un cromosoma 3, posiblemente a su brazo largo, y a un cromosoma C, que muy probablemente sea un elemento del par 8 (fig. 3). La madre, fenotípicamente normal, presenta igualmente translocación.

#### 46,XY,Dp+

CF280277 (766). Niño de 3 años, talla 86,5 cm, peso 13,3 kg, con nanismo óseo, hábito pitecoide, microcefalia, raíz nasal deprimida, displasia de pabellones auriculares, dientes dismórficos y paladar ojival. Extremidades desproporcionadas respecto al tronco, manos anchas con dedos gruesos y clinodactilia del meñique, pies planos con tendencia a rotación externa. Anomalía a nivel coxo-femoral con displasia epifisaria de ambos fémures, hemivértebra C<sub>3</sub>, sinóstosis vertebral C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>. Retraso sicomotor, hiposiquismo. Mucopolisacariduria. Padres fenotípica y cariotípicamente normales, seis hermanos mayores fenotípicamente normales.

De 68 metafases estudiadas, 67 tienen 46 cromosomas, pero un cromosoma del grupo D tiene el brazo corto de longitud ligeramente mayor (figs. 4 y 5) que el brazo largo de los cromosomas G, y siempre carente de satélites. El análisis autorradiográfico con timidina trititada (fig. 6) sugiere que el cromosoma D sea un elemento 13, pero no da información

acerca de la procedencia del material cromosómico extra del brazo corto. El fenotipo excluye la posibilidad de que se trate de un D —,t(Dq21q)+.

#### 46,XY,13—,14—,t(13q14q)+

JA120619 (280)\*. Varón de 45 años<sup>3</sup>, internado en el Hospital Psiquiátrico de Navarra por padecer epilepsia, cuyo cariotipo fue estudiado con motivo de una investigación que realizamos en los pacientes de dicha institución.

En 24 metafases estudiadas, todas con 45 cromosomas, solamente se encontraron 4 elementos con la morfología típica del grupo 13-15, en vez de los seis del cariotipo normal, pero en cambio también en todas aparecía un cromosoma de tamaño y forma semejantes a los del par 3. La autorradiografía con timidina trititada reveló que se trataba de una translocación entre los cromosomas 13 y 14.

La madre del probando ha tenido 4 abortos. De 2 hermanos estudiados cariotípicamente uno presentaba la misma anomalía y en su matrimonio tuvo abortos. De 4 sobrinos nacidos de otro hermano ya difunto al realizar el estudio 2 presentaban también la misma translocación. Por tanto la anomalía se ha transmitido al menos en 3 generaciones.

Cohen<sup>9</sup> encontró que de 64 fusiones céntricas, recogidas de la literatura o por comunicación oral, mediante encuesta dirigida a los laboratorios de citogenética humana, que 40 eran translocaciones 13-14, y que 42 eran translocaciones familiares.

Dutrilleaux<sup>12</sup> ha encontrado que 1/4 de los embarazos de las poseedoras de una translocación D-D concluyeron en abor-

(\*) Comunicado en las II Jornadas de Genética Luso-Españolas. Oeiras, Octubre de 1965.

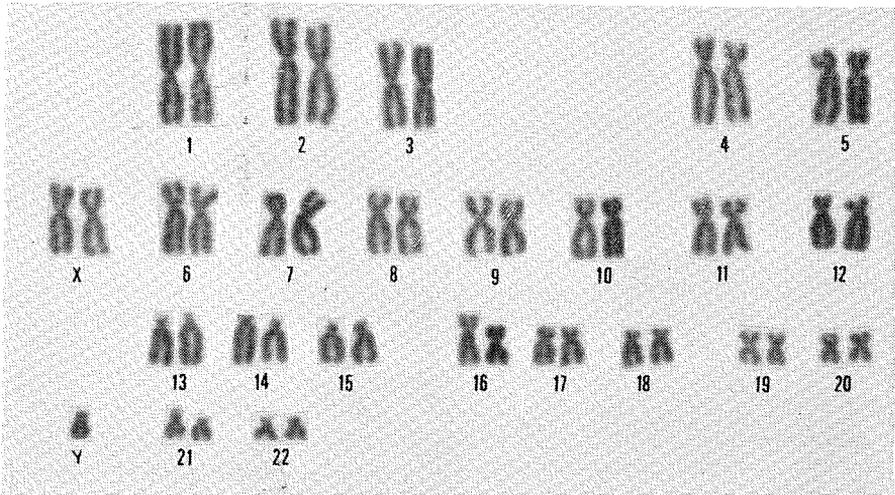
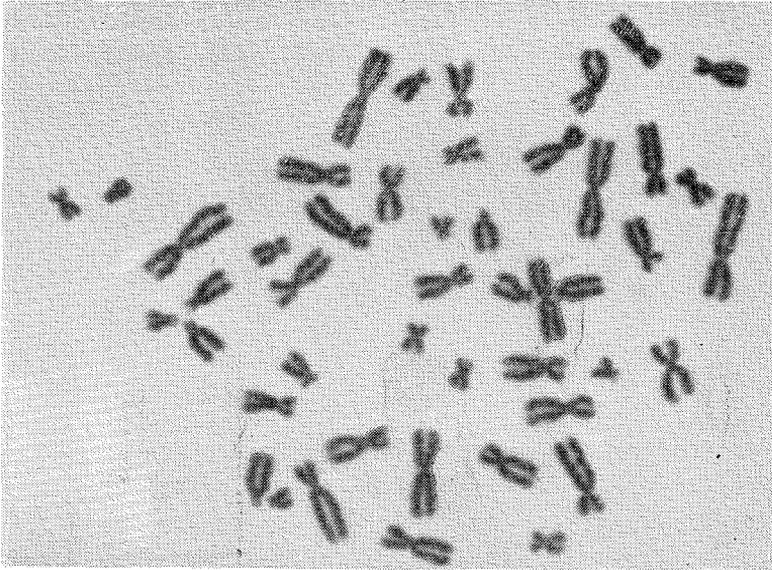


Fig. 7. Metafase 47,XXY,16q+ y correspondiente cariotipo del individuo LT280155 (801), observación descrita en la pág. 213. Obsérvese que además de los cuatro cromosomas acrocéntricos G y del cromosoma Y se observan 16 cromosomas 6-X-12, y que uno de los elementos del par 16 presenta un brazo largo de mayor tamaño que el de su homólogo.

tos, mientras que si el portador es el padre la frecuencia de abortos no es significativamente mayor que lo habitual. Nótese el hecho de que del matrimonio del

individuo II-1, que es un varón, no hubo abortos, y del individuo II-8, que es mujer, todos los embarazos terminaron en aborto.

No se ha encontrado explicación<sup>23</sup> para la diferencia de fertilidad entre distintos heterocigotos en estas familias con t(DqDq). No parece que los individuos fértiles tengan un cariotipo menos anormal que los infértiles. La diferencia puede ser totalmente fortuita, pero es posible que otros factores, quizás genéticos, puedan modificar efectos potencialmente deletéreos del estado heterocigótico. Tales factores modificantes podrían explicar también la tendencia de unos heterocigotos a presentar abortos reiterados mientras que en otros no se llega al embarazo.

También Dutrilleaux<sup>12</sup> encuentra que en la descendencia de portadoras de translocación D-D la frecuencia de trisomías D, o de trisomías G, es de 2 %. Ninguno de los hijos de los portadores de nuestra observación presentaban trisomía, si bien la muestra es muy pequeña.

#### **46,XY,13—,14—,t(13q14q)+**

JV240623 (430)\*. Varón de 43 años<sup>3</sup>, cuyo cariotipo fue estudiado por sospecha de leucemia granulocítica crónica que se confirmó.

Estudiadas 58 metafases, todas con 45 cromosomas, sólo se encontraron 4 elementos con la morfología típica del grupo D, y un cromosoma de forma y tamaño semejantes a los del par 3, cuyos dos elementos también estaban presentes. No se observó la presencia de cromosoma Ph<sup>1</sup>. El patrón de reduplicación del DNA obtenido mediante autorradiografía con timidina tritiada a base de material procedente de una prima hermana paterna, también portadora de la translocación, reveló que ésta afectaba a los cromosomas 13 y 14.

La madre del probando ha tenido 2 abortos. De 6 hermanos a los que se hizo estudio cromosómico, 4 presentaban también la translocación, y de ellos 3 que estaban casados tenían en conjunto 3 hijos con translocación y 3 sin ella; una de las hermanas con translocación había tenido 6 abortos. En 10 primos maternos del probando se encontró cariotipo normal, pero en cambio un primo paterno de los estudiados tenía la translocación, así como uno de los hijos de éste.

Por tanto la anomalía se ha transmitido al menos a través de 4 generaciones. En la familia materna, explorada primeramente por ser más accesible, no se encontró translocación.

#### **47,XXY,16q+**

LT280155 (801). Varón de 16 años, talla 1,64 cm, peso 44 kg, con ginecomastia bilateral, microrquidismo, diagnosticado por ello de síndrome de Klinefelter.

De 34 metafases estudiadas 32 tenían 47 cromosomas; además de los 4 cromosomas acrocéntricos G y del cromosoma Y se observaban dieciséis cromosomas 6-X-12 (fig. 7).

En todas las metafases uno de los elementos 16 presentaba un brazo largo de mayor tamaño, sin una mayor manifestación de la constricción secundaria en el mismo (fig. 8). La madre del paciente también presenta este cromosoma 16 alargado.

De 650 núcleos examinados 24 % eran cromatina positivos.

#### **46,XX,D—,t(Dq21q)+**

JG120466 (581). Niño de 2 años, talla 73,5 cm, peso 9 kg, con síndrome de Down. Padres fenotípica y cariotípicamente normales, dos hermanos mayores normales. Tanto el padre como la madre tenían 34 años al nacimiento.

