



1  
2 Eje

# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Estudios Superiores CUAUTITLAN

---

---

ESTUDIO CITOGENETICO FAMILIAR DE UN NIÑO QUE  
PRESENTA LAS TRANSLOCACIONES 14-21 Y 15;18

T E S I S

Que para obtener el Título de  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P r e s e n t a

MA. DEL SOCORRO AGUILAR ESPEJEL

DIRECTOR DE LA TESIS

M. V. Z. Benito López Baños

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## I N D I C E .

I.-	INTRODUCCION .....	1
	A) GENERALIDADES .....	4
	B) ESTUDIO DE LAS TRANSLOCACIONES .....	12
II.-	OBJETIVOS .....	29
III.-	MATERIAL Y METODOS .....	30
IV.-	RESULTADOS .....	34
V.-	DISCUSION .....	42
VI.-	CONCLUSIONES .....	45
VII.-	BIBLIOGRAFIA .....	46

## I.- INTRODUCCION .

Se estudió a un paciente masculino de 15 años de edad - con el diagnóstico de Síndrome de Down, el cual fue localizado por medio de un trabajo previo que se realizó en el laboratorio de citogenética de la FES- Cuautitlán (20).

Al hacer la revisión citogenética se puso de manifiesto que era portador de dos tipos de rearrreglos cromosómicos: -- una translocación Robertsoniana entre un cromosoma 14 y un - 21 y, una translocación balanceada 15/18.

Los antecedentes familiares son los siguientes: madre - aparentemente sana, que se embarazó a los 38 años de edad; - padre vivo, con antecedentes de alcoholismo y tabaquismo.

Durante el embarazo la madre cursó con control médico - prenatal, tomando medicamentos no especificados. En el primer trimestre del embarazo se le diagnosticó una infección - vaginal no especificada, como tampoco se conoce el tratamiento médico administrado.

La familia estudiada se encuentra integrada por los padres y 8 hijos vivos; los datos de genética humana se presentan en forma de árbol genealógico esquemático. Los símbolos de los progenitores están unidos por una línea de matrimonio horizontal, y los símbolos de su descendencia se colocan en fila debajo de una línea a la que se conectan mediante trazos verticales. La línea horizontal por encima de los símbolos de la descendencia está también conectada a la línea de matrimonio de los padres mediante otro trazo vertical. A cada individuo de una generación se le designa por un número -

para facilitar el referirse a él. Cada generación puede designarse por un número romano y los individuos, dentro de cada generación, por un número arábigo. (45). En la figura No. 1 se muestra el árbol genealógico correspondiente.

### ARBOL GENEALOGICO

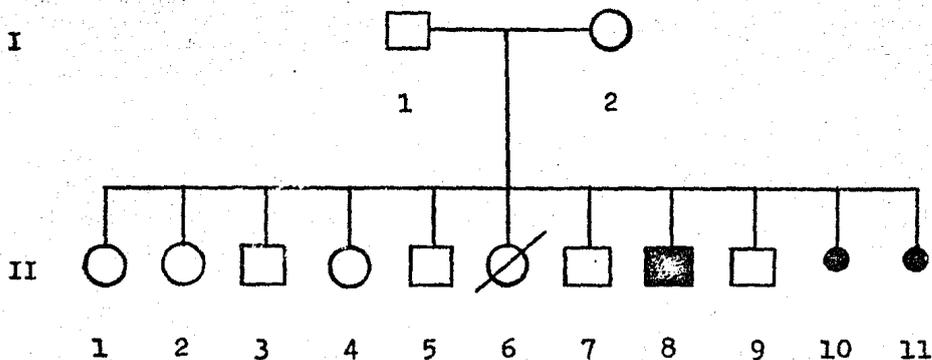


Fig. No. 1. El significado de los signos es:

□ Varón

○ Mujer

/ Muerte

● Aborto

■ Propositus

Los datos clínicos del paciente estudiado se muestran en el cuadro I.

CUADRO I

CARACTERISTICAS CLINICAS

AREA	CARACTERISTICAS
General	Grado mínimo de hipotonía.
Cráneo	Occipucio plano.
Ojos	Oblicuos.
Orejas	Implantadas de una forma simétrica, con -- conducto auditivo y membrana timpánica nor- males.
Boca	Hipoplasia mandibular.
Lengua	Hipertrofiada.
Dentadura	Pequeña.
Nariz	Aplanada y pequeña con fosas permeables.
Cuello	Corto y ancho.
Tórax	En forma de tonel, con área cardiopulmonar dentro de los límites normales, ruidos car- diacos sin datos anormales.
Abdomen	Aumentado de volumen a espensas de tejido adiposo.
Genital	Pene pequeño, presencia de fimosis, crip- torquidia unilateral.
Extremidades superiores	Brazos cortos, manos con dedos cortos y -- pliegues simianos con arcos ulnares eleva- dos.
Extremidades inferiores	Cortas, sin presencia de asimetrías.

Anomalías clínicas encontradas en el caso estudiado.

## A) GENERALIDADES.-

La era de la citogenética se vió iniciada a principios de siglo, cuando varios investigadores, entre ellos Boveri y Sutton, empezaron a interesarse en estudiar los cromosomas humanos, animales y vegetales. Desde entonces los avances técnicos en el estudio de los cromosomas se han desarrollado de tal manera que han permitido establecer patrones cromosómicos de gran cantidad de especies y, por medio de estos el descubrimiento de diversas aberraciones cromosómicas (37).

El número cromosómico humano de 46, quedó establecido en 1956, cuando Tjio y Levan realizaron cultivos de tejidos de embriones humanos estudiando 265 mitosis, en las que predominaba dicho número (53).

Conociendo ya este importante dato, se encontró la primera desviación de éste, en lo que hoy conocemos como trisomía 21 o Síndrome de Down (35). A partir de entonces los estudios citogenéticos se han encaminado al descubrimiento de enfermedades producidas por alteraciones cromosómicas.

Los adelantos en el estudio de los cromosomas, logrados en diferentes laboratorios, se vieron incrementados, sin embargo, debido a la falta de una nomenclatura, existía una gran confusión en cuanto a lo que se había logrado. Para solucionar esto se realizó en 1960 una conferencia en Denver, que dió como resultado la primera clasificación basada en los siguientes criterios (4):

- Los autosomas serían numerados por pares del 1 al 22 en orden decreciente de longitud y tomando en cuenta la posición del centrómero.

- Los cromosomas sexuales serían nombrados como cromosomo

ma "X" y cromosoma "Y".

De acuerdo a esto los 46 cromosomas quedaron ordenados dentro de los 7 grupos siguientes:

Grupo A.- Pares cromosómicos 1, 2 y 3. Son los cromosomas más largos y metacéntricos.

Grupo B.- Pares cromosómicos 4 y 5. Cromosomas largos y submetacéntricos.

Grupo C.- Pares cromosómicos 6 al 12. Cromosomas de tamaño medio, van de metacéntricos a ligeramente submetacéntricos. El cromosoma "X" es parecido en longitud a los de este grupo, por lo que también se encuentra en él.

Grupo D.- Pares cromosómicos 13 al 15. Cromosomas acrocéntricos grandes.

Grupo E.- Pares cromosómicos 16 al 18. Cromosomas pequeños submetacéntricos.

Grupo F.- Pares cromosómicos 19 y 20. Cromosomas pequeños metacéntricos.

Grupo G.- Pares cromosómicos 21 y 22. Cromosomas acrocéntricos pequeños. Se incluye al cromosoma "Y" en este grupo.

Sin embargo, pese al establecimiento de esta clasificación, existían muchos problemas para la correcta identificación individual de los cromosomas, lo cual motivó la utilización de nuevas técnicas tales como la autorradiografía iniciada por Taylor y colaboradores (48), así como la observación de constricciones secundarias (22) que se muestran en la figura No. 2.

CONSTRICCIONES SECUNDARIAS.

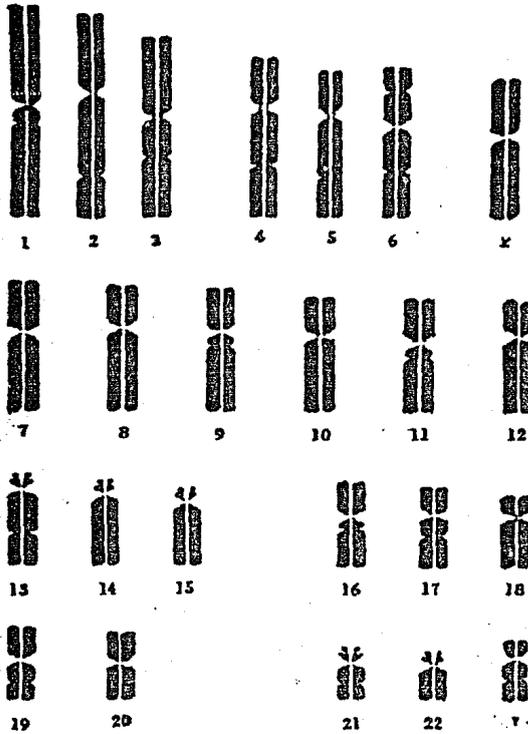


Fig. No. 2.- El número de constricciones secundarias y su posición se repiten constantemente en sucesivas mitosis, por lo que ayuda a la identificación morfológica de la individualidad cromosómica (22).

