

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



**ESTUDIO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE LAS
ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS QUE CONLLEVAN UN
EXCESO DE MATERIAL GENÉTICO NUMÉRICO Y
ESTRUCTURAL, EXCLUYENDO TRISOMÍAS 13, 18 Y 21**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Laura María Rodríguez Martínez

Bajo la dirección de la Doctora:

María Luisa Martínez-Frías

Madrid, 2003

ISBN: 84-669-1715-2

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



**Estudio clínico-epidemiológico de las anomalías cromosómicas
que conllevan un exceso de material genético numérico y estructural,
excluyendo trisomías 13, 18 y 21.**

Memoria que presenta

LAURA M^a RODRIGUEZ MARTINEZ

Para optar al Grado de Doctor en Ciencias Biológicas,

Dirigida por

La Prof. Dra. MARIA LUISA MARTINEZ-FRIAS

MADRID, 2003

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



Estudio clínico-epidemiológico de las anomalías cromosómicas que conllevan un exceso de material genético numérico y estructural, excluyendo trisomías 13, 18 y 21.

VºBº
ML Martínez-Frías
Directora de la tesis

VºBº
Tomás Naranjo
Tutor de la tesis

El interesado
Laura Rodríguez Martínez

Maria Luisa Martínez-Frías, Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, Directora del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) y del Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo,

CERTIFICA:

Que ha dirigido el trabajo **“Estudio clínico-epidemiológico de las anomalías cromosómicas que conllevan un exceso de material genético numérico y estructural, excluyendo trisomías 13, 18 y 21”**, que será presentado por Dña. Laura Rodríguez Martínez para optar al Grado de Doctor en Ciencias Biológicas.

En Madrid, a veinticinco de Febrero de dos mil tres.

Fdo. Prof. Dra. María Luisa Martínez-Frías
Profesora titular de Farmacología

A mis padres

A mi hija

A Rafa

AGRADECIMIENTOS

La gestación de esta memoria no ha sido nada fácil, pero en cualquier caso me siento en deuda con las personas que han “gastado” generosamente su tiempo enriqueciéndola con sus sugerencias. Quería darle las gracias a las valiosísimas aportaciones de la Profesora María Luisa Martínez-Frías, directora de esta tesis, de quién he recibido en todo momento continua comprensión, apoyo y asesoramiento, y cuyo ejemplo me ha servido de estímulo. También quiero mostrar mi agradecimiento a las familias de los niños que nacen con defectos congénitos, por su entereza y serenidad para enfrentarse a su caso personal y prestar ayuda a la investigación, colaborando así para que otros niños nazcan sanos.

También le estoy agradecida a mis padres, que en ningún momento han dudado en poner a mi alcance todo lo necesario para que consiguiese desarrollar mis objetivos profesionales. Y a Rafa, mi marido, que con su apoyo moral, paciencia y perseverancia me ayudó a que esta memoria fuese finalizada.

Esta memoria tampoco habría salido a la luz sin el trabajo realizado por D. Mariano Llorente Cerro y D. Emilio Sánchez Cerrato en el tratamiento informático de los datos, y por el resto de mis compañeros del Grupo Coordinador del ECEMC, que siempre me han prestado colaboración. Así como por el Grupo Periférico del ECEMC, formado por pediatras y ginecólogos, que en su afán por colaborar con la investigación de las causas de las malformaciones nos envían los casos que se han incluido en esta memoria.

He pensado siempre en él
el bebe que tanto anhelaba
he sentido en mis entrañas
la alegría deseada.....
Pasa el tiempo y no te noto....
Pasa el tiempo y no te siento...
Pasa el tiempo y no te veo....
Pasa el tiempo y¡Nuevo ser!
Hoy te tengo en mis brazos
Hoy te noto
Hoy te siento
Hoy te veo
Hoy te beso y te quiero.

P.M de la Puerta

INDICE

INDICE

1.- INTRODUCCIÓN	1
1.1.- Breve resumen de los antecedentes históricos	4
1.2.- Terminología cromosómica	7
1.3.- Técnicas de bandeo cromosómico	9
1.4.- Actualización de la terminología cromosómica	16
1.5.- Nuevas técnicas de citogenética y citogenética molecular	19
1.6.- Anomalías cromosómicas	24
1.6.1.- Anomalías numéricas	24
1.6.2.- Anomalías estructurales	25
1.6.3.- Anomalías en mosaico	28
1.7.- Epidemiología Citogenética	30
1.7.1.- Estudios citogenéticos en gametos humanos	31
1.7.2.- Estudios citogenéticos en abortos	38
1.8.- Factores relacionados con la aparición de anomalías cromosómicas	43
1.9.- Revisión bibliográfica de las anomalías cromosómicas que conllevan un exceso de material cromosómico	48
1.9.1.- Anomalías numéricas autosómicas	48
1.9.2.- Mosaicos numéricos autosómicos	50
1.9.3.- Anomalías numéricas gonosómicas	54
1.9.4.- Mosaicos numéricos gonosómicos	56
1.9.5.- Poliploidías	57
1.9.6.- Anomalías estructurales	58
1.9.7.- Mosaicos estructurales	89
1.9.8.- Marcadores	92
1.10.- Estudios en grupos de poblaciones	94
1.10.1.- Poblaciones seleccionadas	95
1.10.2.- Poblaciones no seleccionadas	96
2.- OBJETIVOS	99
3.- MATERIAL Y METODOS	101
3.1.- MATERIAL	102

3.2.- METODOS	106
3.2.1.- Para recogida de la información	106
3.2.2.- Descripción del ECEMC	106
3.2.3.- Estructura y funcionamiento del ECEMC	107
3.2.4.- Información que se recoge	108
3.2.5.- Recogida de muestras para el estudio citogenético	108
3.2.6.- Análisis clínico de los niños malformados	109
3.2.7.- Identificación de los casos para el presente estudio	115
3.2.8.- Selección de los controles para el presente estudio	117
3.2.9.- Variables y factores analizados	117
3.2.10.- Metodología estadística	119
4.- RESULTADOS	121
4.1.- Resultados citogenéticos obtenidos de los 149 casos	124
4.1.1.- GRUPO I: Casos con un exceso de material cromosómico autosómico conocido	124
4.1.1.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo I (exceso de material cromosómico autosómico conocido)	127
4.1.2.- GRUPO II: Casos con un exceso de material cromosómico gonosómico conocido	135
4.1.2.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo II (exceso de material cromosómico gonosómico conocido)	136
4.1.3.- GRUPO III: Casos con exceso de material cromosómico de origen desconocido	138
4.1.3.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo III (exceso de material cromosómico de origen desconocido)	140
4.1.4.- GRUPO IV: Casos cuyo reordenamiento cromosómico implica a dos cromosomas diferentes de origen conocido	145
4.1.4.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo IV (Casos cuyo reordenamiento cromosómico implica a dos cromosomas diferentes de origen conocido)	146
4.1.5.- GRUPO V: Casos que presentan poliploidías	149
4.1.5.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo V (Casos que presentan poliploidías)	150
4.2.- Análisis de variables	155
4.2.1.- Variables continuas	155
4.2.1.1.- Peso	159
4.2.1.2.- Edad gestacional	165
4.2.1.3.- Edad materna	165
4.2.1.4.- Edad paterna	169
4.2.1.5.- Media de las diferencias de edades de los padres	172
4.2.1.6.- Número de embarazos anteriores	175
4.2.1.7.- Edad de la menarquia	180
4.2.1.8.- Peso de la placenta	184