En 63 metafases observadas se encontra-

(\*) Comunicado en las IV Jornadas de Genética Luso-Españolas. Oeiras, Octubre de 1967.

ron 46 cromosomas con sólo 5 elementos con la morfología típica del grupo 13-15 y con 4 del grupo 21-22. En cambio aparece un elemento de forma y tamaño semejantes a los del grupo C, cuyo origen atribuimos a fusión céntrica del elemento 13-15 morfológicamente ausente y de un elemento 21 extra (fig. 9).

#### 46,XY,Gq—

AP211219 (403). Varón de 46 años diagnosticado de leucemia mieloide crónica. Padres y 5 hermanos sanos.

De 50 metafases estudiadas 40 presentaban 46 cromosomas, 7 solamente 45 cromosomas y las 3 restantes 47 cromosomas. En todas las metafases en que la morfología de los acrocéntricos menores era particularmente nítida (33 metafases, 66 % del total) uno de los elementos G era notablemente menor que los otros tres, presentando el aspecto típico de cromosomas Ph<sup>1</sup>, característico de las leucemias crónicas mieloides granulocíticas. De las 17 metafases restantes no se puede asegurar con certeza que ese cromosoma sea menor: en cuatro pudiera ser menor y en trece pudiera ser igual que los otros elementos G.

#### 46,XY,Gq—

GC150818 (695). Mujer de 51 años, diagnosticada de leucemia mieloide crónica.

En 9 metafases de 21 examinadas (42,8 %) un cromosoma G era notablemente menor que los otros tres, presentando el aspecto típico de cromosoma Ph<sup>1</sup> (fig. 10). En 7 metafases los 4 elementos del grupo G son normales y en las restantes la imagen no permite decidir.

#### 47,XY,?+

JC291264 (522). Niño de 2 10/12 años, talla 86 cm, peso 11,7 kg, oblicuidad palpebral antimongoloide, paladar ojival, deficiencia mental, sin rasgos típicos de mongolismo. Padres fenotípica y cariotípicamente normales, el único hermano fenotípicamente normal.

De 61 metafases 60 presentan 47 cromosomas. El cromosoma extra es un acrocéntrico de longitud total, y especialmente de longitud de brazo corto, ligeramente mayores que las correspondientes de los cromosomas G (fig. 11).

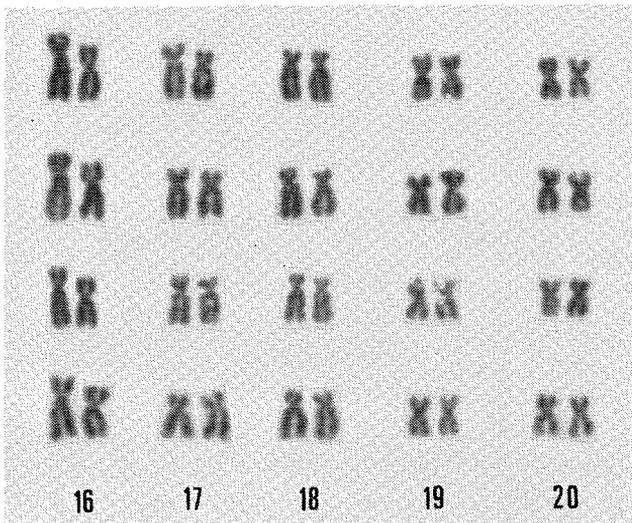


Fig. 8. Cromosomas de los pares 16, 17, 18, 19 y 20 de cuatro metafases del individuo LT280155 (801), observación descrita en la pág. 213. En todas ellas un elemento del par 16 tiene el brazo largo mayor que el de su homólogo.

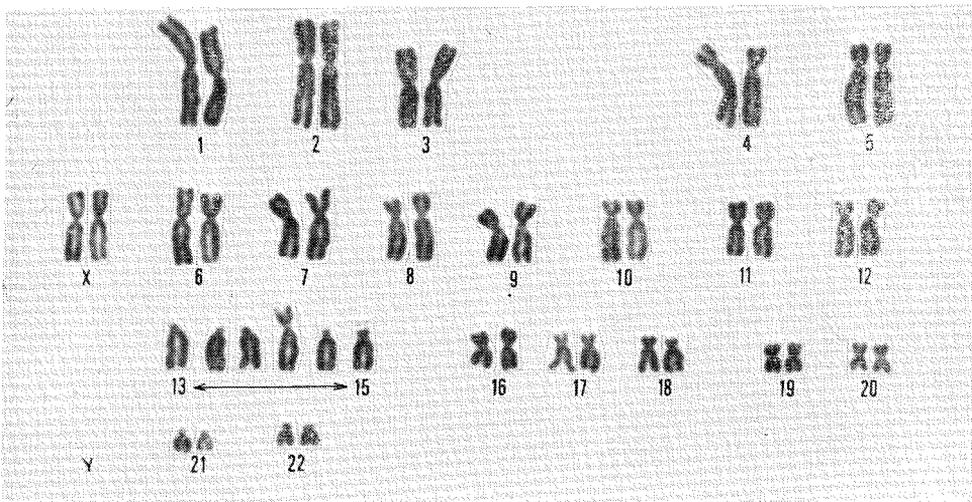
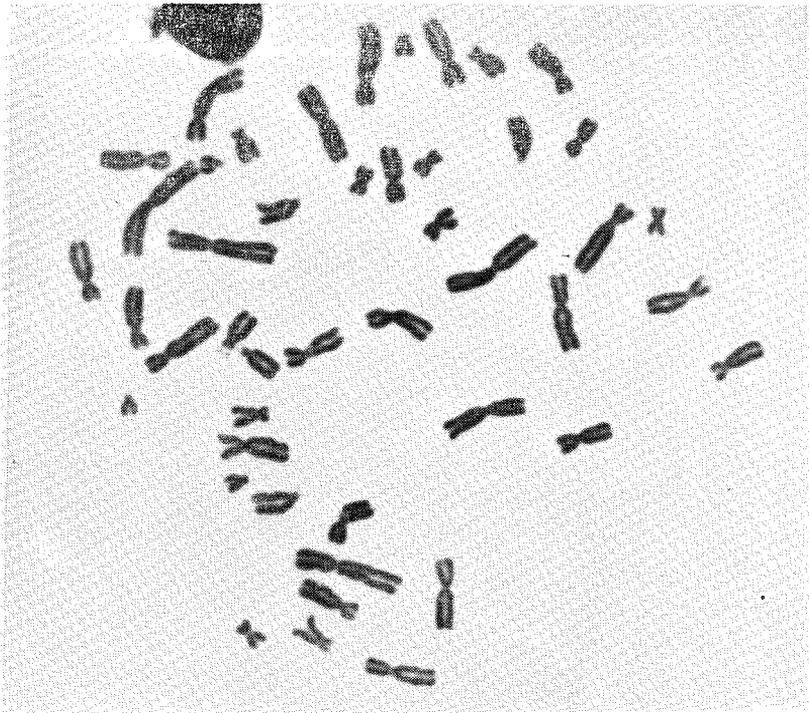


Fig. 9. Metafase 46,XX,D—,t(Dq21q)+ y correspondiente cariotipo del individuo JG120466 (581), observación descrita en la pág. 214.

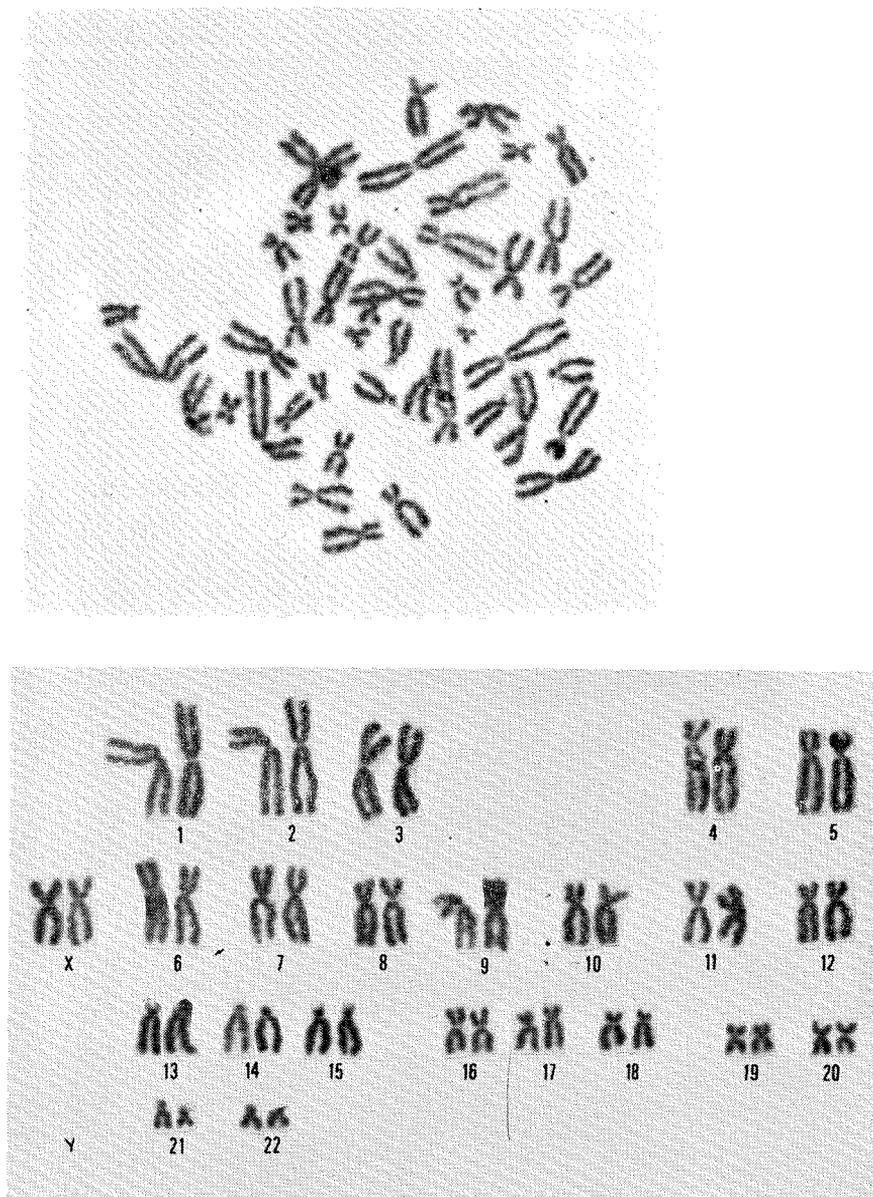


Fig. 10. Metafase 46,XY,Gq— y correspondiente cariotipo del individuo GC150818 (695), observación descrita en la pág. 214. Obsérvese que un elemento del par 21 es menor que los otros tres.