Con todos estos avances la identificación precisa de -- los pares homólogos no era aún posible. No obstante, esto -- quedó superado cuando Casperson y colaboradores efectuaron -- estudios en especies animales y vegetales, haciendo uso de -- fluorocromos (substancias que fluorescen con luz ultra-violeta) (10,12). Observaron que, después del tratamiento con -- clorhidrato de quinacrina, ciertas regiones en la longitud -- de un cromosoma mostraban regularmente una apetencia mayor o menor por la tinción y que, además, los cromosomas homólogos guardaban patrones similares de brillo. Estas característi-- cas, que hoy en día conocemos como "técnicas de bandeo cromosómico", se continuaron estudiando, hasta que en 1971 se -- aceptó el patrón de bandeo fluorescente como base para la co-- rrecta identificación de los pares cromosómicos (11). Dicho patrón se muestra en la figura No. 3.

Se han establecido otras técnicas de bandeo, además del fluorescente (conocido como bandeo Q). Uno de los más utilizados, debido a su fácil realización y observación, es el -- bandeo G (44), el cual generalmente se lleva a cabo por el -- uso de enzimas proteolíticas, como lo es la tripsina; además existe el bandeo R (patrón contrario al Q), el bandeo C (mar-- ca el centrómero del cromosoma exclusivamente) y, el menos -- utilizado el bandeo T (marca los telómeros o sitios distales en las cromátides). Gracias a estas técnicas, no solamente -- se puede captar el tamaño del cromosoma, sino también su es-- tructura (25).

Los mecanismos mediante los cuales los cromosomas se -- bandean no se conocen con exactitud; se planteó que las his-- tonas jugaban un papel importante en dichos mecanismos, pero posteriormente se puso en evidencia que esto no era posible,

BANDEO DE CROMOSOMAS HUMANOS.

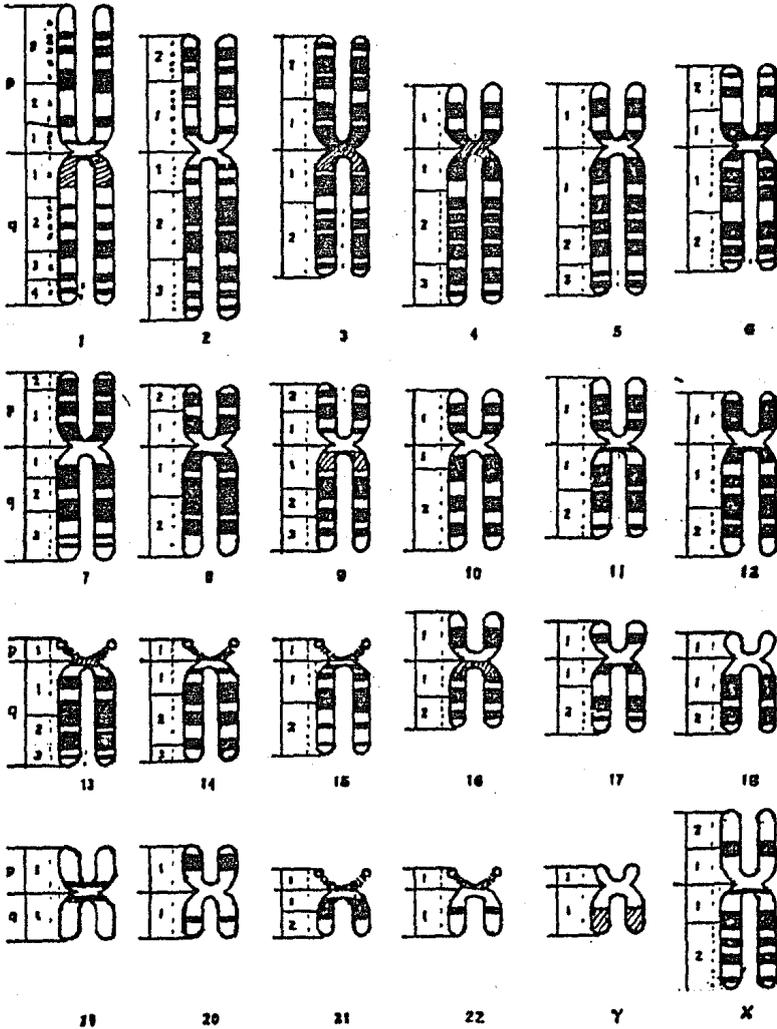


Fig. No. 3. Esquema del cariotipo humano mediante la técnica de fluorescencia en bandas (25).

ya que estas son removidas de la estructura cromosómica por la mezcla de metanol-ácido acético utilizada como solución fijadora para la preparación de laminillas para estudio citogenético (17). Quizás uno de los mecanismos de bandeado que ha sido un poco mejor entendido, es el que corresponde a las -- bandas Q, en el cual se ha observado que la fluorescencia es mayor en las zonas ricas en uniones adenina-timina (16).

Indudablemente, nuevos conocimientos citogenéticos se han derivado del uso de estas técnicas, por lo cual algunos de los logros obtenidos por medio de métodos de tinción diferencial de los cromosomas humanos se muestran en el cuadro -- II. (28).

Las cromosopatías (alteraciones o aberraciones de los cromosomas) más frecuentemente observadas, que afectan tanto a los cromosomas sexuales como a los autosomas, son de dos tipos: aberraciones numéricas y aberraciones estructurales -- (37,44).

Las aberraciones numéricas son: a) euploidías, aquellas cuyo complemento somático es múltiplo exacto del número haploide básico característico de la especie; b) aneuploidías, aquellas cuyo complemento somático es múltiplo irregular del número haploide básico (51).

Las aberraciones estructurales se clasifican a su vez -- en: a) delección, pérdida de parte de un cromosoma; b) translocación, soldadura de todo o parte de un cromosoma a otro; -- c) inversión, alteración del orden secuencial de los genes; d) duplicación, repetición de un grupo de genes en un cromosoma; e) isocromosomía, escisión transversal en vez de longitudinal del cromosoma pasando por el centrómero; f) cromosomas en anillo, cuando no tienen forma lineal, sino en círcu-

CUADRO II  
AVANCES OBTENIDOS POR MEDIO DE  
TECNICAS DE TINCION DIFERENCIAL

AVANCES	EJEMPLOS
Confirmación de <u>sín</u> dromes establecidos	+13, +18, +21, 4p <sup>-</sup> , 5p <sup>-</sup> , 13q <sup>-</sup> , 18p <sup>-</sup> , 18q <sup>-</sup>
Corrección de <u>sín</u> -- dromes establecidos	Ph' t(9q;22q); monosomía 21 t(5q;21q)
Delineación de nue- vos síndromes	+4, +7q, +8, +9p, +10q
Definición de rea-- rreglos	Puntos de cambio (recíprocas vs. no recíprocas); naturales (inser- ción, inversión)
Contribución a estu- dios citogenéticos comparativos	Cromosoma humano No. 2 Chimpan- cé t(13;17)

Se muestran algunos de los logros realizados mediante la identificación de los cromosomas humanos por las técnicas de bandeo (28).

lo cerrado (25,40).

Debido a que estos tipos de rearrreglos cromosómicos llegan a producir enfermedades que no tienen ninguna posibilidad de curación, es de gran beneficio detectarlos en los portadores sanos, y así poder aportar un adecuado consejo genético, por medio del cual se pueda orientar.

Algo que ha suscitado un gran interés entre los citogenetistas en los últimos años, y que va encaminado a preveer este tipo de rearrreglos, son las técnicas de diagnóstico prenatal, las que sí bien es cierto aún están en estudio, han evolucionado de una manera tal que han alcanzado un grado de confiabilidad bastante aceptable (49,55). Estos estudios son realizados en líquido amniótico, el que contiene células fetales de descamación; una de las complicaciones de la amniocentesis es la obtención de muestras sanguinolentas, lo que, aunque no representa riesgo para el producto o la madre puede ser causa de error en el diagnóstico, ya que tales muestras pueden contener células maternas, por lo cual para la obtención de líquido amniótico se requiere de personal altamente clasificado. El diagnóstico citogenético prenatal, -- ofrece a las parejas con un elevado riesgo de procrear un hijo afectado, el poder tomar una decisión con base en una certeza, sobre si va a tener o no un producto afectado respecto a continuar o interrumpir el embarazo. Es importante recalcar que la decisión de realizar un aborto o no, debe ser de los padres.