4.2.2.- Variables discontinuas	188
4.2.2.1.- Sexo	188
4.2.2.2.- Número de vasos del cordón	189
4.2.2.3.- Concibe fácil	191
4.3.- Análisis clínico de los defectos congénitos	194
4.3.1.- Frecuencia de afectación de las diferentes áreas por grupo de estudio	194
4.3.2.- Tipo y localización de defectos en el Grupo I	198
4.3.3.- Tipo y localización de defectos en el Grupo II.a	203
4.3.4.- Tipo y localización de defectos en el Grupo II.b	205
4.3.5.- Tipo y localización de defectos en el Grupo III.a	207
4.3.6.- Tipo y localización de defectos del Grupo III.b	210
4.3.7.- Tipo y localización de defectos en el Grupo IV.a	212
4.3.8.- Tipo y localización de defectos en el Grupo IV.b	214
4.3.9.- Tipo y localización de defectos del Grupo V.a	217
4.3.10.- Tipo y localización de defectos en el Grupo V.b	220
4.3.11.- Tipo y localización de defectos más frecuentes en todos los grupos estudiados	222
5.- DISCUSIÓN	226
6.- CONCLUSIONES	237
7.- BIBLIOGRAFIA	241

TABLAS

TABLA 1.- Clasificación cromosómica por tamaño y localización del centrómero	6
TABLA 2.- Técnicas de bandeado cromosómico	13
TABLA 3.- Símbolos de la nomenclatura cromosómica (Tomado de Thompson Y Thompson,1986)	17
TABLA 4.- Símbolos utilizados por el ISCN: An International System For Human Cytogenetic Nomenclature.1995	18
TABLA 5.- Tipos de anomalías cromosómicas humanas	28
TABLA 6.- Frecuencia de no-disyunción, de distintos cromosomas durante la espermatogénesis (Spriggs y cols. 1996)	35
TABLA 7.- Trisomías autosómicas en abortos espontáneos (<22 semanas) (Bond y Chandley,1983)	40
TABLA 8.- Porcentajes de mortalidad de fetos con anomalías cromosómicas (>16-18 semanas) (Hook, 1983)	41
TABLA 9.- Anomalías detectadas en abortos espontáneos (<22 semanas) (Hecht y Hecht, 1987)	43
TABLA 10.- Factores relacionados con la aparición de las trisomías	46
TABLA 11.- Frecuencias de anomalías cromosómicas en una población no seleccionada (Borovik 1989)	98

TABLA 12.- Frecuencias de anomalías cromosómicas en una población no seleccionada de RN (0,4%) (Nielsen 1991)	98
TABLA 13.-Frecuencias de anomalías cromosómicas en una población no seleccionada de RN (0,5%) (Hook 1984)	98
TABLA 14.- Material utilizado. (Periodo: Abril 1976-Marzo 1997)	103
TABLA 15.-. Relación de hospitales que aportaron datos a este estudio	103
TABLA 16.- Clasificación de los recién nacidos con defectos congénitos según el tipo de presentación clínica	112
TABLA 17.- Descripción de las variables a estudiar	119
TABLA 18.- Porcentaje de casos cariotipados y con alteraciones cromosómicas	122
TABLA 19.- Número de casos incluidos en cada grupo	124
TABLA 20.- Resultados del estudio citogenético de los 39 casos con exceso de material cromosómico autosómico conocido (Grupo I)	126
TABLA 21.- Resultados del estudio citogenético de los 42 casos con exceso de material cromosómico gonosómico conocido (Grupo II)	136
TABLA 22.- Resultados del estudio citogenético de los 31 casos con exceso de material cromosómico de origen desconocido (Grupo III)	139
TABLA 23.- Resultados del estudio citogenético de los 21 casos con reordenamientos cromosómicos de dos cromosomas diferentes de origen conocido (Grupo IV)	146
TABLA 24.- Resultados del estudio citogenético de los 16 con poliploidías (Grupo V)	150
TABLA 25.- Comparación de medias del <u>peso</u> (en gramos) de los distintos grupos	155
TABLA 26.- Comparación de medias del <u>peso</u> (en gramos) de los distintos grupos incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas	156
TABLA 27.-Comparación de medias del <u>peso</u> (en gramos) de los distintos grupos incluyendo a los controles sanos	157
TABLA 28.- Comparación de medias de <u>edad gestacional</u> (en semanas)	159
TABLA 29.- Comparación de medias de <u>edad gestacional</u> (en semanas) incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas	160
TABLA 30.- Comparación de medias de <u>edad gestacional</u> (en semanas) incluyendo a los controles sanos	161
TABLA 31.- Comparación de medias de la <u>edad materna</u> (años)	165
TABLA 32.- Comparación de medias de <u>edad materna</u> (años) incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas	166
TABLA 33.- Comparación de medias de <u>edad materna</u> (años) incluyendo a los controles sanos	167
TABLA 34.- Comparación de medias de la <u>edad paterna</u> (años)	169
TABLA 35.- Comparación de medias de <u>edad paterna</u> (años) incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas	170
TABLA 36.- Comparación de medias de <u>edad paterna</u> (años)	170
TABLA 37.- Comparación de medias de <u>las diferencias de edades</u> (en años)	172
TABLA 38.- Comparación de medias de <u>las diferencias de edades</u> (en años) incluyendo	

al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas	173
TABLA 39.- Comparación de medias de <u>las diferencias de edades</u> (en años) incluyendo a los controles sanos	173
TABLA 40.- Comparación de medias <u>del número de embarazos anteriores</u>	175
TABLA 41.- Comparación de medias <u>del número de embarazos anteriores</u> incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómico	176
TABLA 42.- Comparación de medias <u>del número de embarazos anteriores</u> incluyendo a los controles sanos	176
TABLA 43.- Comparación de medias de la <u>edad de menarquia</u> (en años)	181
TABLA 44.- Comparación de medias de la <u>edad de menarquia</u> (en años) incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas	181
TABLA 45.- Comparación de medias de la <u>edad de menarquia</u> (en años) incluyendo los controles sanos	182
TABLA 46.- Comparación de medias de <u>peso de la placenta</u> (en gramos)	184
TABLA 47.- Comparación de medias de <u>peso de la placenta</u> (en gramos) incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas	185
TABLA 48.- Comparación de medias de <u>peso de la placenta</u> (en gramos) incluyendo a los controles sanos	185
TABLA 49.- Distribución por sexo de los casos de los distintos grupos	188
TABLA 50.- Número de <u>vasos del cordón umbilical</u> de los distintos grupos	189
TABLA 51.- Comparación del número de <u>vasos del cordón umbilical</u> de los distintos grupos incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas	190
TABLA 52.- Comparación del número de <u>vasos del cordón umbilical</u> de los distintos grupos incluyendo a los controles sanos	190
TABLA 53.- Comparación de la capacidad de <u>concebir fácilmente</u> de los distintos grupos	192
TABLA 54.- Comparación de la capacidad de <u>concebir fácilmente</u> de los distintos grupos incluyendo a los controles sanos	192
TABLA 55.- Comparación de la capacidad de <u>concebir fácilmente</u> de los distintos grupos incluyendo a los controles sanos	193
TABLA 56.- Defectos congénitos clasificados por áreas, dentro de cada Grupo	198
TABLA 57.- Defectos detectados en el Grupo I	199
TABLA 58.- Defectos detectados en el Grupo II.a	204
TABLA 59.- Defectos detectados en el Grupo II.b	206
TABLA 60.- Defectos detectados en el Grupo III.a	208
TABLA 61.- Defectos detectados en el Grupo III.b	211
TABLA 62.- Defectos detectados en el Grupo IV.a	213
TABLA 63.- Defectos detectados en el Grupo IV.b	215
TABLA 64.- Defectos detectados en el Grupo V.a	218
TABLA 65.- Defectos detectados en el Grupo V.b	221