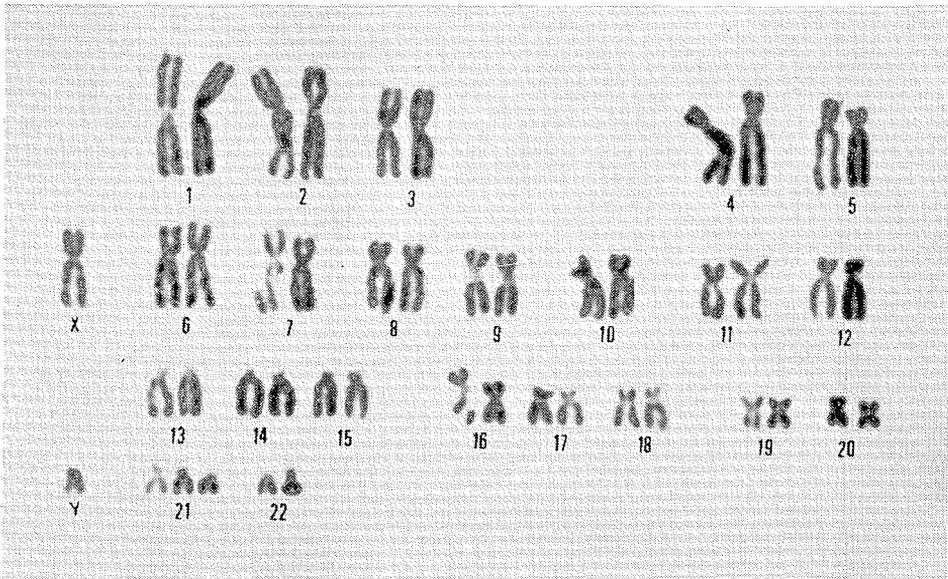
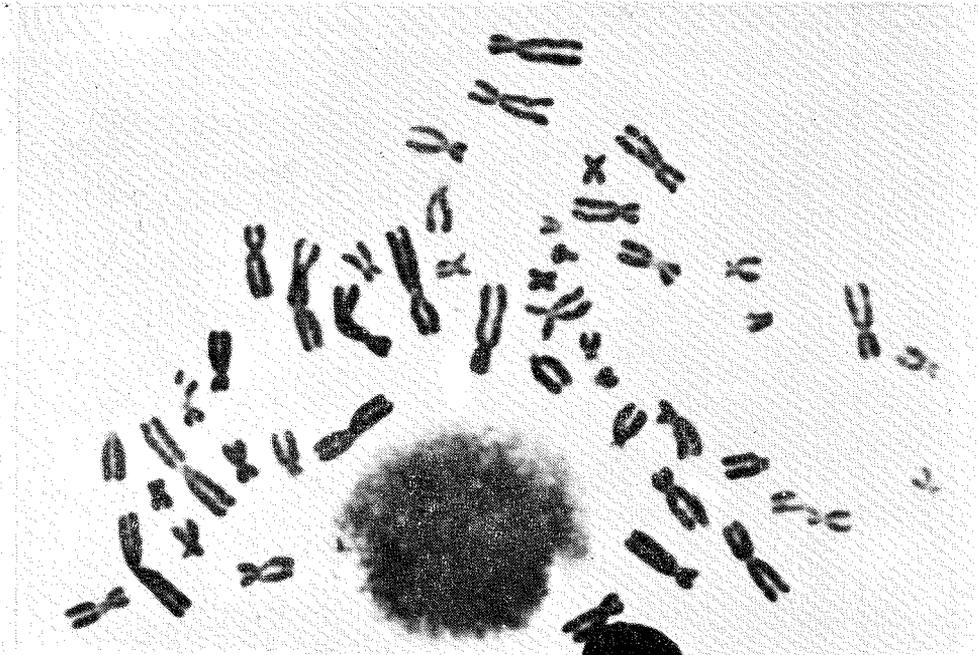


Fig. 11. Metafase 47,XY,?+ y correspondiente cariotipo del individuo GC291264 (522), observación descrita en la pág. 214.

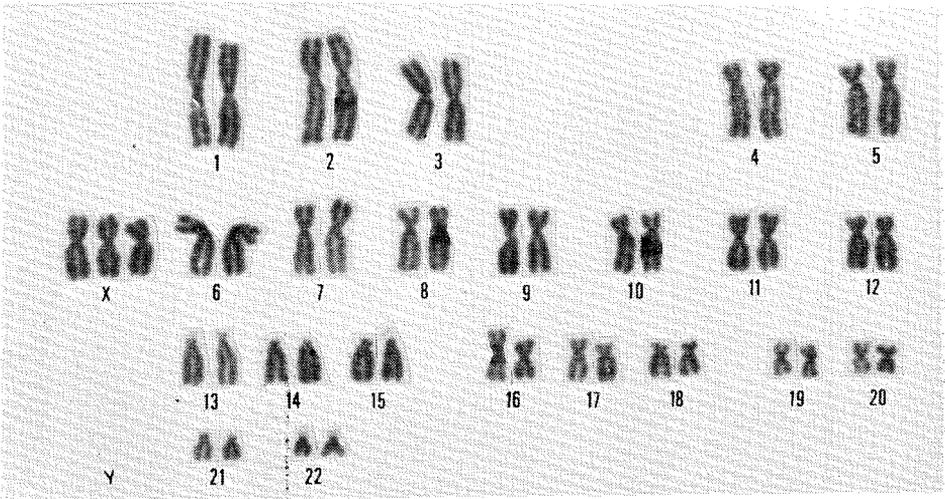


Fig. 13. Metafase 47,XXX y correspondiente cariotipo del individuo JE260338 (200), observación descrita en la pág. 219.

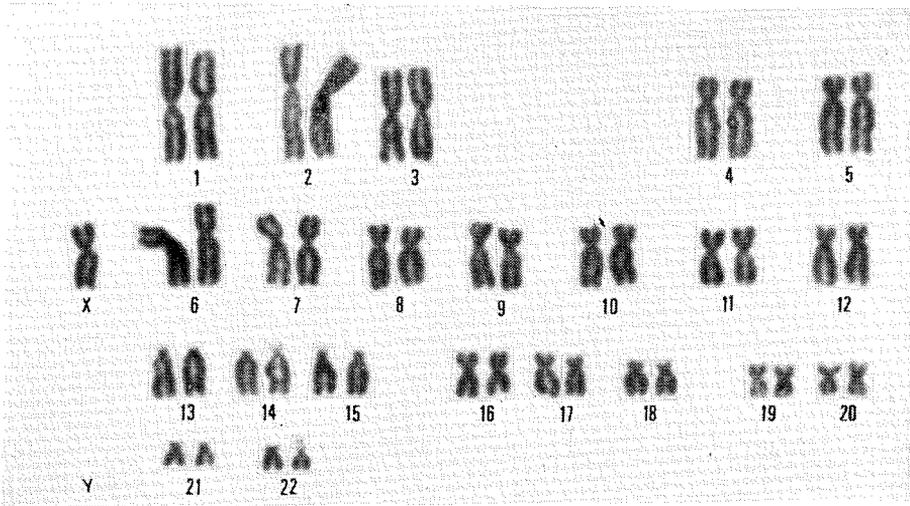


Fig 14. Metafase 45,X y correspondiente cariotipo del individuo EM290165 (594), observación descrita en la pág. 219.

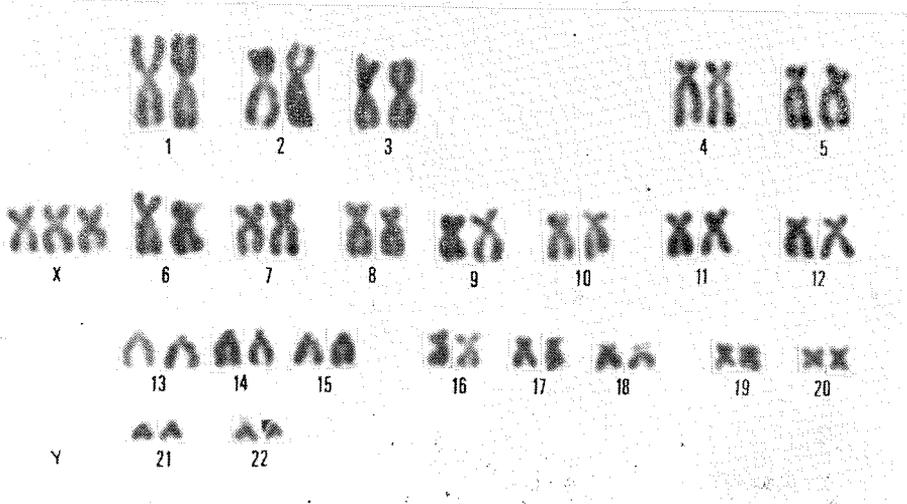
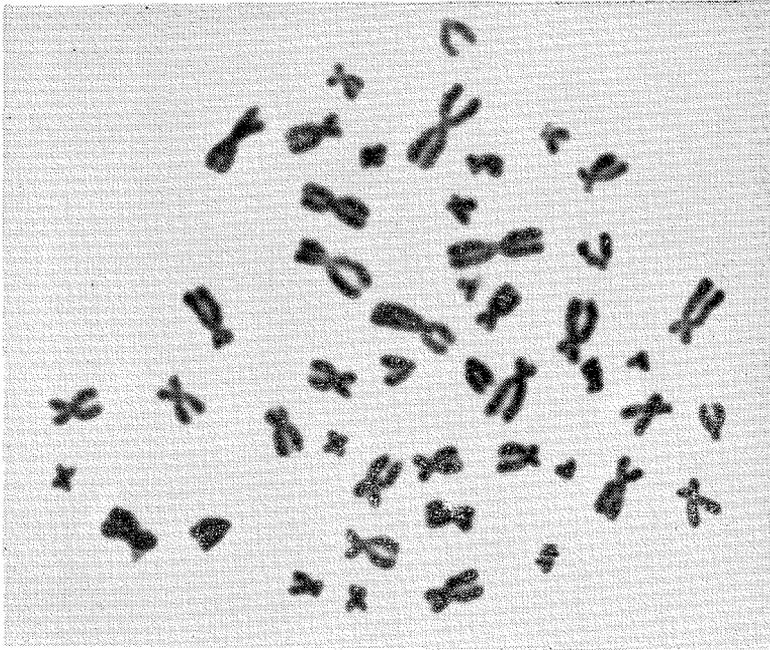


Fig. 15. Metafase 47,XXX y correspondiente cariotipo del individuo EM290165 (594), observación descrita en la pág. 219.