## B) ESTUDIO DE LAS TRASLOCACIONES.-

La presencia de numerosos genes en un solo cromosoma -- permite que pueda producirse un cambio en la información genética, no sólo mediante una modificación del número cromosómico, sino mediante un rearrreglo en la estructura de los cromosomas. Por lo general, el número de cromosomas permanece constante, pero el material genético queda modificado por la pérdida, ganancia o la reordenación de determinadas porciones (47).

Tales cambios estructurales están causados por rupturas del cromosoma, cada ruptura da lugar a dos extremos que pueden seguir tres caminos (47):

1.- Pueden permanecer sin unirse, dando lugar de esta forma con el tiempo, a la pérdida del segmento cromosómico que no contenga el centrómero.

2.- Puede producirse la reunión inmediata de los dos extremos rotos, dando lugar a la reconstitución de la estructura cromosómica original.

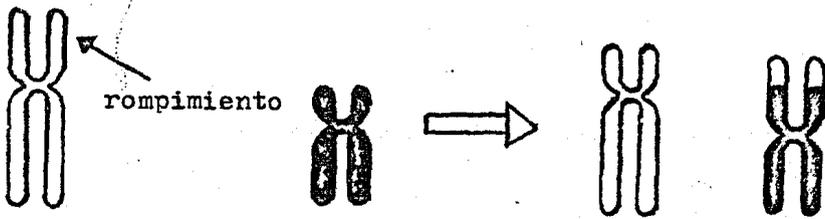
3.- Uno o ambos extremos de una ruptura determinada pueden unirse a los formados en una ruptura distinta, dando lugar a un intercambio o unión no restitutiva.

Según el número de rupturas, de su localización y del patrón según el cual se unan los extremos rotos, resulta posible una extensa variedad de cambios estructurales. Si bien en los años que han trascurrido desde que Turpin y colaboradores describieron la primera translocación (transferencia de una sección de un cromosoma a otro generalmente no homólogo), se ha hecho cada vez más obvio que las translocaciones son una de las alteraciones cromosómicas estructurales más --

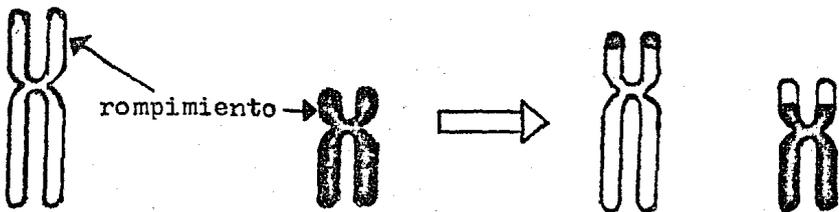
comunmente observadas (31).

Las translocaciones han sido clasificadas en tres tipos principales (34):

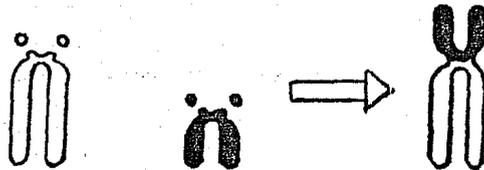
a) Simple: es la unión de un segmento terminal de un cromosoma a otro, sin pérdida aparente de material.



b) Recíproca: intercambio de segmentos terminales entre dos cromosomas no homólogos.



c) Robertsonianas: translocación involucrando el cambio de material entre dos cromosomas generalmente acrocéntricos, de tal manera que virtualmente todo el material de los brazos largos de los dos cromosomas forman un producto de translocación.



Cualquiera que sea el mecanismo que las ha producido, las regiones translocadas pueden continuar actuando normalmente, en lo que se refiere al apareamiento de los homólogos.

La disyunción meiótica de los cromosomas homocigotos para una translocación es normal y cada uno de los gametos recibe un juego completo de genes. Sin embargo, los resultados de la disyunción meiótica son distintos en los heterocigotos para una translocación que presente dos cromosomas translocados y los dos cromosomas normales correspondientes. Si consideramos una translocación recíproca en la que se produce apareamiento homólogo de los cuatro cromosomas del heterocigoto que se hallan implicados, los quiasmas entre estos cromosomas pueden formar un cuadrivalente que puede separarse y dar

lugar en la primera división meiótica a tres patrones de segregación (47): (Fig. No. 4).

### DISYUNCIÓN MEIÓTICA

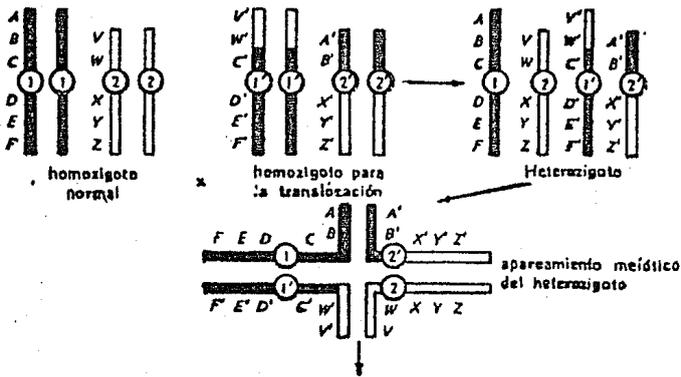


Fig. No. 4. Apareamiento homólogo de cuatro cromosomas de un heterocigoto (47).

Las segregaciones pueden ser:

1.- Segregación alternante. Los centrómeros no homólogos se dirigen al mismo polo en forma de zig zag, de modo que los cromosomas no translocados "1,2" y los translocados "1',2'" se hallan en gametos separados. De este modo cada gameto tiene un complemento "equilibrado" con todos sus genes sin que existan duplicaciones ni deficiencias (fig. No. 5).

### SEGREGACION ALTERNANTE

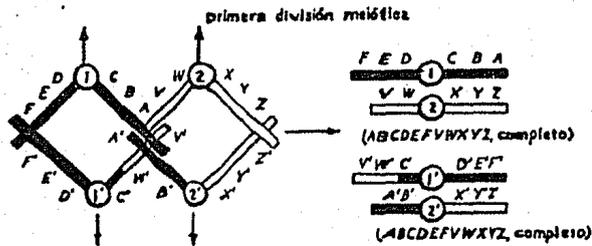


Fig. No. 5. Cada uno de los gametos formados contiene todos sus genes correspondientes -- (47).

2.- Segregación adyacente -1. Se forma un anillo abierto en el que los cromosomas no homólogos adyacentes se dirigen al mismo polo, pero cada uno de los gametos contiene un cromosoma translocado y uno no translocado "1-2',1'-2". En este caso en cada gameto se da tanto una duplicación como -- una deficiencia, o sea un complemento genético desequilibrado (fig. No. 6).

SEGREGACION ADYACENTE -1

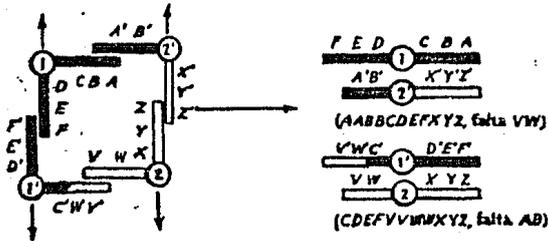


Fig. No. 6. Los centrómeros no homólogos se dirigen al mismo polo (47).

3.- Segregación adyacente -2. Nuevamente se forma un anillo abierto, pero en este caso los cromosomas son homólogos y se dirigen al mismo polo. Las duplicaciones y las deficiencias dan lugar a un complemento desequilibrado de genes (fig. No. 7).

SEGREGACION ADYACENTE -2

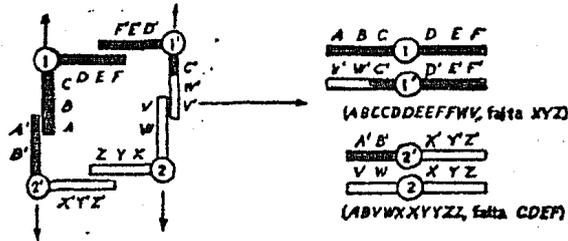


Fig. No. 7. Los centrómeros homólogos se dirigen al mismo polo (47).

Tanto la segregación adyacente -1 como la adyacente -2 dan lugar a gametos desequilibrados que, generalmente, presentan efectos letales, por lo cual es de esperar que los gametos fértiles formados por los heterocigotos para una translocación se hallen restringidos en su mayor parte a los formados por segregación alternante (47).