FIGURAS

FIGURA 1.- Tipos de cromosoma	8
FIGURA 2.- Cromosomas teñidos con Giemsa	10
FIGURA 3.- Cromosomas teñidos con bandas C (Región centromérica y constricciones secundarias de los cromosomas 1,9 y 16 y el segmento distal del cromosoma Y	11
FIGURA 4.- Cromosomas teñidos con bandas G	12
FIGURA 5.- Cromosomas teñidos con bandas Ag-Nor (regiones organizadoras nucleolares de los cromosomas acrocéntricos)	13
FIGURA 6.- Cromosomas de alta resolución (900 Bandas)	15
FIGURA 7.- Cromosoma 1 con distintos niveles de resolución	20
FIGURA 8.- Distribución etiológica de niños malformados con cariotipo, identificados en el ECEMC (Periodo 1981-2000)	23
FIGURA 9.- Foto clínica del caso 1	128
FIGURA 10.- Cromosomas de alta resolución del caso 1	129
FIGURA 11.- FISH con la sonda painting del cromosoma 3, en el caso 1	129
FIGURA 12.- Foto clínica del caso 2	131
FIGURA 13.- Cromosomas de alta resolución del caso 2	132
FIGURA 14.- FISH con la sonda painting del cromosoma 5, en el caso 2	132
FIGURA 15.- Foto clínica del caso 3	133
FIGURA 16.- Cromosomas de alta resolución del caso 3	134
FIGURA 17.- FISH con la sonda painting del cromosoma 16, en el caso 3	134
FIGURA 18.- Cariotipo de alta resolución del caso 4	137
FIGURA 19.- Cariotipo de alta resolución del caso 5	138
FIGURA 20.- Foto clínica del caso 6	141
FIGURA 21.- Cariotipo del caso 6	142
FIGURA 22.- Foto clínica del caso 7	143
FIGURA 23.- Cariotipo del caso 7 mostrando el 9p-	144
FIGURA 24.- Cariotipo del caso 7 mostrando el 9p+	144
FIGURA 25.- Cariotipo del caso 8	147
FIGURA 26.- Foto clínica del caso 9	148
FIGURA 27.- Cariotipo del caso 9	149
FIGURA 28.- Foto clínica del caso 10	151
FIGURA 29.- Cariotipo del caso 10	152
FIGURA 30.- Foto clínica del caso 11	153
FIGURA 31.- Cariotipo del caso 11	154

GRAFICAS

GRAFICA 1.- Media de peso del recién nacido +/- 2 errores estándar por grupos	158
GRAFICA 2.- Media de las semanas de gestación +/- 2 errores estándar por Grupos	162

GRAFICA 3.- Media del peso para las medias de la edad gestacional en cada grupo estudiado	164
GRAFICA 4.- Media de la edad materna +/- 2 errores estándar por grupos	168
GRAFICA 5.- Media de la edad paterna +/- 2 errores estándar por grupos	171
GRAFICA 6.- Diferencia entre edad paterna y edad materna +/- 2 errores estándar por grupos	174
GRAFICA 7.- Media del numero de embarazos +/- 2 errores estándar por grupos	178
GRAFICA 8.- Porcentaje de madres primíparas distribuidas en distintos estratos de edad Materna	179
GRAFICA 9.- Porcentaje de madres múltíparas distribuidas en distintos estratos de edad Materna	180
GRAFICA 10.- Media de edad menarca +/- 2 errores estándar por grupos	183
GRAFICA 11.- Media del peso de la placenta +/- 2 errores estándar por Grupos	187
GRAFICA 12.- Porcentaje de casos con defectos en las distintas áreas	196
GRAFICA 13.- Porcentaje de áreas afectadas en los casos incluidos en los distintos grupos	224
GRAFICA 14.- Número y frecuencia de casos en los que aparece implicado un determinado cromosoma	230

1.- INTRODUCCION

1.- INTRODUCCION

La citogenética humana es la rama de la Biología que se ocupa del estudio cromosómico en condiciones normales y patológicas de la especie humana. Dedicada al estudio de la estructura de los cromosomas humanos, sus anomalías y su herencia, ha ido adquiriendo gran importancia y complejidad desde su aparición hasta nuestros días, sobre todo en los últimos 40 años. Con éste desarrollo, la Citogenética se ha integrado en distintas especialidades biomédicas, constituyendo hoy en día un soporte imprescindible para muchas de ellas, tales como la Genética clínica, Pediatría, Obstetrícia, etc.

Las leyes básicas de la herencia fueron descubiertas por Gregor Mendel. Su publicación (1866) no fue debidamente valorada hasta que fueron redescubiertas en 1900 por De Vries, Correns y Tschermak. Hasta entonces, el hecho de que el núcleo celular contenía los elementos de la herencia fué comprendido alrededor del año 1885. La cromatina y las estructuras no cromatínicas se describieron a comienzo de los años 1880. El anatomista alemán G. Waldyer introdujo el término **cromosoma** en 1888 (Dunn, 1965). Sin embargo, el conocimiento de los cromosomas humanos seguía siendo muy limitado.

En 1902-1903 Boveri y Sutton publican la Teoría Cromosómica de la Herencia, y el número correcto de cromosomas en la especie humana es establecido por Tjio y Levan en 1956, quienes descubrieron que el número habitual es de 46 y no de 48 como se creía previamente. Gracias al uso de materiales especiales tales como la tinción de Feulgen, el cromosoma pudo ser estudiado y se comprobó que estaba dividido en dos cromátides idénticas adheridas al centrómero.

Sería exhaustivo enumerar todos y cada uno de los acontecimientos que han contribuido de una u otra forma, a lo largo de los años, al desarrollo de la Citogenética Humana. Por ello, y sin olvidar que fué en 1902-1903 cuando Boveri y Sutton publican la Teoría Cromosómica de la Herencia, en el apartado dedicado a los antecedentes históricos, tomamos como punto de partida el año 1956, momento en el que Tjio y Levan determinan el número exacto de cromosomas de la especie humana.

A partir de ese momento, para la exposición de ésta memoria, se han seleccionado de manera ordenada en el tiempo, una serie de acontecimientos de gran trascendencia que han desembocado en los grandes avances citogenéticos con los que hoy contamos.

Para empezar a desarrollar el tema que nos ocupa, haremos un repaso de los aspectos esenciales de la morfología cromosómica, para así tener una base de los términos que vamos a utilizar. Incluiremos en éste punto, los distintos tipos de anomalías cromosómicas con los que podemos encontrarnos.

A continuación, con objeto de entender mejor la importancia de las cromosopatías en la especie humana, hemos incluido un apartado referente a epidemiología citogenética, que trata fundamentalmente de la frecuencia de las anomalías cromosómicas en distintos grupos de estudio, tales como gametos y abortos y las características de los afectados.

Además, revisaremos las causas, y los factores que se han relacionado en algún momento con la aparición de anomalías cromosómicas, especialmente con aquellas objeto de nuestro estudio.

Como base fundamental de éste trabajo, nos centraremos en el estudio de las anomalías cromosómicas que conllevan un exceso de material genético, una vez excluidas las trisomías 13, 18 y 21, por haber sido ampliamente estudiadas en trabajos anteriores.

1.1.- BREVE RESUMEN DE LOS ANTECEDENTES HISTORICOS.