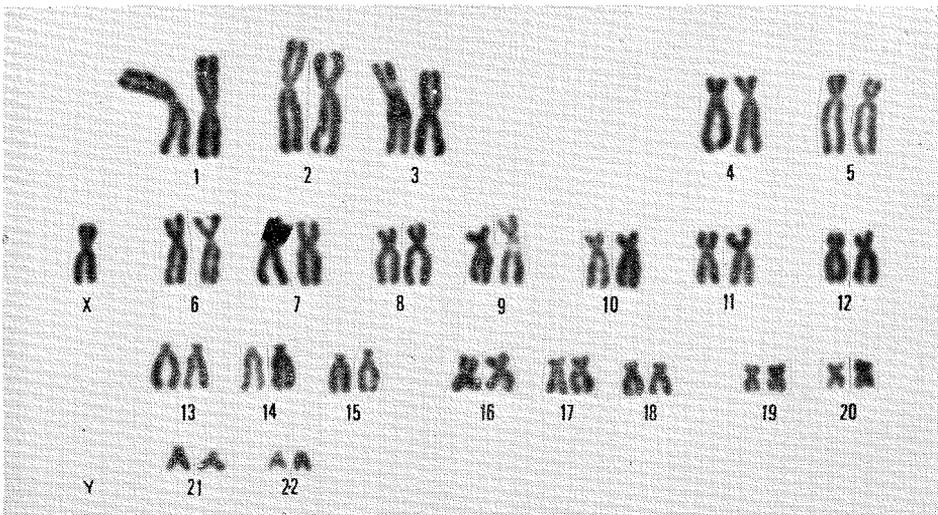
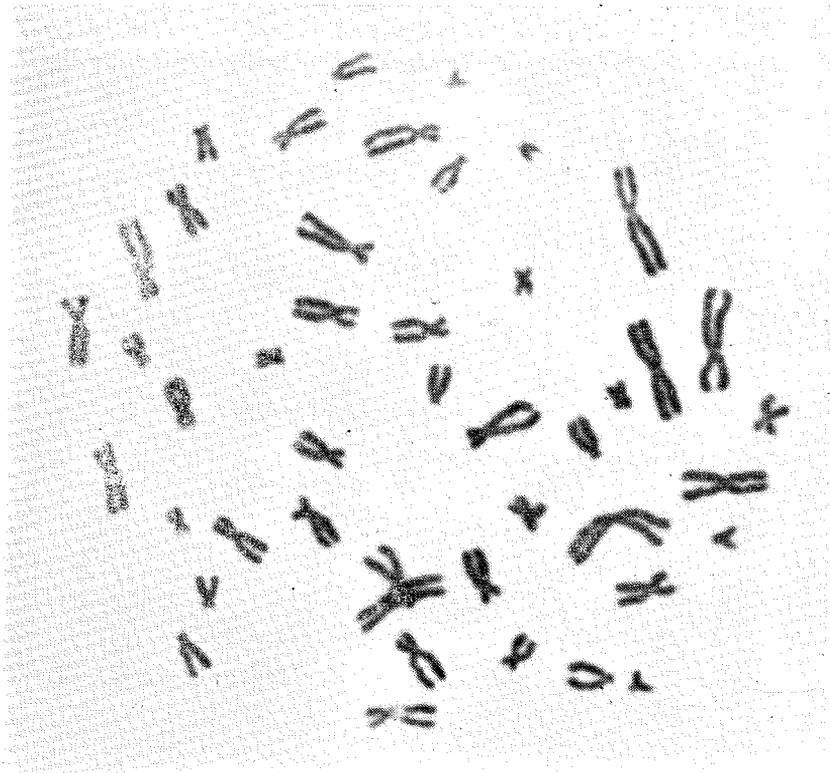


Fig. 16. Metafase 45,X y correspondiente cariotipo del individuo PL300149 (612), observación descrita en la pág. 219.

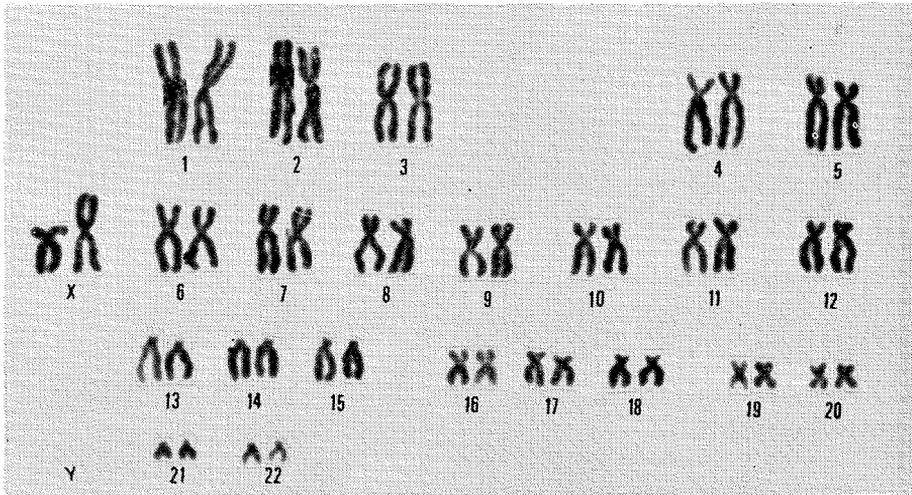
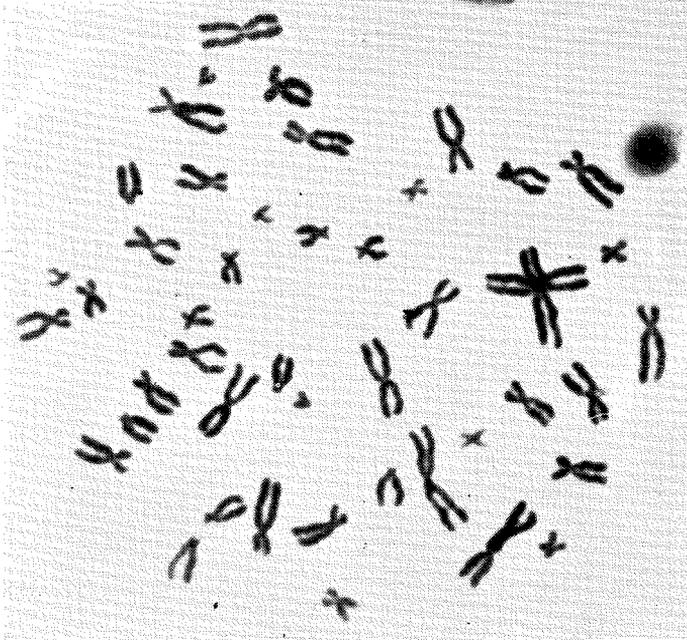


Fig. 17. Metafase 46,XXqi y correspondiente cariotipo del individuo AS021032 (507), observación descrita en la pág. 225. El elemento isobraquial de tamaño semejante a los del par 3 se interpreta como un isocromosoma X de brazo largo.

hermana con fenotipo y cariotipo normales.

En 67 metafases examinadas se observa junto a un cromosoma X normal otro cromosoma anómalo con brazo corto sensiblemente igual que el de los cromosomas X normales, pero con un brazo largo mucho mayor que el de cualquier otro elemento de la dotación, en algunas metafases, según el grado de condensación, hasta un 20 % mayor que los cromosomas del par 1, lo que consideramos como un cromosoma X con brazo largo muy aumentado de tamaño. Cuerpo de Barr mayor que lo normal. En la actualidad estamos realizando análisis autorradiográficos con timidina tritiada para conocer el grado de heterocromatinización del cromosoma gigante.

Exceptuados los isocromosomas, no se han descrito hasta aquí más que cinco casos en que aparezca un presunto cromosoma X de tamaño mayor. Todos ellos tenían amenorrea primaria. Cuatro presentaban <sup>10, 13, 15, 22</sup> varios rasgos turnerianos —siendo tres mosaicos en que coexiste una línea 45,X— y el quinto <sup>20</sup> se trataba de una posible translocación recíproca entre X y un C, aparentemente equilibrada desde el punto de vista de la morfología cromosómica.

Nuestro caso, con agenesia ovárica, genitales externos infantiles, escaso desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, talla normal y presencia constante del cromosoma gigante en todas las células es, pues, único.

#### 46,XXqi

AS021032 (507) \*. Mujer de 35 años. Talla 1,42 m, peso 50,4 kg, con amenorrea primaria, genitales externos normales; por palpación se encuentra un útero rudimentario, al parecer sin anejos.

En 35 metafases estudiadas se observa constantemente un cromosoma isobraquial de tamaño semejante al de los elementos del par 3, y en cambio la falta de un cromosoma X. Consideramos que el elemento isobraquial extra es un isocromosoma X de brazo largo (figs. 17 y 18).