Datos basados en estudios de recién nacidos, muestran que aproximadamente el 0.15% de ellos presentan rearrreglos estructurales de los autosomas (3). La frecuencia de las translocaciones recíprocas y Robertsonianas se aproxima a 1:500 nacidos vivos (26).

Los rearrreglos que llevan como resultado la formación de un nuevo cromosoma por mutación pueden ser llevados por uno u otro gameto y dar origen a un individuo con translocación. En la literatura se consideran tres clases de mutaciones (23):

1.- Un evento verdaderamente esporádico durante la meiosis, en cuyo caso es de esperarse que no más de un óvulo ó dos espermatozoides lleven la translocación.

2.- Una mutación la cual, aunque en meiosis y no produciendo una línea translocada, fuera favorable para establecer circunstancias tales que puedan causar un alto promedio de posibilidades de mutaciones similares más adelante, y, posiblemente de no disyunción.

3.- Una mutación ocurrida antes de que el gametocito entrara en meiosis, en cuyo caso se produce una línea translocada permanente.

Algunos estudios citogenéticos han demostrado que existe cierta tendencia de algunos cromosomas, como son el 11 y el 13, de encontrarse más frecuentemente involucrados en las translocaciones, así como los cromosomas 3, 7 y 8 lo están menos frecuentemente (21).

Jacobs, en 1974, realizó un estudio sobre los puntos de ruptura y reunión, en una serie de 58 translocaciones Robertsonianas y 53 translocaciones recíprocas, en este estudio se pusieron de manifiesto 94 puntos de ruptura (33), los cuales se muestran en la figura No. 8.

PUNTOS DE RUPTURA EN CROMOSOMAS HUMANOS

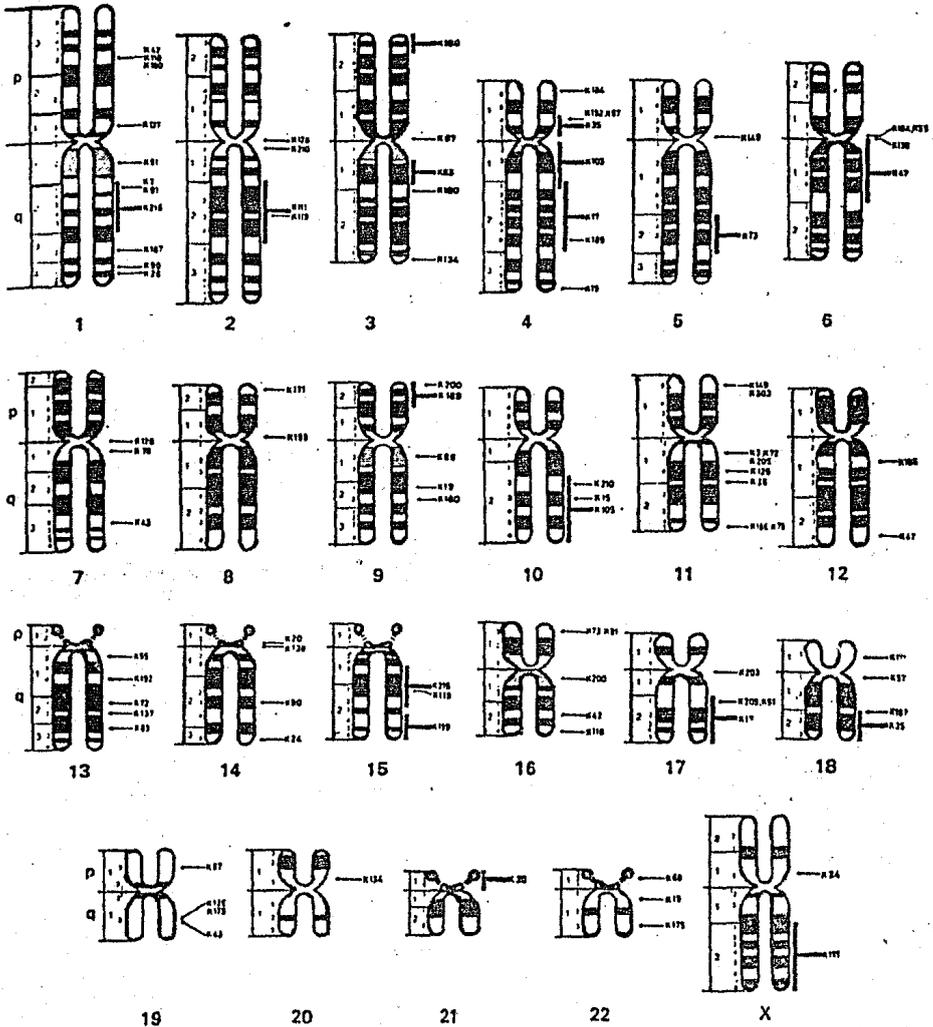


Fig. No. 8. 94 puntos de ruptura en una serie de 58 translocaciones Robertsonianas y 53 -- translocaciones reciprocas (33).

Estos estudios no han revelado ningún punto de ruptura en especial, con una posible excepción que es la banda q 13 en el cromosoma 11, la cual presenta un número mayor de rupturas, que cualquiera otra banda del complemento cromosómico (33).

Otras observaciones realizadas en cromosomas bandeados, muestran a su vez que el 78.5% de los puntos de ruptura cromosómica ocurren en las bandas más claras, como se muestra - en el cuadro III.

CUADRO III

DISTRIBUCION DE PUNTOS DE RUPTURA EN 53  
TRANSLOCACIONES RECIPROCAS

TIPO DE BANDA	NUMERO	RUPTURAS OBSERVADAS
Claras	159	84
Oscuras	121	18
Variabes	23	5

En las bandas claras se encuentra el 78.5% de las rupturas, en las oscuras el 16.82% y en las bandas variables el 4.68% (33).

También se observó la distribución de los puntos de ruptura con respecto al centrómero. Con este propósito los brazos cromosómicos fueron clasificados en tres porciones: región centromérica, consistente en la banda inmediatamente próxima al centrómero; región terminal, consistente en la banda más distal reconocible y, la región media correspondiente a la parte restante, como se muestra en el cuadro IV (33).

CUADRO IV

DISTRIBUCION DE PUNTOS DE RUPTURA DE AGUERDO A LA REGION CROMOSOMICA EN 53 TRANSLOCACIONES RECÍPROCAS.

REGION	No. DE BANDAS	RUPTURAS OBSERVADAS
Centromérica	46	12
Media	211	79
Terminal	46	16

En la región centromérica se encuentra el 11.2% de las rupturas, en la media el 73.8% y en la región terminal el 15.0% (33).

Existe un gran número de reportes de individuos con aparentes translocaciones de novo balanceadas, las cuales involucran autosomas y, exhiben anomalías múltiples y retardo mental de grado variable. A continuación se hace referencia a algunas de ellas en el cuadro V.

Tales anomalías fenotípicas parece ser más comunes entre los heterocigotos que portan translocaciones de novo, determinadas por el azar, que entre los heterocigotos que heredaron el reacomodo de alguno de los padres (32).

La mayoría de las aberraciones estructurales de los cromosomas, tales como translocaciones e isocromosomas, parecen disminuir la capacidad reproductiva en el humano y en diferentes especies (8).

Las translocaciones recíprocas balanceadas son una de las formas más frecuentes de aberraciones estructurales, y pueden producir infertilidad por dos mecanismos (9):

1.- Asociadas a un defecto que interrumpa la gametogénesis y cuya consecuencia es la ausencia total de gametos.

2.- Translocaciones que permiten la producción de un número adecuado de gametos, pero que secundariamente afectan la fertilidad debido a pérdida del embrión por desbalance génico.