Podemos considerar el inicio de la Citogenética Humana en 1956, cuando se determina el número exacto de cromosomas de la especie humana. Durante mucho tiempo se había creído que el número de cromosomas que constituía la dotación cromosómica humana, era de 48, y fue en 1956, cuando Tjio y Levan (1956) descubrieron que esa dotación cromosómica consistía en realidad en 46 cromosomas. Para ello, utilizaron nuevas técnicas, que incluían el uso de la **colchicina** y la aplicación del **choque hipotónico** en fibroblastos de pulmón de cuatro fetos humanos. Este hallazgo, fue ratificado por Ford y Hamerton en el mismo año.

La técnica adquirió gran difusión y comenzó a aplicarse a niños con diferentes patologías; fue así, como Lejeune y cols, en 1959, estudiaron citogenéticamente a un grupo de niños deficientes que compartían el fenotipo de la entonces denominada "Idiicia mongoloide" (fenotipo originalmente descrito por John Langdon Down en 1866), encontrando que todos ellos tenían tres cromosomas 21. Se consideró así que la presencia de éste cromosoma extra era la causa de dicha deficiencia, que recibió el nombre de Síndrome de Down o Trisomía 21 y sirvió para constatar que determinados defectos y cuadros clínicos podían tener una base cromosómica.

Los resultados del trabajo de Lejeune y cols, sirvieron de incentivo para la investigación citogenética de otras patologías observables en el momento del nacimiento. Fue así como Jacobs y Strong en 1959, al estudiar a un grupo de varones con un fenotipo similar al descrito por Klinefelter varios años antes, encontraron en el análisis citogenético de todos ellos la existencia de un

cromosoma extra de gran tamaño, y que identificaron como un cromosoma X. A partir de este momento, el Síndrome de Klinefelter se produce por la presencia de un cromosoma X extra.

También en el mismo año (1959), Ford y cols. estudiaron citogenéticamente a un grupo de individuos que tenían el fenotipo del Síndrome de Turner (descrito por Henry Turner en 1939) y encontraron que sus cariotipos se caracterizan por tener 45 cromosomas, concluyendo que el "Síndrome de Turner" se debe a la presencia de un sólo cromosoma X en la pareja de cromosomas sexuales.

Un año más tarde, en 1960, Moorhead y cols., modifican la técnica citogenética introduciendo el uso de la **fitohemaglutinina** que estimula la división celular de linfocitos de sangre periférica, con lo que aumenta el número de células en las que se podían estudiar los cromosomas y, consecuentemente, la eficacia de la técnica. Con este sistema, Patau y Edwards, en 1960 definen la "trisomía 13" y la "trisomía 18" respectivamente, siendo éstas las más frecuentes, después de la trisomía 21.

Ante los muchos avances que estaban ocurriendo, era necesario llegar a algún tipo de consenso entre los distintos grupos investigadores, con respecto a la nomenclatura cromosómica. Este fue el objetivo primordial de la Conferencia celebrada en Denver en 1960 (Denver Study Group, 1960), donde se llegó al primer consenso sobre el modo de clasificar a los cromosomas, haciéndolo en función de su tamaño, y de la localización de su centrómero, quedando así clasificados en siete grupos denominados de la A a la G.

En la Tabla 1, vemos cuales son los cromosomas que se incluyen en cada uno de éstos grupos.

TABLA 1

Clasificación cromosómica por tamaño y localización del centrómero

GRUPO	PARES DE CROMOSOMAS
A	1,2 y 3.
B	4 y 5.
C	6 al 12.
D	13,14 y 15.
E	16,17 y 18.
F	19 y 20.
G	21 y 22.
Cromosomas sexuales	X e Y.

Los 46 cromosomas de una célula somática humana normal, se distribuyen en 23 pares de homólogos (célula diploide, con $2n$ cromosomas) que a su vez, se agrupan en:

- 22 pares de cromosomas autosómicos.
- 1 par de cromosomas sexuales. XY para varones y XX para hembras.

Por otro lado, los gametos que son células con n cromosomas van a tener 23 cromosomas correspondientes a uno de cada par.

La distribución sistemática de los cromosomas de una única célula se denominó **cariotipo**.

En 1961 se describieron otras anomalías que afectan a los cromosomas sexuales. Así, Sandberg (1961), define el cuadro clínico del primer caso con cariotipo 47,XYY. También este año, Carr y cols., definen los dos primeros casos con un cariotipo 48,XXXX. Dos años más tarde, en 1963, Kesaree encuentra un caso con una clínica similar, pero con un cariotipo de 49,XXXXX.

Ya en 1963, Lejeune y cols., hicieron la primera descripción de una anomalía cromosómica estructural, se trata de la pérdida de la porción terminal del brazo

corto del cromosoma 5, y la denominan "Síndrome de Cri du chat" o "síndrome del maullido del gato", porque los niños afectados presentan un llanto parecido al maullido de un gato.

En 1965 Schachenmann y col., describieron un caso con un pequeño cromosoma extra, de origen desconocido, considerado como marcador. Aparecen más pacientes con el mismo marcador extra y con rasgos comunes. A todos ellos se les cataloga como "Síndrome de Cat-eye", por el aspecto característico de los ojos, aún sin haber definido el origen del cromosoma marcador. Años más tarde, en 1981, Schinzel lo define como derivado de uno o dos cromosomas 22 (consistente en un isocromosoma 22), existiendo así un mismo segmento cuadruplicado de dicho cromosoma 22.

Con la aparición en 1970, de las técnicas de bandeado cromosómico que confieren a los cromosomas de cada par el mismo patrón de bandas, se pudo identificar no sólo las parejas sino que además se podían definir anomalías cada vez más pequeñas, como ocurrió con la trisomía 9p y la 4p (Rethoré y Wilson, 1970, respectivamente).

A partir de ese momento, son numerosísimos los trabajos publicados en los que se definen casos de duplicaciones y deleciones de pequeños fragmentos de cromosomas que antes no se podían identificar, y que ahora quedan perfectamente definidos (Van den Berghe H. y cols. 1973; Coco R. 1977; Karsh R.B. y cols. 1975; Nielsen y cols. 1976; Fryns J.P. 1977; Cousineau A.J. y cols. 1981; etc.), por lo que sería prolijo su enumeración.

1.2.- TERMINOLOGIA CROMOSOMICA.

Los cromosomas tienen una estructura característica, a base de ADN y proteínas, que resulta de la condensación del material nuclear o cromatina de las células que entran en división; de modo que mientras la célula no está en división la cromatina presenta una apariencia relativamente homogénea. Los cromosomas, al condensarse para la división celular, presentan una **constricción primaria o**