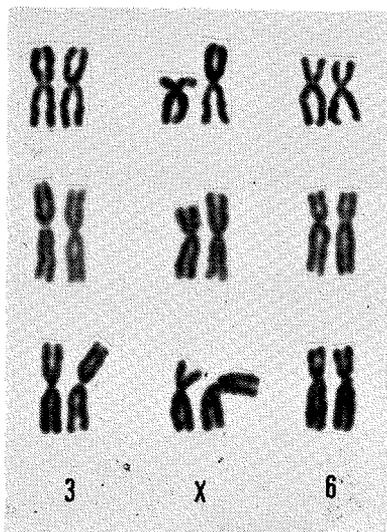


Fig. 18. Cromosomas de los pares 3,X y 6 de tres metafases del individuo AS021032 (507), observación descrita en la pág. 225.

#### 47/XXX

DC280459 (323) \*\*. Niña de 6 años, talla 1,28 m, peso 28,8 kg, con deterioro de relaciones interpersonales, desajuste social, y cociente de inteligencia normal. Padres y cinco hermanos normales.

En 30 metafases estudiadas se encuentran 47 cromosomas, 17 de ellos en el grupo 6-X-12 (fig. 19). La conducta de la enferma concuerda con la observación ya

(\*) Comunicado en las IV Jornadas de Genética Luso-Españolas. Oeiras, Octubre de 1967.

(\*\*) Comunicado en las II Jornadas de Genética Luso-Españolas. Oeiras, Octubre de 1965.

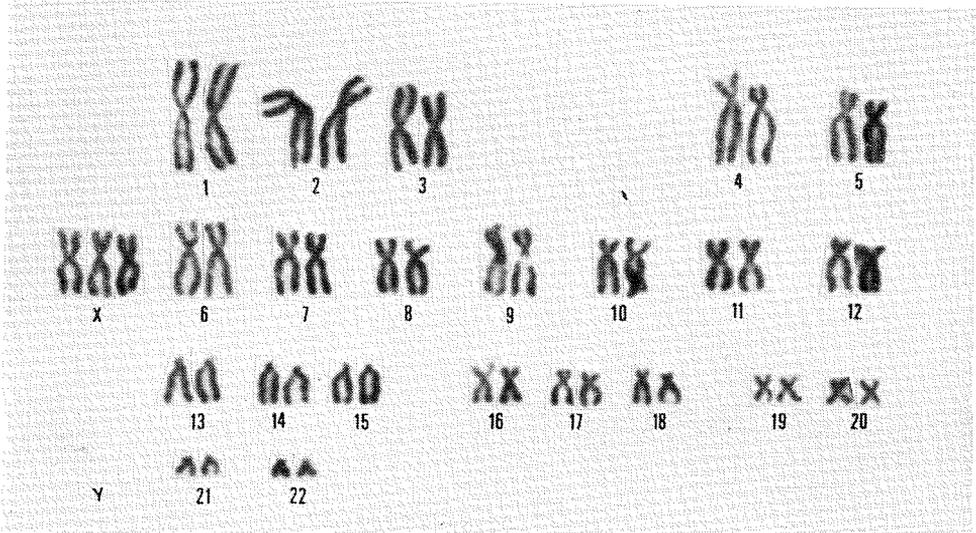
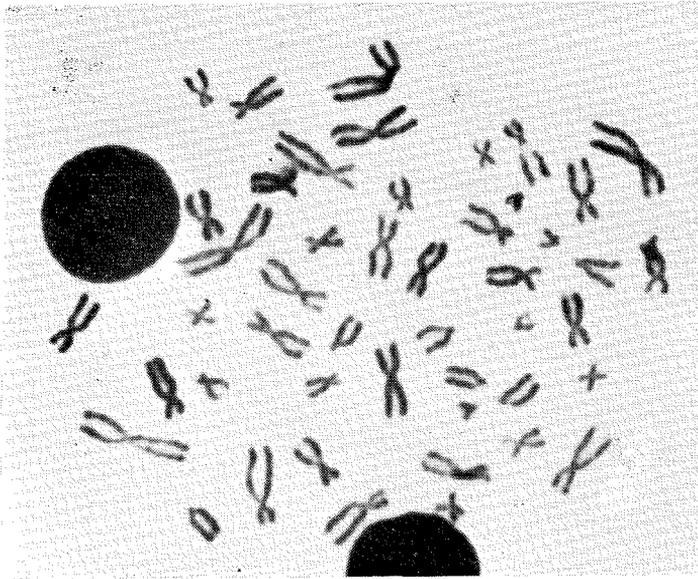


Fig. 19. Metafase 47,XXX y correspondiente cariotipo del individuo DC280459 (323), observación descrita en la pág. 225.

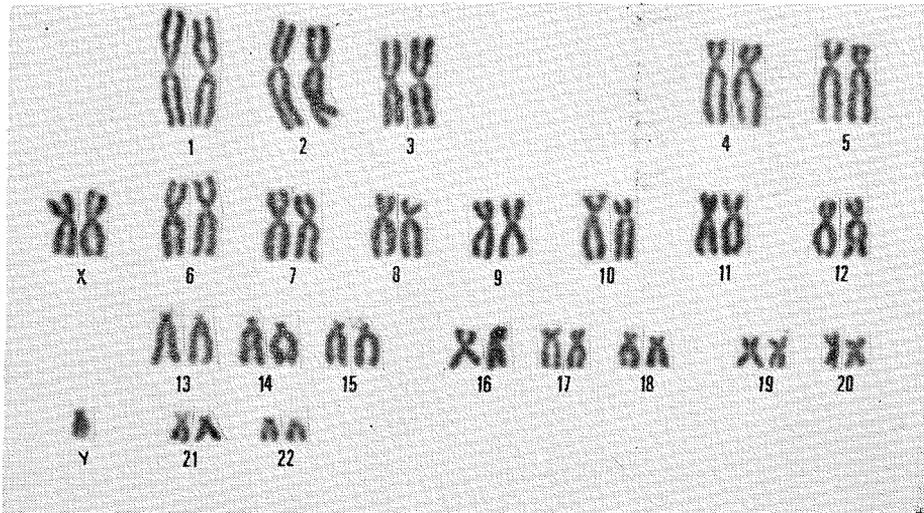
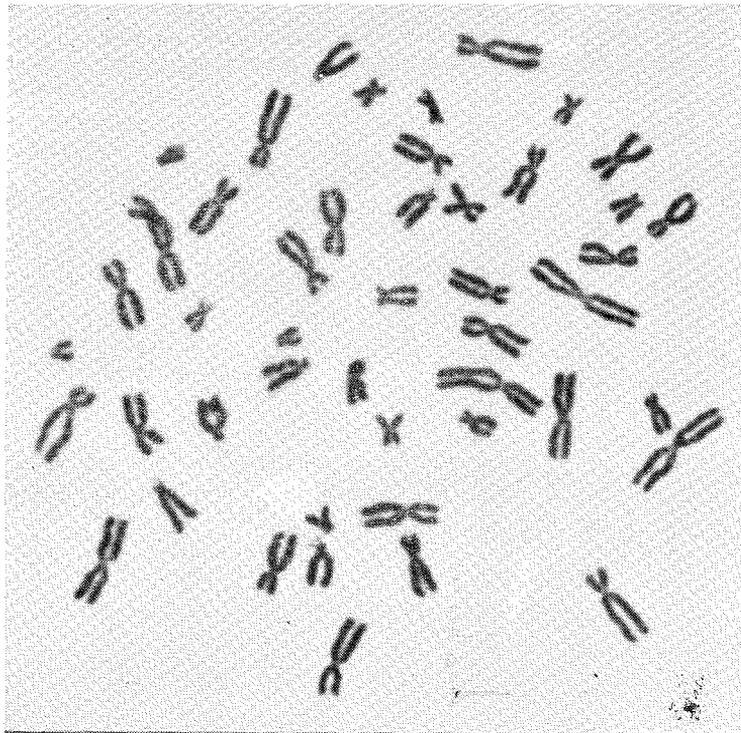


Fig. 20. Metafase 47,XXY y correspondiente cariotipo del individuo AI200828 (190), observación descrita en la pág. 229.

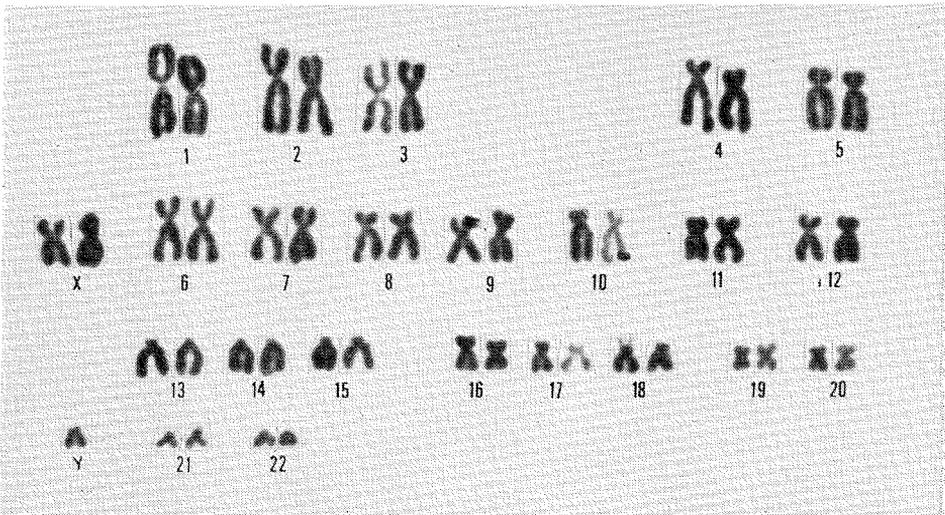
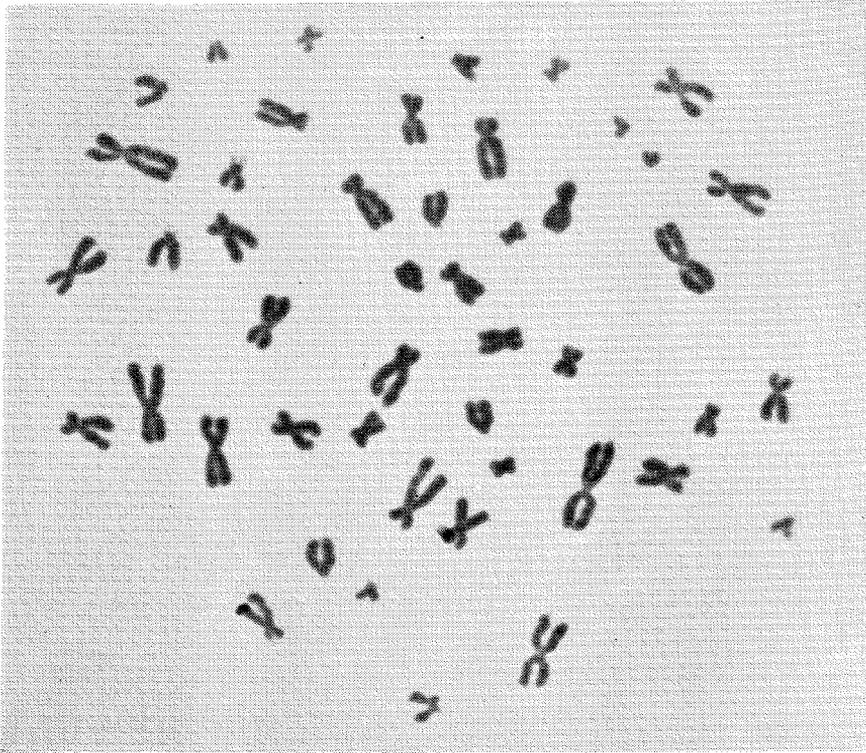