En el humano existen muy pocos datos que permitan localizar con certeza los puntos de ruptura comprendidos en las translocaciones; pero en individuos estériles portadores del rearrreglo se ha observado que la mayoría de las configuraciones en la primera metafase meiótica tienen morfología lineal lo que sugiere rupturas teló o centroméricas, disminución radical de segundas metafases y escasos o ningún óvulo o esper

CUADRO V  
TRANSLOCACIONES BALANCEADAS DE NOVO

REFERENCIA	CARIOTIPO	FENOTIPO
Hustinx et al 1975 (30)	46,XX,t(12;19) (q15;q13)	Retraso en el desarrollo psicomotor, hipertiroidismo, <u>dis</u> morfismo y fijación débil visual.
Hemel et al 1975 (27)	46,XX,t(1;15) (p22;q26)	Estatura corta, telecantus, - dismorfia facial.
Nakagome et al 1973 (39)	46,XX,ron(11;14) (q12 o 13;q32)	Anormalidades congénitas múltiples.
Cohen et al 1972 (15)	46,XY,t(5p <sup>+</sup> ;6q <sup>-</sup> ) 46,XX,t(4q <sup>-</sup> ;7p <sup>+</sup> )	Normal física y mentalmente. Dismorfia facial, nariz <u>hendi</u> da.
Genest et al 1971 (24)	46,XY,t(2q <sup>-</sup> ;13q <sup>+</sup> )	Dismorfia facial, telecantus, nariz hendida.
Wurster et al 1969 (56)	46,XX,t(2q <sup>-</sup> ;15q <sup>+</sup> )	Estatura corta, dismorfia fa- cial.
Newton et al 1972 (41)	46,XY,t(19p <sup>-</sup> ;22q <sup>+</sup> )	Estatura corta, dismorfia fa- cial.
Thorburn et al 1971 (52)	46,XY,t(Cp <sup>-</sup> ;18q <sup>+</sup> )	Desarrollo físico normal, <u>dis</u> morfia facial.
Davison et al 1970 (19)	46,XX,t(2q <sup>-</sup> ;Dq <sup>+</sup> )	Desarrollo físico normal, no anormalidades congénitas.
Crandall et al 1970 (18)	46,XX,t(Cq <sup>-</sup> ;Gp <sup>+</sup> )	Retardo mental medio, estatu- ra corta.
Mantle et al 1969 (36)	46,XX,t(2q <sup>-</sup> ;Bq <sup>+</sup> )	Dismorfia facial.

Anormalidades encontradas en diversas  
translocaciones balanceadas.

matozoide. En cambio, en pacientes translocados pero fértiles, los cuadrivalentes preponderantes son anulares, probablemente producidos por rupturas pericéntricas que permiten la progresión de la espermatogénesis u ovogénesis (13).

Este último dato explicaría el segundo mecanismo, por el que se produce un número normal de espermatozoides u óvulos. Algunos de ellos, cromosómicamente no balanceados son incapaces de fertilizar o ser fertilizados, y originar cigotos aneuploides o pseudodiploides, que con frecuencia son abortados (13).

Esto mismo sucede en portadores de translocaciones Robertsonianas, como se muestra a continuación en la figura No 9, ya que al momento de la gametogénesis puede formar teóricamente los siguientes gametos (42):

### FORMACION DE GAMETOS

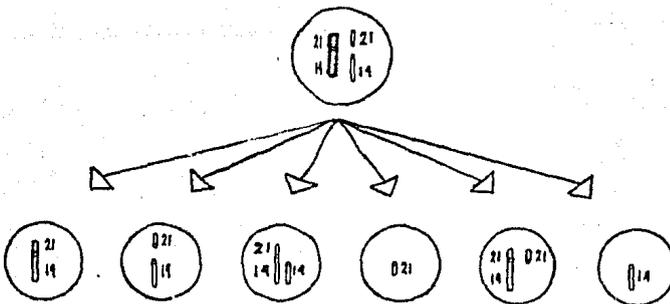


Fig. 9. Gametos formados teóricamente a partir de un cigoto translocado (42)

Al ser fecundados estos gametos por otro normal, es decir un gameto que contenga un cromosoma 14 normal y un cromosoma 21 normal, nos da como resultado los cigotos que se ilustran en la figura No. 10.

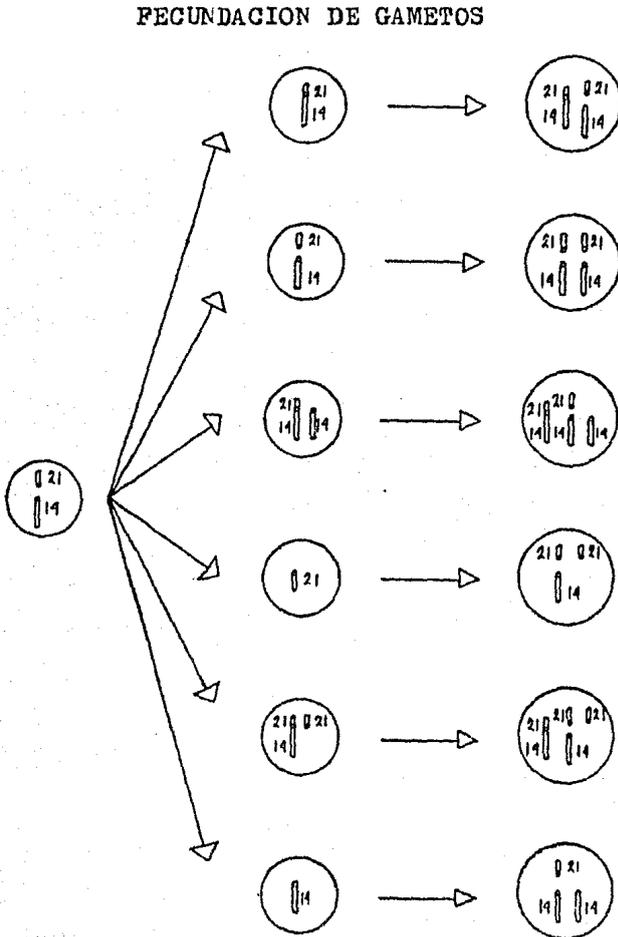


Fig. No. 10. Formación de cigotos mediante la fecundación de los gametos originados a partir de una translocación por un gameto normal (42).

Como se puede observar del resultado de estas combinaciones obtenemos ; dos individuos fenotípicamente normales, uno que contiene un cromosoma 14 y un 21 normales, además -- del cromosoma translocado 14/21 (A), y el otro que contiene dos cromosomas 14 y dos 21 normales (B); un individuo que -- contiene un cromosoma 14 y dos 21 normales y el translocado 14/21 (E), por lo cual presentará el fenotipo del Síndrome -- de Down; también se obtienen dos individuos los cuales son -- monosómicos, uno para el cromosoma 14 (D) y el otro para el cromosoma 21 (F) y, otro individuo que es trisómico para el cromosoma 14 (C), estos tres por sus condiciones, unos de mo -- nosomía y el otro de trisomía 14, son conducidos presumible -- mente a la muerte en una temprana fase embrionaria.

El significado clínico de este fenómeno es que los por -- tadores de translocaciones D/G (14/21 o, a veces 15/21) o -- G/G (21/22 ó 21/21) están muy expuestos a tener descendencia con Síndrome de Down.

Los datos mostrados en el cuadro VI demuestran que el -- peligro de tener un hijo afectado queda muy por debajo del -- teórico de un tercio, y que el peligro de engendrar un porta -- dor de translocación es algo superior. Los portadores mascu -- linos son menos propensos que los femeninos a tener hijos -- afectados (31).

Un modo común de determinar las translocaciones Robert -- sonianas es através de un individuo con Síndrome de Down. En pacientes seleccionados con fenotipo de Down, la frecuencia de las translocaciones varía del 3.2% al 5% en 4,330 pacien -- tes (14,29).

CUADRO VI

PROGENIE DE LOS PORTADORES DE TRANSLOCACIONES

	NORMAL	PORTADOR	AFECTADO
Teóricamente si el progenitor es portador de translocación.	0.33	0.33	0.33
Observados:			
Madre portadora DqGq	0.49	0.40	0.11
Padre portador DqGq	0.39	0.59	0.02
Madre portadora GqGq	0.46	0,52	0,01
Padre portador GqGq	0.34	0.66	—

Frecuencias teóricas y observadas en la progenie de los portadores de translocaciones.

Las combinaciones de los diferentes cromosomas acrocéntricos es no aleatoria. De las translocaciones DqDq la más común es la combinación del cromosoma 13 y el cromosoma 14. Entre las DqGq la más común es la 14/21. Mientras que las translocaciones GqGq la 21/21 parece ser ligeramente más común que la 21/22 (50).

II.- O B J E T I V O S .

- a.- Constatar si en el presente caso clínico las translocaciones 14/21 y 15;18 son heredadas o de novo.
  
- b.- Evaluar si la translocación 15;18 afecta de alguna manera el fenotipo del propositus.
  
- c.- Proporcionar consejo genético a los familiares.

### III.- MATERIAL Y METODOS.

#### A) MATERIAL.

##### 1.- SOLUCION DE TRIPSINA AL 1%.

a) Disolver un gramo de tripsina en 100 ml de agua destilada por medio de agitación constante durante 3 ó 4 horas. Controlar la temperatura.

b) Filtrar la solución y transferirla a frascos con capacidad de 2.5 ml. Guardarlos en congelación.