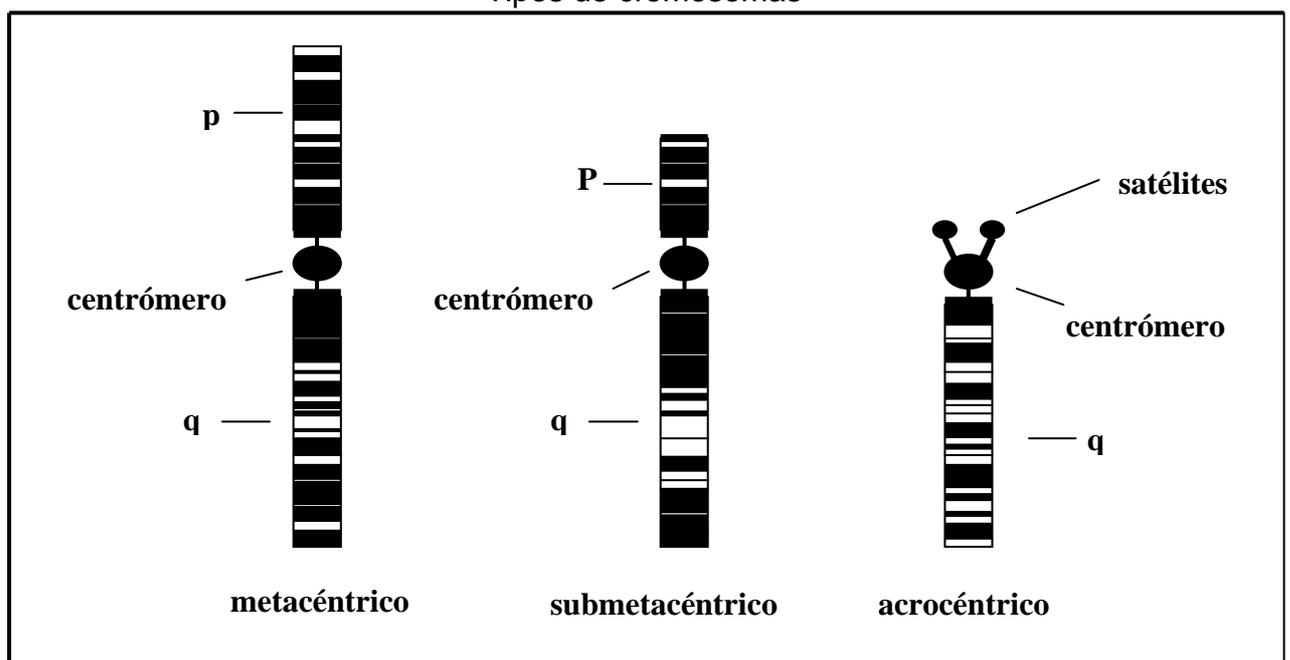
centrómero, que le confiere una morfología típica que sirve así para su distinción, ya que lo separa longitudinalmente en dos partes o brazos: **brazo corto** (que se denomina "p"), y **brazo largo** (que se denomina "q").

En función de la localización del centrómero, y como podemos observar en la figura 1, se reconocen distintos tipos de cromosomas por la longitud de los brazos que quedan a ambos lados del centrómero, que se denominan:

- **Cromosomas metacéntricos:** el centrómero está en posición central. Esta posición produce brazos iguales en longitud, a ambos lados del centrómero.
- **Cromosomas submetacéntricos:** el centrómero está desplazado con respecto al centro, lo que produce brazos cortos y largos.
- **Cromosomas acrocéntricos:** el centrómero está próximo a un extremo (telómero). Los cromosomas acrocéntricos presentan sólo brazos "q" ya que prácticamente no tienen brazos cortos. Poseen unas pequeñas masas de cromatina unidas a sus brazos cortos por las **constricciones secundarias** (a modo de tallos) que se denominan **satélites**. Estos tienen un contenido genético codificante del ADN ribosómico, que en el nucleolo intervendrá en la síntesis de ribosomas.

Figura 1

Tipos de cromosomas



1.3.- TECNICAS DE BANDEO CROMOSOMICO.

Desde el inicio de la Citogenética, en 1956, hasta 1970, el estudio de los cromosomas se hacía gracias a sustancias que los teñían de un modo uniforme. En la Figura 2, mostramos una metafase en la que los cromosomas han sido tratados con Giemsa, según la técnica clásica, que confiere a los cromosomas una tinción uniforme, de modo que no presentan ningún patrón de bandas.

Fue en 1970 cuando Casperson y cols., aparecen como los pioneros en aplicar a los cromosomas humanos una técnica ya utilizada en células vegetales, que consistía en usar la Mostaza de Quinacrina, que teñía a los cromosomas con un patrón de bandas claras y oscuras (Bandas Q), produciendo un patrón de bandas fluorescente y cuya disposición era idéntica en los dos cromosomas del mismo par. La aparición de esta técnica de bandas Q, supuso un avance en la posibilidad de visualización más fina de las anomalías cromosómicas, ya que permitía detectar si esas bandas claras y oscuras estaban o no en número y posición correctas.

Se continuó con la búsqueda de nuevas técnicas de tinción, y en 1971, Dutrillaux y Lejeune, presentaron las Bandas R (bandas reverse), cuyo patrón de bandas era invertido con respecto al de las bandas Q y se obtenían gracias a un pretratamiento con calor y tinción con Giemsa. Simultáneamente, Arrighi y Hsu, en 1971 presentan las Bandas C, correspondiente a la heterocromatina centromérica. Estas se obtenían en los cromosomas tras ciertos tratamientos que desnaturalizan el ADN, seguidos de tinción con Giemsa, con lo cual se obtenía una intensa coloración en la región centromérica. Esta tinción se debe a la existencia de un ADN satélite en esa región, que está compuesta por secuencias de nucleótidos muy repetitivos y que se renaturalizan rápidamente. También se colorean las constricciones secundarias de los cromosomas 1, 9, y 16 y el segmento distal del cromosoma Y. Con este método se demostró que existen "polimorfismos" en los cromosomas humanos, es decir que el tamaño de las bandas C puede variar de un individuo a otro, lo que está relacionado con una cantidad variable de ADN satélite. En la Figura 3, mostramos una metafase de cromosomas teñidos con bandas C.

De nuevo, en 1971, y ante el importante desarrollo de técnicas de tinción con bandas, se volvió a celebrar otra Conferencia, ahora en París, donde se revisaron todos los avances citogenéticos que habían ocurrido hasta el momento y se elaboró un documento donde aparecía la designación individual de todos los cromosomas y su división en áreas denominadas Bandas o Regiones, para así facilitar la especificación de las anomalías que modificasen la estructura cromosómica.