Fig. 21 Metafase 47,XXY y correspondiente cariotipo del individuo JA120121 (592), observación descrita en la pág. 229.

conocida de que las triplo X presentan un mayor deterioro de las relaciones interpersonales y un mayor desajuste social, pero sin retraso sicomotor, ni ideas persecutorias, también señaladas como frecuentes en estos individuos.

#### 47,XXY

AI200828 (190). Varón de 35 años con microrquidismo diagnosticado de síndrome de Klinefelter. El estudio histológico de las gónadas revela desaparición casi absoluta de los túbulos, siendo muy atróficos los presentes, e hiperplasia de las células intersticiales de Leydig.

En 32 metafases examinadas se encontraron 47 cromosomas. Cromatina positiva en 22 % de 300 células examinadas (figura 20)

#### 47,XXY

JA120121 (592). Varón de 47 años, diagnosticado de síndrome de Klinefelter. Casado sin hijos. Padres y hermanos sanos.

En 57 de 64 metafases estudiadas existen 16 cromosomas del grupo 6-X-12, y un cromosoma Y además de los cuatro cromosomas acrocéntricos del grupo G

(fig. 21). En 22,7 % de 532 núcleos examinados se encuentra cromatina sexual. En 5 de las 7 metafases restantes faltaba un cromosoma de grupos distintos del 6-X-12, y en las otras 2 un cromosoma de este grupo. Satélites visibles en un elemento del par 18 (fig. 22).

#### 47,XXY

MF260344 (196). Varón de 26 años, talla 1,74 m, peso 69 kg, hábito eunucoide, barba escasa, vello normal, ginecomastia bilateral moderada, microrquidismo bilateral, falta de elementos de la línea germinal en los túbulos seminíferos, diagnosticado por ello de síndrome de Klinefelter. Soltero. Padres y ocho hermanos sanos.

Examinadas 30 metafases en todas ellas se encuentran 47 cromosomas, excepto una que tiene 46. En las células con 47 cromosomas se observan, además de los cuatro acrocéntricos G y del cromosoma Y, dieciséis cromosomas del grupo 6-X-12.

#### 47,XXY

LG130495 (236). Varón de 69 años con vello púbico de distribución femenino,

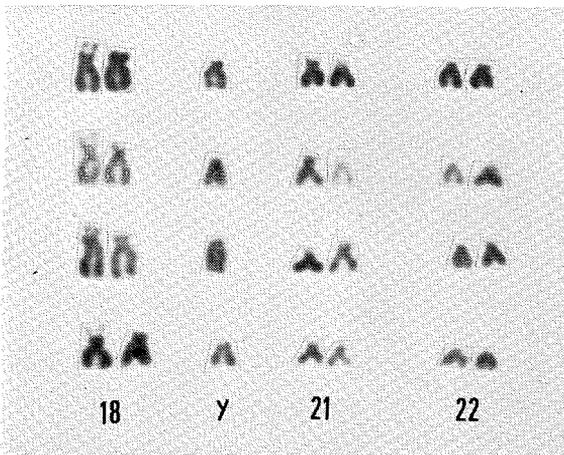


Fig. 22. Cromosomas 18,Y,21 y 22 de cuatro metafases del individuo JA120121 (592), observación descrita en la pág. 229. Obsérvense los satélites visibles en un elemento del par 18.

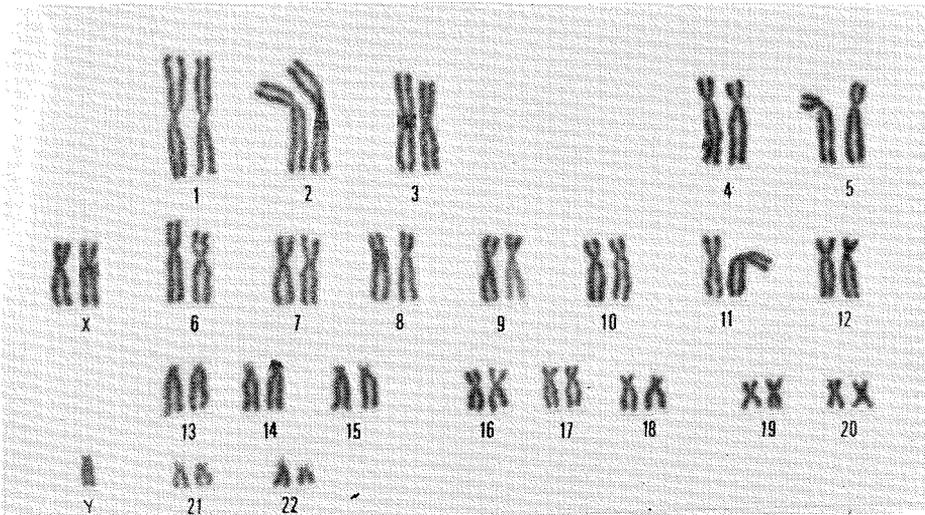


Fig. 23. Metafase 47,XXY y correspondiente cariotipo del individuo VF110836 (770), observación descrita en la pág. 235.

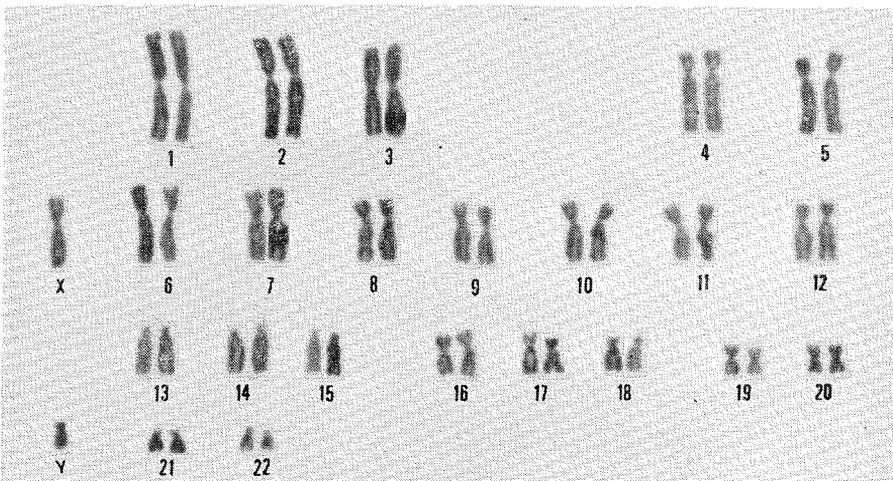
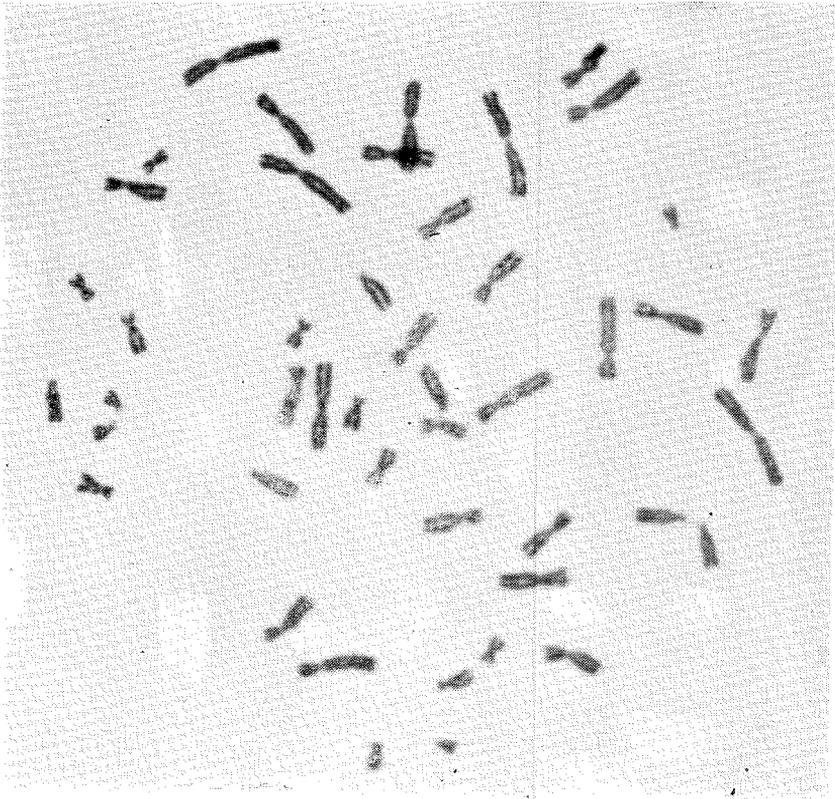


Fig. 24. Metafase 46.XY y correspondiente cariotipo del individuo VF110836 (770), observación descrita en la pág. 235.