##### 2.- SOLUCIÓN DE TRABAJO DE TRIPSINA.

a) Descongelar un frasco de tripsina al 1% a la temperatura ambiente.

b) En el vaso de Coplin donde se vaya a llevar a cabo la digestión, añadir por cada ml de tripsina: 9.5 ml de NaCl 0.85% y 9.5 ml de buffer de fosfatos pH 6.8.

##### 3.- BUFFER DE FOSFATOS.

a) Solución de fosfato potásico monobásico 1/15 M ---- ( $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K}$ ). Pesar 9.0727 g de fosfato potásico monobásico. Disolverlos y diluirlos exactamente en un litro de agua destilada. La solución debe ser absolutamente clara. Las soluciones de sales de fosfato deben mantenerse en el refrigerador.

b) Solución de fosfato sódico dibásico 1/15 M ( $\text{PO}_4\text{HNa}_2$ ) Exponer fosfato sódico dibásico que contenga 12 moles de -- agua de cristalización al efecto de la atmósfera durante dos semanas. Después debe contener dos moles de agua de cristali

zación. Disolver 11.867 g de fosfato disódico dihidratado en agua destilada y diluirlos exactamente con un litro de agua destilada.

Para obtener el pH de 6.8 hay que mezclar partes iguales de las dos soluciones de fosfatos.

#### 4.- MATERIAL BIOLÓGICO.

Se obtiene 1.5 a 2.0 ml de sangre venosa por medio de una jeringa previamente heparinizada.

#### B) METODOS.

##### 1.- CULTIVO DE LA MUESTRA.

a) Se adiciona a cada tubo de cultivo limpio y estéril:

Medio de cultivo HAM F-10 .....	4.25 ml
Suero fetal bovino inactivado .....	0.75 ml
Fitohemaglutinina P .....	3 gotas
Sangre entera .....	7 gotas

b) Se mezcla bien el contenido de los tubos y se incuba a 37°C durante 72 horas.

c) A las 70 horas de incubación se agrega a cada tubo de cultivo 2 gotas de colchicina al 0.04% y se sigue incubando hasta completar las 72 horas.

El método que se utiliza para la cosecha y la preparación de las laminillas en sí, fué el descrito por Moorhead y colaboradores, nada más que modificado de acuerdo a las necesidades del laboratorio (38).

## 2.- COSECHA DE LINFOCITOS.

a) Una vez completado el tiempo de incubación, se sacan los tubos de la estufa y se transfiere su contenido a tubos punta V, los cuales son centrifugados a 1000 rpm durante 10 minutos en centrífuga clínica.

b) Se retira el sobrenadante y se adicionan 3 ml de solución hipotónica de KCl 0.075 M a 37°C.

c) Se resuspende el paquete celular y se incuba durante 20 minutos a 37°C, se centrifuga y se desecha el sobrenadante.

d) Se agregan 3 ml de solución fijadora metanol-ácido acético (3:1) fría (4°C) y se resuspende el paquete celular, después de lo cual se refrigera durante 30 minutos, se centrifuga y se desecha el sobrenadante.

e) Se realizan dos fijaciones más de 15 minutos cada una.

f) Se desecha el sobrenadante dejando aproximadamente 12 gotas en las que se resuspende el paquete celular.

## 3.- FIJACION DE LAS PREPARACIONES.

a) Los portaobjetos que se utilizan para la fijación deben estar limpios y fríos, para lo cual se colocan en agua destilada aproximadamente 20 minutos antes de la fijación y se refrigeran.

b) Por cada tubo de cultivo se preparan 3 laminillas, dejando caer las gotas del cultivo a unos 50 cm de distancia aproximadamente.

#### 4.- TINCION DE LOS CROMOSOMAS.

- a) En un vaso de Coplin se prepara el colorante Giemsa (1:10) en agua destilada.
- b) Los portaobjetos se sumergen en el colorante durante 10 ó 15 minutos, se sacan y se enjuagan con agua y se secan al aire.

#### 5.- OBSERVACION.

- a) Las laminillas se observan en el microscopio compuesto con los objetivos 10 X y 40 X.
- b) Los portaobjetos se montan con resina y se observan con objetivo 100 X.

Para la realización del bandeo G se utilizó el método - modificado de Seabright (43), el que consiste en una digestión enzimática con una solución de tripsina al 1% diluida - 1:20 con solución salina isotónica y buffer de fosfatos pH - 6.8.

#### 6.- BANDEO G.

- a) Sumergir los portaobjetos en la solución de trabajo de tripsina a 37°C (baño maría). Se recomienda empezar con - 40 segundos de digestión para establecer el tiempo óptimo para el bandeo.
- b) Lavar con solución isotónica de NaCl.
- c) Teñir las laminillas con Giemsa 1:10.

IV.- R E S U L T A D O S .

El estudio citogenético familiar realizado dio los resultados mostrados en el cuadro VII.

CUADRO VII

ESTUDIO CITOGENETICO

METAFASES ESTUDIADAS		CARIOTIPO
I-1	25	46,XY
I-2	25	46,XX
II-1	15	46,XX
II-2	15	46,XX
II-3	15	46,XY
II-4	15	46,XX
II-5	15	46,XY
II-7	15	46,XY
II-8	50	46,XY,14-,t(14/21) <sup>+</sup> ,t(15q <sup>+</sup> ;18q <sup>-</sup> )
II-9	15	46,XY

Resultados del estudio de las metafases observadas.

Se determinaron los grupos sanguíneos MN, ABO y el factor Rh de los individuos I-1, I-2 y II-8, obteniéndose los resultados mostrados en los cuadros VIII, IX y X.

CUADRO VIII

DETERMINACION DE GRUPOS SANGUINEOS MN

	anti M	anti N
I-1	positivo	negativo
I-2	positivo	positivo
II-8	positivo	negativo

Resultados obtenidos por medio de la utilización de anti sueros MN.

CUADRO IX

DETERMINACION DE GRUPOS SANGUINEOS ABO

	anti A	anti B	anti AB
I-1	negativo	negativo	negativo
I-2	negativo	negativo	negativo
II-8	negativo	negativo	negativo

Resultados obtenidos por medio de la  
utilización de anti sueros AB.

CUADRO X

DETERMINACION DEL FACTOR Rh

	anti D	CONTROL ALBUMINA
I-1	positivo	negativo
I-2	positivo	negativo
II-8	positivo	negativo

Resultados obtenidos por medio de la  
utilización de anti suero D.

En las fotografías No. 1 y No. 2 se presentan los cario-  
tipos I-1 y I-2 y , en las fotografías No. 3 y No. 4 el cario-  
tipo II-8 sin bandear y con bandas G respectivamente.



1 - 3



4 - 5



6 - 12



13 - 15



16 - 18



19 - 20



21 - 22



X Y

FOTOGRAFIA No. 1. CARIOTIPO PATERNO 46, XY.



1 - 3



4 - 5



6 - 12

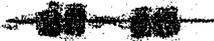
XX



13 - 15



16 - 18



19 - 20



21 - 22



1 - 3.



4 - 5



6 - 12



13 - 15



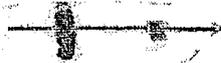
16 - 18



19 - 20



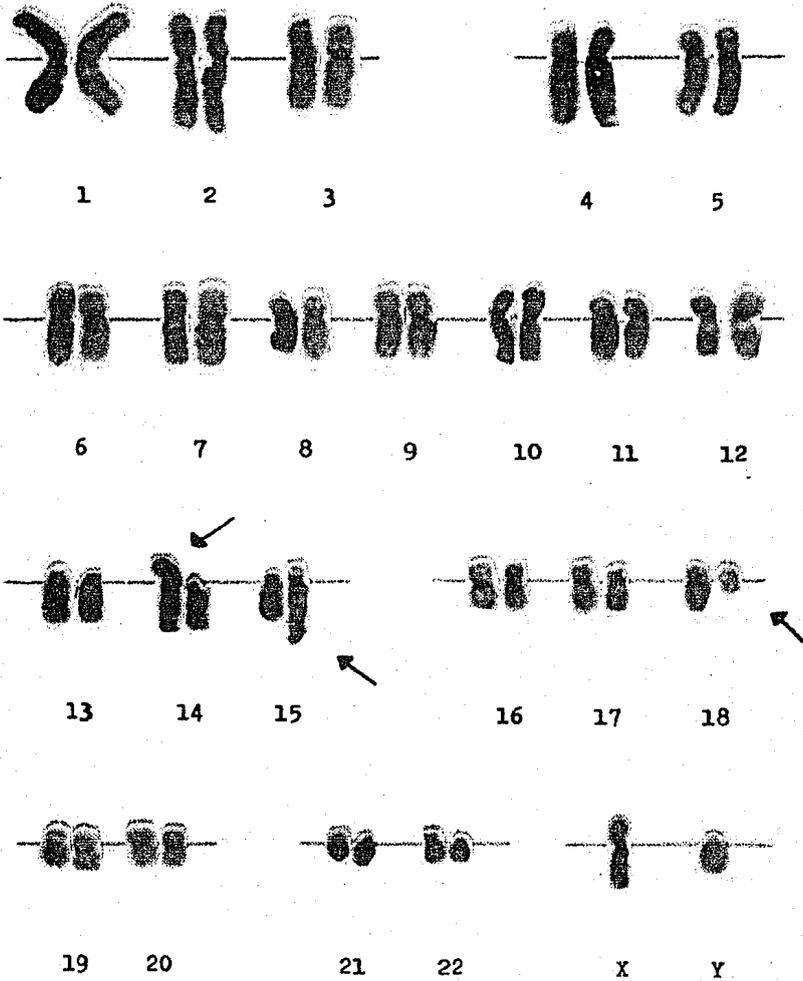
21 - 22



X Y

FOTOGRAFIA No. 3. CARIOTIPO II-8.