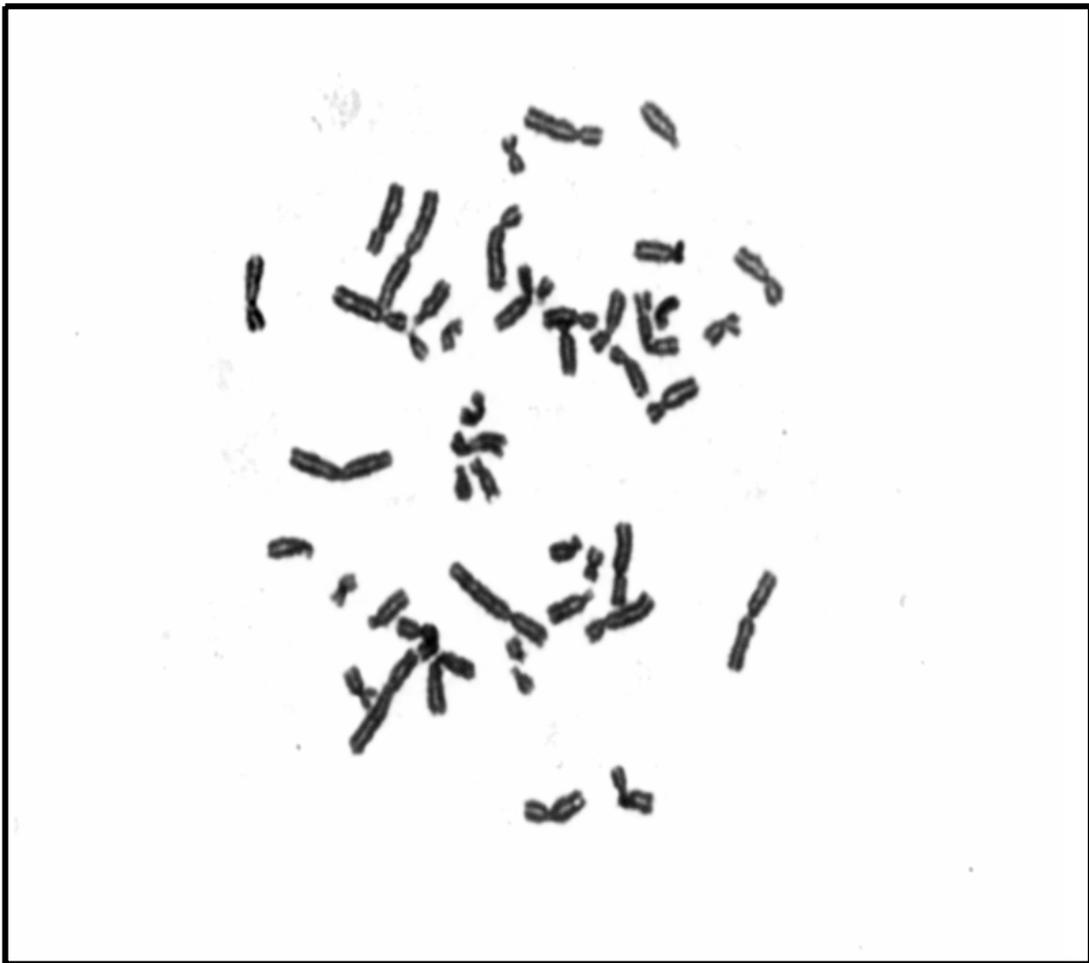


FIGURA 2.- Cromosomas teñidos con Giemsa.

Sin embargo, el desarrollo de nuevas técnicas continúa y en 1973, McKay, presenta una nueva técnica basada en la digestión de los cromosomas con Tripsina (enzima proteolítica) y posterior tinción con Giemsa, que confiere a los cromosomas un patrón de bandas, las Bandas G, similar al patrón de bandas Q e invertidas con respecto al patrón de bandas R. En la Figura 4, mostramos una foto de cromosomas con bandas G. Esta técnica permite distinguir unas 550 bandas en los 46 cromosomas de un cariotipo.

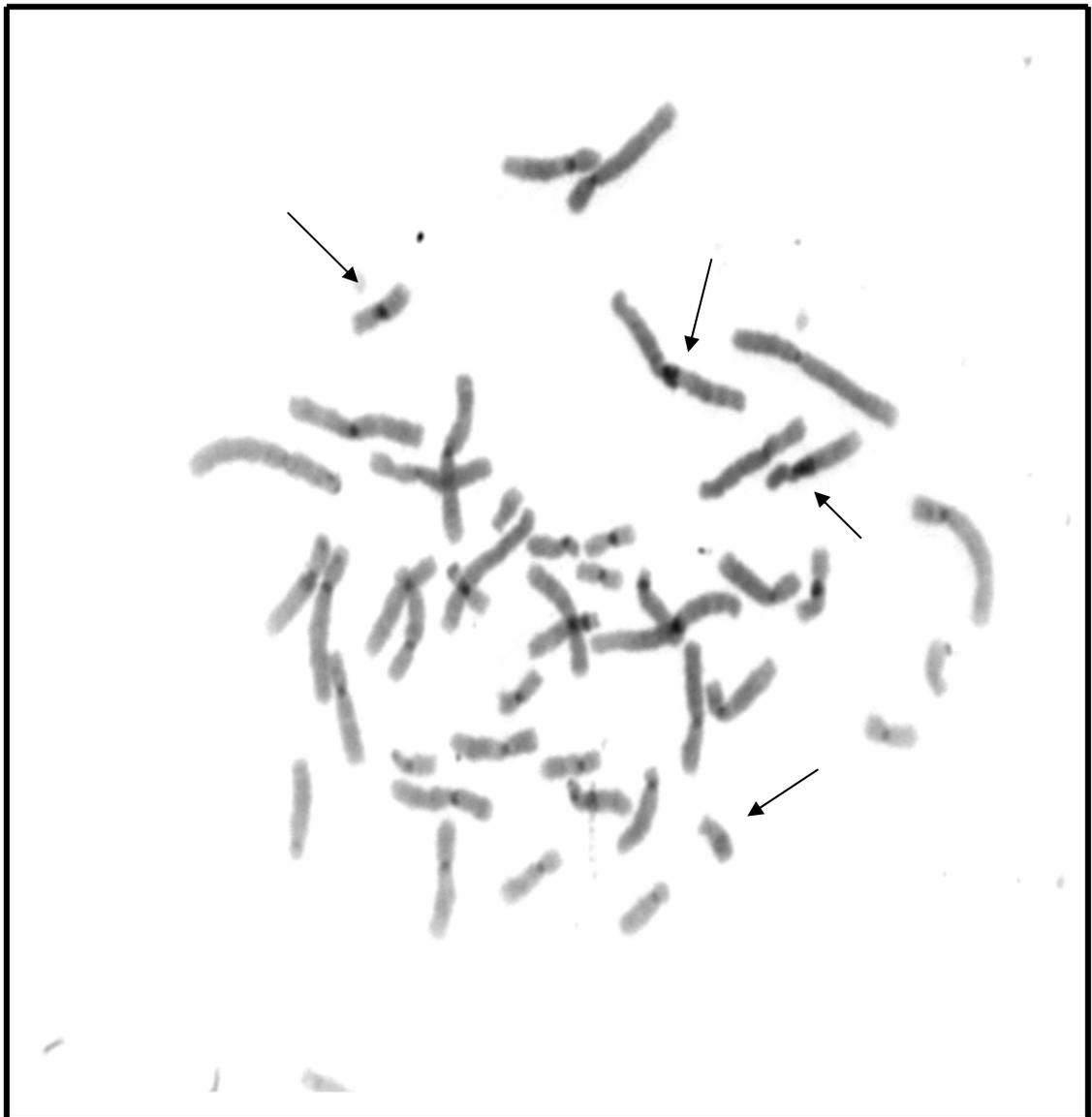


FIGURA 3.- Cromosomas teñidos con bandas C (Región centromérica y constricciones secundarias de los cromosomas 1,9 y 16 y el segmento distal del cromosoma Y.