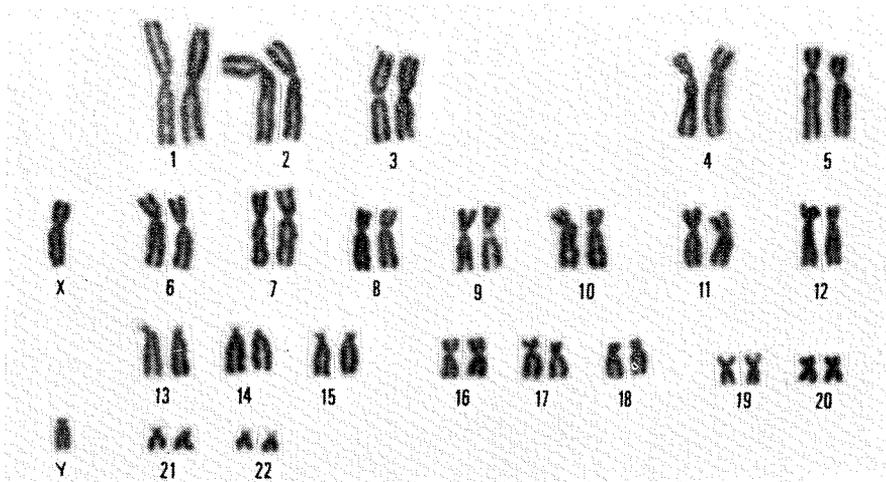
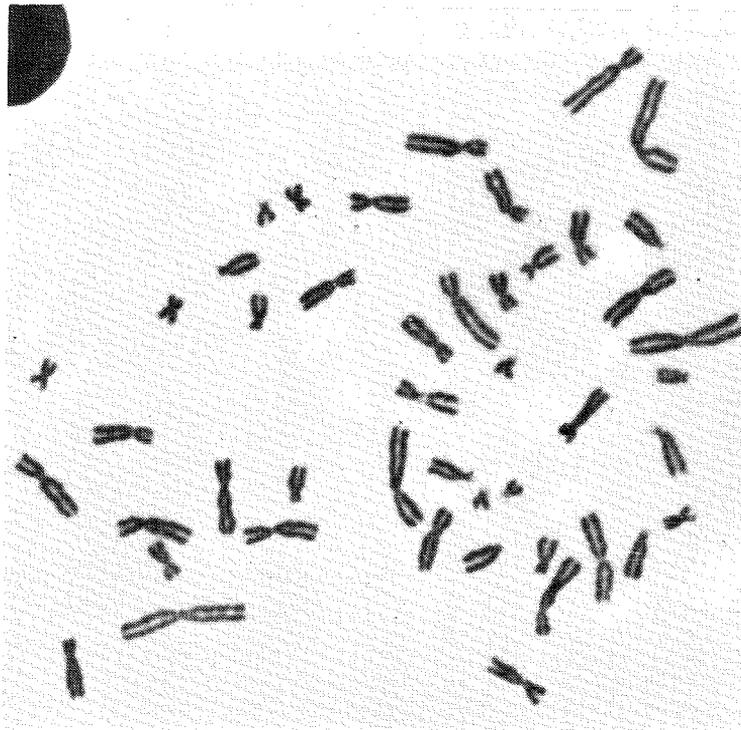


Fig. 25. Metafase 46,XY y correspondiente cariotipo del individuo PU220251 (604), de fenotipo aparentemente femenino, observación descrita en la pág. 235.

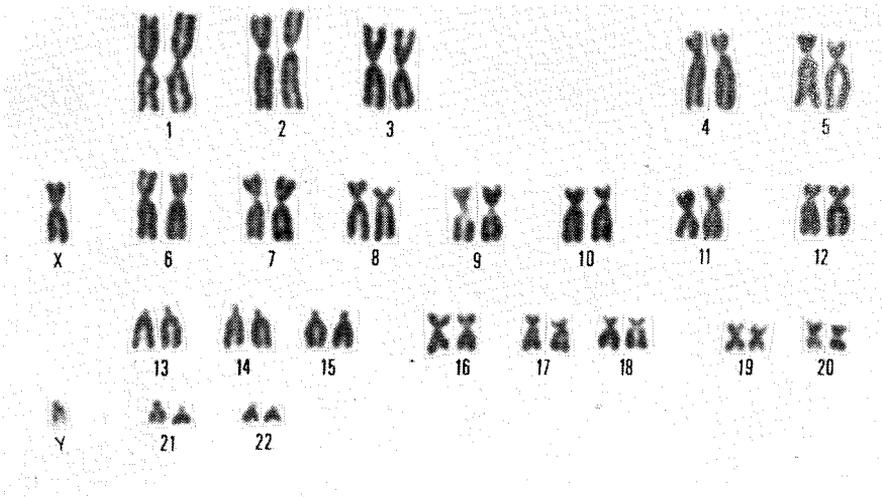
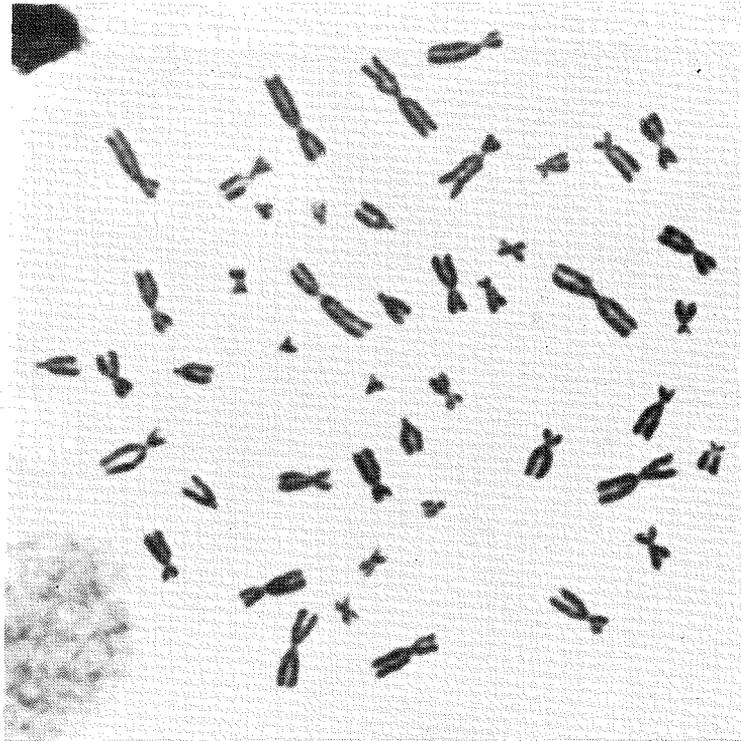


Fig. 26. Metafase 46,XY y correspondiente cariotipo del individuo RA061155 (605), de fenotipo aparentemente femenino, observación descrita en la pág. 235.

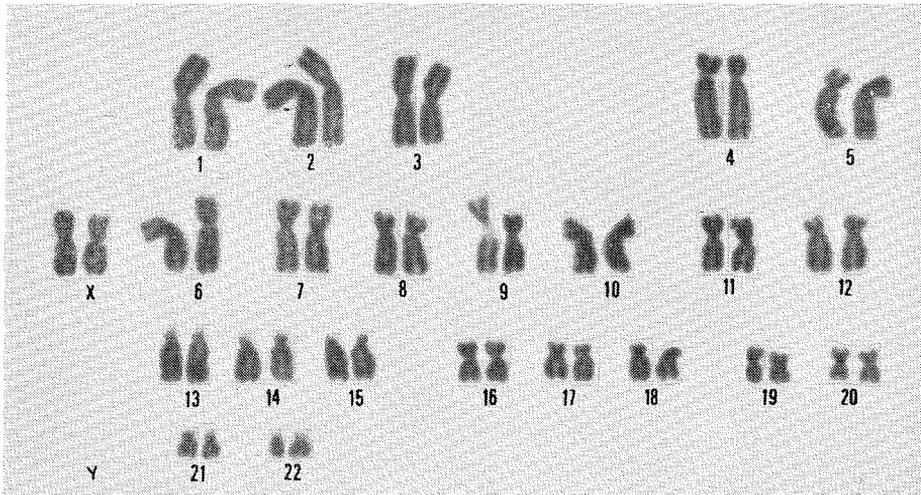
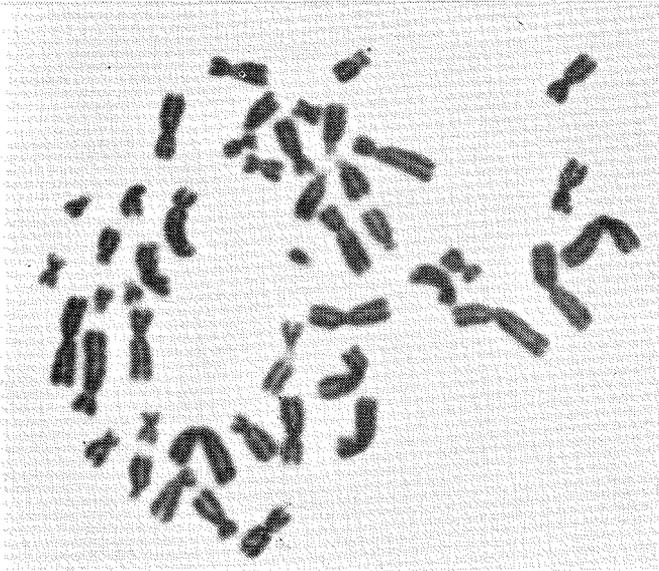


Fig. 27. Metafase 46,XX y correspondiente cariotipo del individuo JA200362 (351), con genitales externos ambiguos, observación descrita en la pág. 235.

considerable aumento del panículo adiposo, testículos atróficos, fibrosis de los túbulos seminíferos, diagnosticado por ello de síndrome de Klinefelter. Soltero.