46,XY,14-,t(14/21)+,t(15q+;18q-).



FOTOGRAFIA No. 4. CARIOTIPO II-8 BANDEADO.  
46,XY,14<sup>-</sup>,t(14-21)<sup>+</sup>,t(15q<sup>+</sup>;18q<sup>-</sup>).

## V.- D I S C U S I O N .

En el caso estudiado, uno de los tres tipos de mutaciones mencionados anteriormente, es la más factible.

En base a los resultados familiares, se puede pensar en una mutación esporádica en un gameto. Esta opción es muy probable, ya que el propositus presenta ambas translocaciones -- en el 100% de las células estudiadas, además de no encontrarse estas alteraciones cromosómicas en ninguno de sus hermanos.

Debido a la edad avanzada de la madre es más probable -- que sea el óvulo y no el espermatozoide, el gameto que haya sufrido la mutación, ya que se ha observado que en madres -- que tienen una edad mayor de 32 años es más frecuente que -- tengan descendencia con Síndrome de Down (1,46). Si bien la mayoría de estos niños presentan una trisomía 21 libre (producida generalmente por una no disyunción) y no por translocación, esto no excluye la posibilidad de otro tipo de mutación.

Las translocaciones balanceadas, ya sean recíprocas o -- Robertsonianas no deben mostrar ningún efecto en el fenotipo pero, sin embargo, se han descrito en asociación con subfertilidad, retraso mental y malformaciones congénitas diversas. En la mayoría de estos casos las translocaciones han sido determinadas como de novo.

Para explicar la relación entre rearrreglos cromosómicos balanceados y fenotipos anormales se han planteado diversas hipótesis:

1.- Una mutación en un gen por ruptura puntual (Jacobs et al 1974).

2.- Una recombinación submicroscópica aneuploídica (Aurias et al 1974).

3.- Un efecto de posición (Jacobs et al 1974).

Una mutación en un gen por ruptura puntual puede ocasionar la pérdida de alguna información para el desarrollo normal; por otra parte, un efecto de posición -es decir, el cambio de un gen de su lugar original a otro- puede también ocasionar que la información contenida en él no sea correctamente interpretada. Estas dos hipótesis pueden explicar la presencia de los efectos fenotípicos en translocaciones balanceadas de novo, ya que cualquiera de las dos posibilidades -- sucede aleatoriamente y sería muy poca la probabilidad de -- que se presentara nuevamente en una misma familia.

Como se puede observar en el árbol genealógico, en la familia hubo 11 embarazos, de los cuales solo 9 de ellos llegaron a término. De los 9 hijos nacidos vivos, el sexto murió en los primeros meses de vida a causa de una deshidratación y, el octavo es el único que tiene alteraciones en su cariotipo, por lo cual se informó a la familia que es de esperarse que en los descendientes de los 7 hijos restantes no se presente ninguna alteración citogenética.

En el cuadro XI se comparan los rasgos clínicos del paciente estudiado con los de otros casos reportados en la literatura. Se puede observar que las características clínicas del propositus tienden en su mayoría a los de un Síndrome de Down. Ahora bien, presenta algunos rasgos que son comunes -- tanto para el Síndrome de Down, como para las translocaciones D/E, y estos son: retraso mental, pene pequeño, criptorquidia y características dermatoglíficas.

GUADRO XI  
CARACTERISTICAS CLINICAS

AREA	HARQUEZ TRUJILLO	BALEBART ET. AL 1964	TOWNES & ZIEGLER 1965	BORGAKMKAR ET. AL 1971	BORGAKMKAR ET. AL 1970	ESTUDIO PRESENTE
DESARROLLO	Retraso mental	Retraso mental	Retraso psicomotor		Retraso mental	Retraso mental
OJOS	Oblicuos, fisuras - perpétreales			Mitogamia		Oblicuos
BOCA	Hipoplasia de la mandí- bula y paladar estrecho. Protusión de la lengua y/o forma cartográfica.	Paladar alto	Boca y mandíbulas - pequeñas			Hipoplasia mandibular lengua hipertrofiada y estriada.
OREJAS	Pequeñas, con superposi- ción del hélix. Implantación baja.		Implantación baja.	Poco formadas	Canales auditivos - hipoplásicos; entig- lice prominente.	Implantadas de una - forma simétrica.
CRANEO	Occipucio relativamente plano.	Microcefalia	Homocéfalo	Microcefalia	Microcefalia	Occipucio plano
GENITALES	Criptorquidia. Pene pe- queño.	Criptorquidia, Hipopas- días perianales	Criptorquidia	Criptorquidia	Pene Pequeño	Pene Pequeño. Presen- cia de fimosis. Crip- torquidia unilateral
EXTREMIDADES	Manos y dedos cortos - fisura y/o pliegue pleg- tar entre el primero y segundo orjejos.		Dedos largos	Dedos largos	Manos largas con dedos cónicos que terminan - en punta	Manos con dedos cortos Extremidades inferior - es cortas sin presen- cia de asimetrías.
OTRAS	Hariz aplanada y pequeña.	Hernia umbilical.		Hernia umbilical	Soplo cardíaco	Hariz aplanada y pequ- ña, con fosas nasales permeables.
DERMATOGLIFOS	Pliegues simianos. Eje- trirradiado palmar distal. Frecuencia elevada de ar- cos ulnares en los dedos	Arco ulnares en los dedos.	Los diez patrones - dérmicos de los dedos en remolinos. Pliegues simianos.	Pliegues simianos	De nueve a diez patrones dérmicos de los dedos - en remolinos	Pliegues simianos. Ar- cos ulnares elevados.
CRMOSOMAS	D/G (14/21)	D/E (13-15/17-18)	D/E (13-15/17-18)	D/E (13-15/17-18)	D/E (15/18)	D/G(14/21) D/E (15-18)

Características clínicas de translocaciones D/G y D/E reportadas por diversos autores

## VI.- C O N C L U S I O N E S .

En base a los resultados obtenidos se puede pensar que las dos translocaciones que presenta el paciente estudiado - fueron ocasionadas por mutaciones ocurridas de novo.

Respecto a si la translocación D/E ( $15q^+;18q^-$ ) esta -- afectando el fenotipo del propositus, no se puede llegar a - una conclusión definitiva, ya que se encontraron características clínicas semejantes a las producidas por translocaciones D/E reportadas por diversos autores, por lo cual se puede sugerir que si afecta el fenotipo, sin embargo, no se puede decir que estas características sean exclusivamente causadas por esta translocación, ya que también se presentan en - las translocaciones responsables del Síndrome de Down.

Ya que ni en los padres del propositus ni en ninguno de sus hermanos se encontró alteración citogenética alguna, se informó a la familia que la probabilidad de que se presente algún otro caso similar de translocaciones en la descendencia de los hijos no es mayor para ellos de lo que es para la población en general.

VII.- B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Armendares, A. Aspectos epidemiológicos del Síndrome de Down. Gaceta Médica de México, No. 100: 390-412, 1970.
- 2.- Aurias, A. and Lejeune, J. Systematic analysis of 95 reciprocal translocations of autosomes. Hum. Genet. 45: 259-282, 1978.
- 3.- Avirachan, T., Summitt, R.L. and Marteus, P. Apparently balanced de novo translocations in patients with abnormal phenotypes: Report of 6 cases. Clin. Genet. 11: 255-269, 1977.
- 4.- Böök, A., Lejeune, J. and Levan, A. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. -- Lancet 1: 1063-1065, 1960.
- 5.- Borgaonkar, D.S. An infant with 45 chromosomes including a D/E (13-15/17-18) translocation chromosome. -- Johns Hopkins Med. J. 128: 282-288, 1971.
- 6.- Borgaonkar, D.S. Identification of a D/E (15/18) translocation chromosome by quinacrine fluorescence and urea banding techniques. Humangenetik 17: 317-321, 1973.
- 7.- Briebart, S. Developmental retardation associated with an unbalanced 13-15/18 translocation. Cytogenetics 3: 252, 1964.
- 8.- Caballin, M.R., Egozcue, J. Abnormal phenotype in child with the same balanced translocation (5;7)(p15;q22) as his father. Clin. Genet. 20: 428-431, 1981.
- 9.- Cacheiro, L.N.Z., Russell, L.B., and Swartout, M.S. --

Translocation, the predominant cause of total sterility in sons of mice treated with mutagens. *Genetics*. 76: 73 1974.