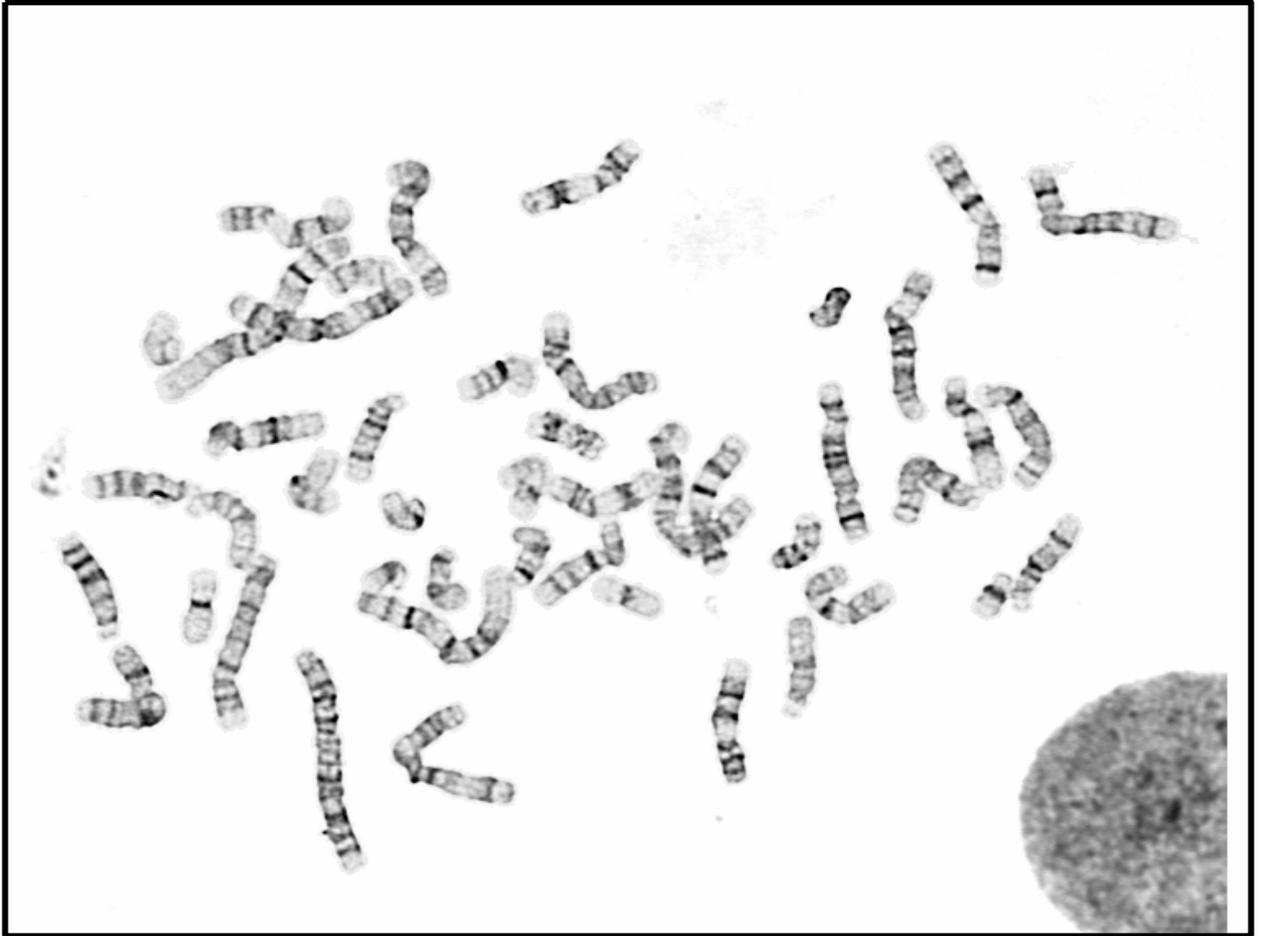


FIGURA 4.- Cromosomas teñidos con bandas G.

También en 1973, Matsui y Sasaki, para visualizar las regiones organizadoras nucleolares de los cromosomas acrocéntricos, desarrollan una técnica que requiere Nitrato de Plata mediante la cual se obtienen las Bandas Ag-NOR, representadas en la Figura 5.

En la Tabla 2 presentamos el resumen de las distintas técnicas de bandeado cromosómico que hoy se aplican en el estudio cromosómico.

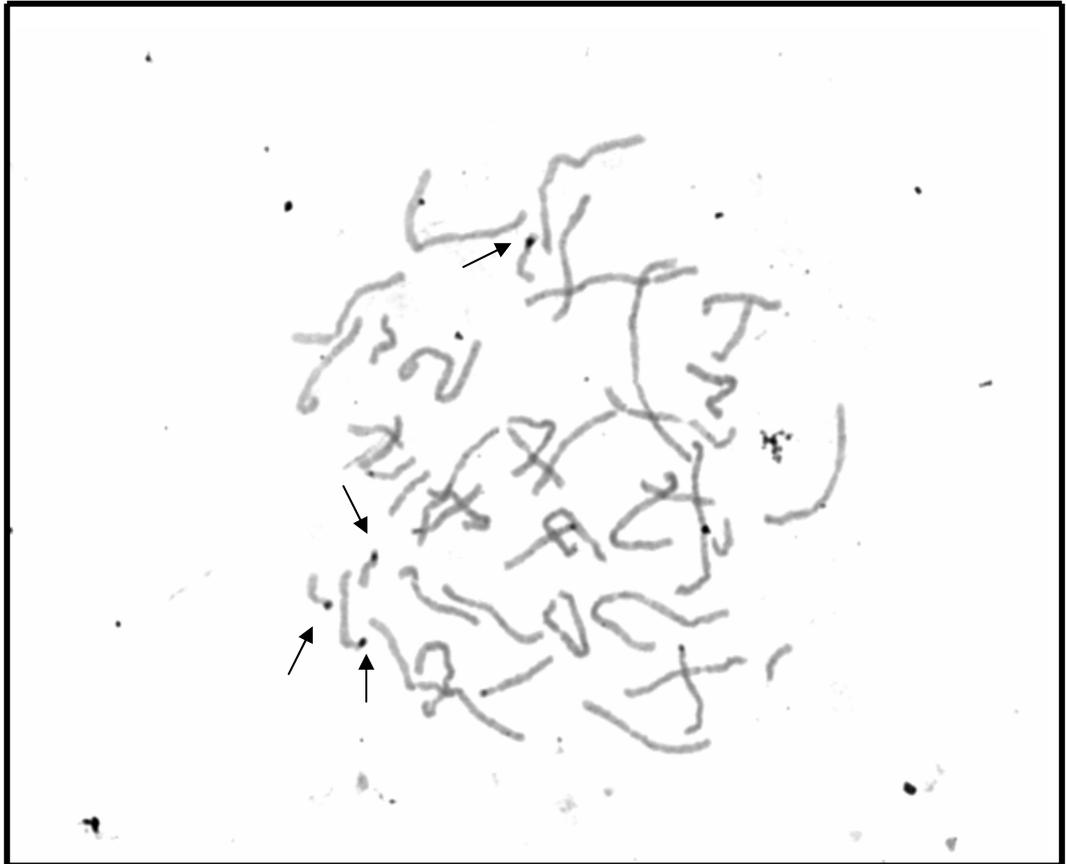


FIGURA 5.- Cromosomas teñidos con bandas Ag-Nor (regiones organizadoras nucleolares de los cromosomas acrocéntricos).

TABLA 2

Técnicas de bandeo cromosómico.

Técnica	Autor(es), año.
Bandas Q	Casperson y cols, 1970.
Bandas R	Dutrillaux y Lejeune, 1971.
Bandas C	Arrighi y Hsu, 1971.
Bandas G	Mckay, 1973.
Bandas Ag-NOR	Matsui y Sasaki, 1973.

Desde la consecución de los primeros cariotipos bandeados, a comienzos de la década de los 70, la obtención de cromosomas cada vez menos condensados, es decir más largos y con mayor número de bandas, ha sido un auténtico reto. Cuanto más alargados se consigan los cromosomas, mejor será la visualización de pequeñas anomalías estructurales, ya que cada banda observada en cromosomas más condensados, se muestra que está formada por subbandas claras y oscuras .

Yunis en 1976, desarrolló un método que permitía la obtención de cromosomas largos, por estar en profase o prometafase, reduciendo el tiempo de exposición de las células a la colchicina. Esta y otras técnicas de alta resolución emplean diversos productos para obtener el máximo número de mitosis. En el método descrito por Yunis (1976), el producto utilizado era el metotrexato. Posteriormente Misawa y cols. (1986), utilizan el bromuro de etidio como agente intercalador del DNA en la técnica para la obtención de cromosomas prometafásicos. En la Figura 6, se muestran cromosomas de alta resolución (850 bandas), utilizando ésta última técnica.

Recientemente, Mascarello y Hubbard, (1991) han publicado una nueva variante en la que se emplea la actinomicina D para la sincronización de los cultivos celulares, con la que también se obtienen estos cromosomas de alta resolución.