En 39 de 44 metafases examinadas encontramos 47 cromosomas, de ellos dieciséis del grupo 6-X-12, así como los cuatro acrocéntricos del grupo G y el cromosoma Y. En las cinco metafases restantes faltaba un cromosoma de uno u otro grupo distinto de los anteriores.

#### **46,XY/47,XXY**

VF110836 (770). Varón de 35 años, con testículos hipodesarrollados, especialmente el derecho, vello escaso en cara y de distribución feminoide en pubis, diagnosticado de síndrome de Klinefelter. Padres y dos hermanos sanos.

En 41 de 48 metafases estudiadas encontramos 47 cromosomas con un patrón de cromosomas sexuales XXY (fig. 23). en las siete restantes 46 cromosomas con sólo 15 del grupo 6-X-12 (fig. 24).

#### **46,XY**

PU220251 (604). Paciente de 17 años, talla 1,75 m, fenotipo aparentemente femenino, aunque con genitales externos poco desarrollados y ausencia de vagina. Ausencia de vello axilar y pubiano.

En 35 de 38 metafases estudiadas se encuentra un patrón XY de cromosomas sexuales (fig. 25). El patrón de cromatina sexual es consistente con el sexo cromosómico. No se pudo practicar biopsia de las gónadas y se desconoce por tanto la estructura histológica de las mismas, pero

el cariotipo y los datos de exploración de que se dispone hablan a favor de un caso de testículo feminizante.

#### **46,XY**

RA061155 (605). Paciente de 13 años de fenotipo femenino.

En 50 metafases examinadas se encontró un patrón XY de cromosomas sexuales (fig. 26). No se pudo practicar biopsia de las gónadas. En 2 % de 500 núcleos examinados se encontró cromatina sexual.

#### **46,XX**

JA200362 (351). Paciente de 3 años con genitales externos ambiguos por poseer clitoris peniforme, de unos 2 cm de longitud, sin abertura vulvar, aparentemente por soldadura de unos labios mayores muy hiperdesarrollados; radiológicamente se comprueba la existencia de vagina; 17-cetosteroides, y 17-hidroxicetosteroides normales; por laparatomía se encuentran dos ovarios bien desarrollados del tamaño de una almendra, de aspecto normal, trompa y útero también de aspecto normal; estructura histológica de ovarios normal.

En 28 de 29 metafases se encuentran 16 cromosomas del grupo 6-X-12 (fig. 27), pero en 25 de ellas el emparejamiento dentro de este grupo ofreció dificultad mayor que la habitual; en la restante metafase faltaba un cromosoma de otro grupo. Los cariotipos de los padres son normales. La única hermana es fenotípicamente normal.

## SUMMARY

## Karyotype anomalies found among 686 subjects who possibly have chromosome anomalies

Karyotypes of 686 patients with congenital and hereditary diseases, development deficiencies or sexual anomalies have been studied in our laboratory. Chromosomic alterations have been found in 101 cases. These could be grouped as follows: two familial translocations 46,XY,13—,14—,t(13q14q)+ detected in four and three generations; two translocations A/C, one 46,XY,t(3p—;9q+) and another familial 46,XY,t(3?+;8q—); one translocation 46,XX,D—,t(DqGq)+; a possible translocation 46,XY,Dp+ in an individual with malformations, but without downian features; a possible translocation in an individual with Klinefelter syndrome 47,XXY,16q+; an inversion

46,XX,inv(Bq—q+); two Ph<sup>1</sup> deficiencies; a C ring chromosome 46,XY,Cr; an extra small acrocentric chromosome in an individual without downian features 47,XY,?+; a trisomy 47,XX,E+; 74 21-trisomies in patients with Down's syndrome, one of them with mosaicism; five patients with gonadal dysgenesias, one 46,XXq+, one 46,XXqi, one 45,X/46,XX, one 45,X/47,XXX and one 45,X/46,XX/47,XXX; one X trisomy; five patients with Klinefelter syndrome, four of them 47,XXY and one 46,XY/47,XXY; two individuals 46,XY with female phenotype and one individual 46,XX with male phenotype.

## BIBLIOGRAFÍA

1. AMO, A. DEL., M. BUENO y A. GULLÓN. (En prensa).
2. AMO, A. DEL., M. BUENO, A. GULLÓN, M. MARTÍNEZ LAGE y J. ARGEMÍ. *Gen. Iber.* (En prensa).
3. AMO, A. DEL., A. GULLÓN y S. GONZÁLEZ BARÓN. (En prensa).
4. AMO, A. DEL., E. MONCADA y A. GULLÓN. (En prensa).
5. ARAKAKI, D. T. y R. S. SPARKES. *Cytogenetics*, 2: 57, 1963.
6. BUENO, M., A. DEL AMO, M. GARCÍA FUENTES y A. DELGADO. *Rev. Esp. Pediat.*, 25: 395, 1969.
7. BUENO, M., A. DEL AMO, A. GULLÓN, G. ORTUÑO, G. LÓPEZ GARCÍA. *Rev. Med. Univ. Nav.*, 11: 135, 1967.
8. BUENO, M., A. DEL AMO y F. HERMIDA. *Gen. Iber.*, 21: 63, 1969.
9. COHEN, M. M. *Ann. Génét.*, 14: 87, 1971.
10. CONTE, A., S. HOLT y M. M. GRUMBACH. *Amer. Soc. Hum. Genet. Abstracts*. Página 1. San Francisco. Octubre, 1969.
11. CHICAGO CONFERENCE: *Standardization in Human Cytogenetics. Birth Defects: Original Article Series*, II: 2, 1966. The National Foundation, New York.
12. DUTRILLEAUX, B. y J. LEJEUNE. *Ann. Gen.*, 13: 11, 1970.
13. EMERIT, I., J. GERMAN, L. P. CRIPPA y C. SUREAU. *Ann. Génét.*, 13: 245, 1970.
14. HAMMERTON, J. L. *Intern. Rev. Cytol.*, 12: 1, 1961.
15. HUGH-JONES, K., S. J. WALLACE, J. M. THORNBERG y M. B. ATKIN. *Arch. Dis. Child.*, 40: 274, 1965.
16. KLINGER, A. P. y K. S. LUDWIG. *Stain technol.*, 32: 235, 1957.
17. MOORHEAD, P. S., P. C. NOWELL, W. J. MELLMAN, D. M. BATTIPS y P. A. HUNGERFORD. *Exp. Cell. Research.*, 20: 613, 1960.
18. MORISHIMA, A., N. LIU y M. M. GRUMBACH. *J. Pediat.*, 65: 1096, 1964.
19. SCHMID, W. En *Human Chromosome Methodology*. Págs. 91-110, Academic Press. New York, 1965.
20. THORBURN, M. J., P. A. MARTIN y U. N. PATHAK. *Jour. Med. Genet.*, 7: 402, 1970.
21. WITKAMP, L. R., M. K. JANZEN, S. A. GUTTOMSEN y H. GERHOWITZ. *Ann. Hum. Genet.*, 33: 53, 1969.
22. WIE LIE, G., J. J. COENEGRACHT y G. STADLER. *Cytogenetics*, 3: 427, 1964.
23. WILSON, J. A. *Journ. Med. Genetics*, 8: 175, 1971.

REVISTA ESPAÑOLA  
DE  
FISIOLOGIA

Fundada en 1945, publica trabajos de investigación sobre temas de Fisiología humana normal y patológica, Fisiología animal y comparada y Bioquímica.

Los cuatro números publicados cada año forman un volumen.

Cada artículo lleva un extenso resumen en inglés.

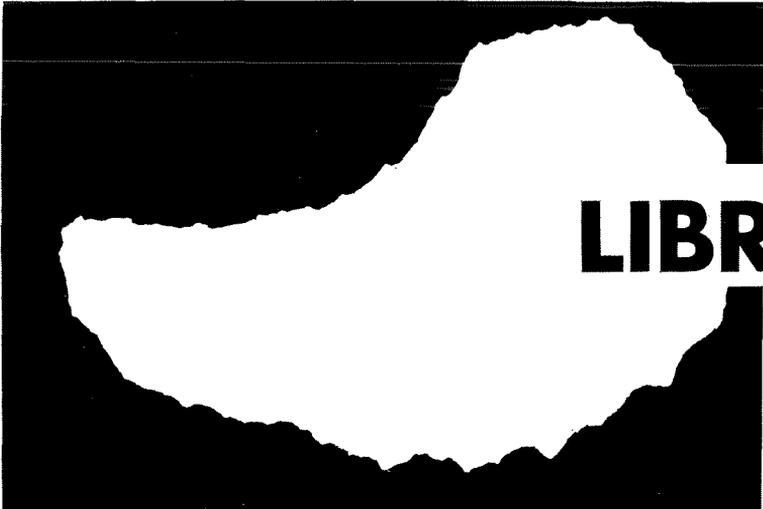
Precio de suscripción anual:

España, 400 pesetas. Extranjero, 8 \$ U. S. A

REDACCION Y ADMINISTRACION:

REVISTA ESPAÑOLA DE FISIOLOGIA

APARTADO 273 — PAMPLONA (ESPAÑA)



# LIBRATAR

ANTIULCEROSOS

- Actúa sobre las conexiones cortico-hipotalámicas y los centros nerviosos vegetativos.
- Impide la aparición de las crisis estacionales del proceso ulceroso.

Cuando predomina  
la sintomatología dispéptico-dolorosa

# LIBRATAR COMPUESTO

Asociación del Libratar a un complejo de medicamentos de acción antiácida, adsorbente y emoliente.

**Dosis:**

*5 comprimidos diarios después de las comidas.*