- 10.- Caspersson, T., Farber, J., Zech, L. Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp. Cell. Res.* 49 219-222, 1968.
- 11.- Caspersson, T., Lomakka, G. and Lorezech. The 24 fluorescence patterns of the human metaphase chromosomes -- distinguishing characters and variability. *Hereditas* - 67: 89-102, 1971.
- 12.- Caspersson, T., Zech, L., Simonsson, E. Chemical differentiation with fluorescent alkylating agents in Vicia faba metaphase chromosomes. *Exp. Cell. Res.* 58: 128-140 1969.
- 13.- Chandley, A.C., Christie, S. and Jacobs, P.A. Translocation heterozygosity and associated subfertility in man. *Cytogenetics* 11: 516-533, 1972.
- 14.- Chapman, C.J., Gardner, R.J.M., Veale, A.M.O. Segregation analysis of large t(21q22q) family. *J. med. Genet.* 10: 362-366, 1973.
- 15.- Cohen, M. and Davidson, R.G. Two B/C translocation specifically identified by banding techniques as 46,XX,t(5p<sup>+</sup>;6q<sup>-</sup>) and 46,XX,t(4p<sup>-</sup>;7p<sup>+</sup>). *J. Med.* 3: 216-223, -- 1972.
- 16.- Comings, D.E. Mechanisms of chromosome banding and implications for chromosome structure. *Ann. Rev. Genet.* - 12: 25-46, 1978.

- 17.- Comings, D.E., Avelino, E. Mechanisms of chromosome banding. II. Evidence that histones are not involved. Exp. Cell. Res. 86: 202-206, 1974.
- 18.- Crandall, B.P. and Adams, G.L. Cytogenetics studies in a patient with a de novo t(Cp<sup>-</sup>;Gp<sup>+</sup>). J. med. Genet 7: 413-416, 1970.
- 19.- Davison, B.C. and Dunn, W. t(2q<sup>-</sup>;Dq<sup>+</sup>) in a mentally retarded female child. J. med. Genet. 7: 81-82, 1970.
- 20.- Díaz, S. y Rosas, J.E. Tesis: Estudio cromosómico de una población de niños con problemas de lento aprendizaje. UNAM. FES-Cuautitlán, 1981.
- 21.- Evans, J.A., Canning, N. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. III. An analysis of the significance and cytologic behavior of the Robertsonian and reciprocal translocations. Cytogenet. Cell. Genet. 20: 96-123, 1978.
- 22.- Ferguson-Smith, M.A. and col. The sites and relative frequencies of secondary constrictions of human somatic chromosomes. Cytogenetics 1: 325, 1962.
- 23.- Gardner, R. and Veale, A.M.O. De novo translocation -- Down's syndrome: Risk of recurrence of Down's syndrome. Clin. Genet. 6: 160-164, 1974.
- 24.- Genest, P.R. and Jacob, D. Autosomal translocation in a mentally retarded male child with 46,XY,t(2q<sup>-</sup>;13q<sup>+</sup>) complement: Case report and review. J. med. Genet. 8: 504-508, 1971.
- 25.- González-Santander. Introducción a la Citogenética Humana

na. Ed. Aguilar, la. Edición, 1976.

- 26.- Hamerton, J., Canning, N. and Smith, S. A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet.* 8: 223-243, 1975.
- 27.- Hemel, J.O., Bieruliet, J.P. and Grift, P.W.J. A girl with 46,XX,t(1;15) kariotipe. *Cytogenetic and clinical observations.* *Clin. Genet.* 8: 213-217, 1975.
- 28.- Hoehn, H. Functional implications of differential chromosome banding. *Am. J. Hum. Genet.* 27: 676-686, 1975.
- 29.- Hongell, K., Gripenberg, V. and Iivanainen, M. Down's syndrome. Incidence of translocations in Finland. *Hum. Hered.* 22: 7-14, 1972.
- 30.- Hustinx, T.W., Gabreels, J.H., Rutten, J.J. Case report A mentally retarded child with a translocation involving chromosomes 12 and 19. *J. med. Genet.* 12: 207-210, 1975.
- 31.- Jacobs, P.A. The inheritance of translocations in man: Data from families ascertained through a balanced heterozygote. *Ann. Hum. Genet.* 34: 119, 1970.
- 32.- Jacobs, P.A. Correlation between euploid structural chromosome rearrangements and mental subnormality in humans. *Nature* 249: 164, 1974.
- 33.- Jacobs, P.A., Buckton, K.E. An analysis of the breakpoints of structural rearrangements in man. *J. med. Genet.* 11: 50-64, 1974.
- 34.- John, B. and Freeman, M. Causes and consequences of Robertsonian exchange. *Chromosoma* 52: 123, 1975.

- 35.- Lejeune, J., Gautier, M., et Turpin, R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. Com. -- Red. Acad. Sci. 248: 602, 1959.
- 36.- Mantle, D.J. and Wilson, J. A mentally retarded child - with convulsions, agenesis of the corpus callosum, and a translocation involving chromosomes 2 and the B group J. med. Genet. 6: 435-437, 1969.
- 37.- Márquez, H., Trujillo, J. Manual de Citogenética Humana Prensa Médica Mexicana, 1976.
- 38.- Moorhead, P.J. and Nowell, P.C. Chromosome preparations of leucocytes from human peripheral blood. Exp. Cell. Res. 20: 603, 1960.
- 39.- Nakagome, Y., Iinuma, K. and Matsui, I. Case report: -- Three translocations involving C or G group chromosomes. J. med. Genet. 10: 174-176, 1973.
- 40.- Nelson, W.E. Tratado de Pediatría. Salvat Editores. Barcelona, 1977.
- 41.- Newton, M.S., Jacobs, P.A. Chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part 2: Autosome abnormalities. Clin. Genet. 3: 226-248, 1972.
- 42.- Redding, A. and Hirschnorn, K. Guide to human chromosome defects. Birth Defects, vol IV, No. 4: 1-16, 1968.
- 43.- Seabright, M. A rapid banding technical for human chromosomes. Lancet 2: 971-972, 1971.
- 44.- Srivastava, P.K. Basic genetics for health professionals. Massachusetts, 1979.

- 45.- Stern, C. Genética Humana. Ed. Alhambra. 3a. Edición, - 1973.
- 46.- Stevenson, A.C. A report of a study of series of consecutive births in 24 centers. Supp. 34. Bull. World. -- Health Org. Geneve. 1966.
- 47.- Strickberger, M.W. Genética. Ed. Omega. 2a. Edición. -- Barcelona, 1978.
- 48.- Taylor, H. The model of chromosome duplication in Cre--  
pis capillaris. Exp. Cell. Res. 15: 350, 1958.
- 49.- Therkelsen, A.J., Petersen, G.B., Zech, L. Prenatal -- diagnosis of chromosome abnormalities. Acta Paediat. -- Scand. 61: 397-404, 1972.
- 50.- Therman, E. Human chomosomes, structure, behavior, -- effects. Ed. Sringer-Verlag, New York, 1980.
- 51.- Thompson, J.S., Thompson, M.W. Genética Médica. Salvat Editores. 2a. Edición, Madrid, 1977.
- 52.- Thorburn, M.J. and Martin, P.A. Chromosome studies in - 101 mentally handicapped Jamaican children, J. med. -- Genet. 8: 59-64, 1971.
- 53.- Tjio and Levan. The chromosome number of man. Hereditas 42: 1-6, 1956.
- 54.- Townnes, P.L. Ziegler, N.A. D/E (13-15/17-18) transloca- tion: Occurrence in an infant with 45 chromosomes. Am. J. Dis. Child. 110: 686-688, 1965.
- 55.- Varela, M. Diagnóstico prenatal citogenético. Memorias VIII Congreso Nacional de Genética Humana, 1983.

56.- Wursver, D.H., Hoefnagel, D. Placental chorangiomas -- and mental deficiency in a child with 2/15 translocation: 46,XX,t(2q-;15q+). Cytogenetics 8: 389-399, 1969.