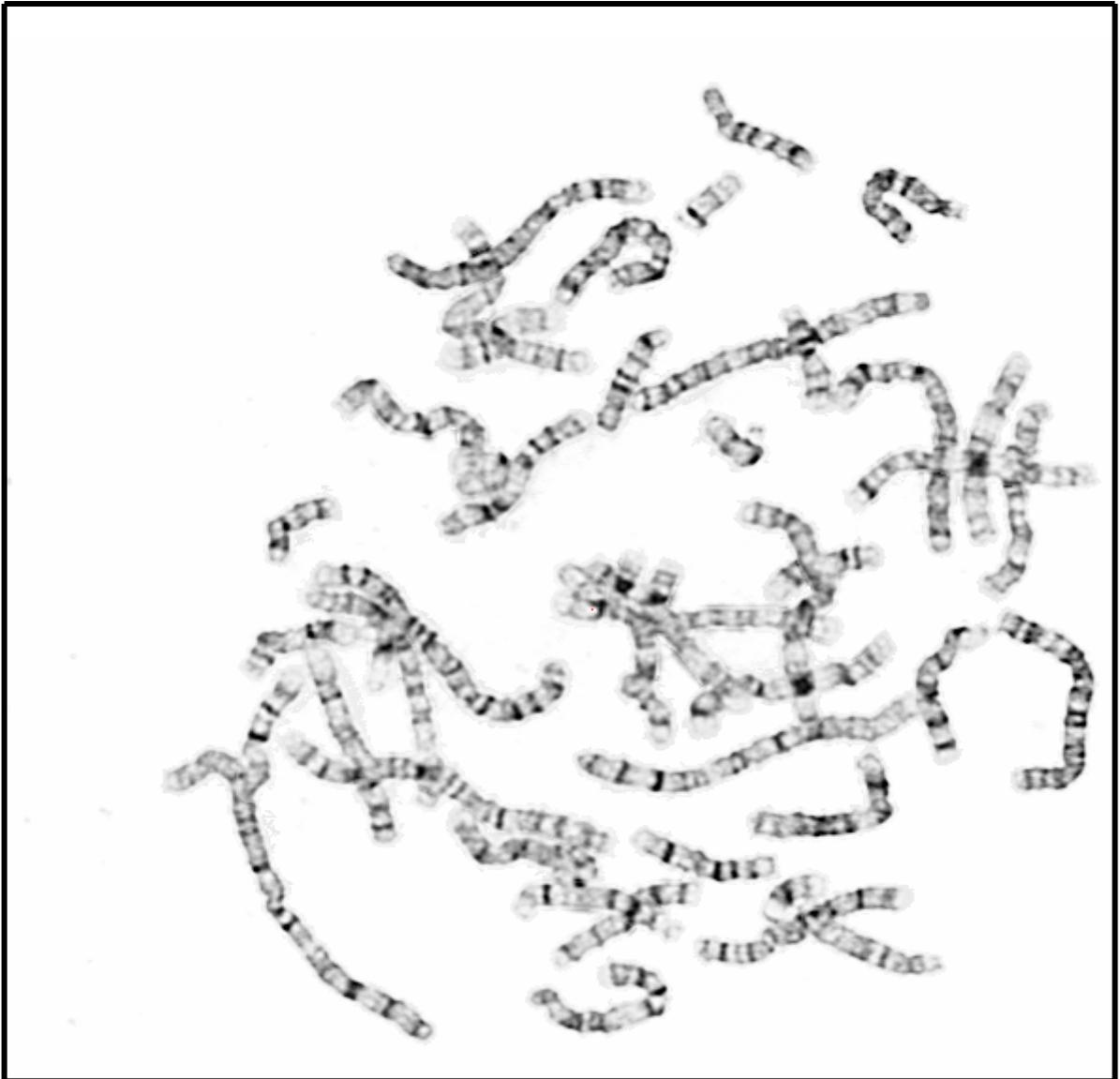


FIGURA 6.- Cromosomas de alta resolución (850 bandas).

1.4.- ACTUALIZACION DE LA TERMINOLOGIA CROMOSOMICA.

Debido al continuo aporte de los datos provenientes de la utilización de las nuevas técnicas utilizadas por diferentes grupos de investigación, en 1977 se elaboró el Sistema Internacional para la Nomenclatura en la Citogenética Humana (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. ISCN). Se trataba de elaborar un documento para unificar las conclusiones obtenidas en las Conferencias celebradas anteriormente (Chicago y Londres), con el fin de que todos los investigadores utilizaran el mismo lenguaje genético. Se propusieron así, una serie de símbolos para designar los distintos términos cromosómicos y hacer una definición cada vez más correcta de los cariotipos. Un resumen de esta nomenclatura se presenta en la Tabla 3.

El ISCN se edita periódicamente y está sometido a una constante revisión por parte de un comité permanente de expertos, que se encarga de la puesta al día e introducción de posibles cambios. Un ejemplo de la evolución de los términos de la nomenclatura cromosómica, lo podemos ver al comparar la Tabla 3, que nos muestra los símbolos de la nomenclatura cromosómica más utilizados en 1986, con la Tabla 4, que nos muestra la lista de los símbolos utilizados por el ISCN en 1995. Dada la complejidad de los mismos, hemos excluido aquellos que no vamos a utilizar en éste trabajo.

Tabla 3
 Símbolos de la nomenclatura cromosómica.
 (Tomado de Thompson y Thompson, 1986).

A-G	Grupos cromosómicos.
1-22	Número de los autosomas.
X,Y	Cromosomas sexuales.
Del	Delección.
Der	Derivado de un cromosoma.
Dic	Cromosoma dicéntrico.
Dup	Duplicación. - dir: directa. - inv: invertida.
I	Isocromosoma.
ins	Inserción. - dir: directa. - inv: inversa.
inv	Inversión.
mar	Marcador cromosómico.
p	Brazo corto del cromosoma.
q	Brazo largo del cromosoma.
r	Cromosoma en anillo.
s	Satélites.
t	Traslocación..

TABLA 4

Símbolos utilizados por el ISCN: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. 1995.

Ace	Fragmento acéntrico.
Add	Material desconocido de origen desconocido.
->	De punto a punto.
[]	Número de células.
Cen	Centrómero.
Chr	Cromosoma.
Cht	Cromátida.
:	Rotura en.
::	Rotura y reunión.
,	Separa número de cromosóma, cromosomas sexuales y anomalías cromosómicas.
.	Referido a subbandas.
de novo	Anomalía cromosómica que no ha sido heredada.
Dir	Directo.
Dis	Distal.
Fra	Sitio frágil.
H	Heterocromatina.
Idic	Cromosoma isodicéntrico.
Inc	Cariotipo incompleto.
Mat	Origen materno.
Min	Mínimo fragmento acéntrico.
-	Pérdida.
Mos	Mosaico.
()	Rodea al cromosoma con anomalía estructural.
Pat	Origen paterno.
+	Ganancia.
Prx	Proximal.
Psu	Pseudo-
?	Dudosa identificación cromosómica.
Rec	Cromosoma recombinante.
Sce	Intercambio de cromátidas hermanas.
Sct	Constricción secundaria.
;	Separa cromosomas alterados y puntos de rotura en reordenamientos estructurales que implican más de un cromosoma.
Tan	Tandem.
Tas	Asociación telomérica.
Tel	Telómero.
Ter	Terminal.

1.5.- NUEVAS TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA Y CITOGENÉTICA MOLECULAR.

En los últimos años la citogenética ha evolucionado mucho de modo que ha permitido aumentar el nivel de resolución (aumentando el nivel de bandas) de los cromosomas con los que trabajamos en el laboratorio. Actualmente se trabaja con cromosomas de alrededor de 850 bandas, lo que nos va a permitir detectar alteraciones cromosómicas de alrededor de 5 megabases, que hoy son visibles al microscopio y hace unos años hubieran pasado totalmente desapercibidas (Fig. 7). Este tipo de alteraciones cromosómicas crípticas sólo son visibles con un cariotipo de alta resolución, por lo que un cariotipo estudiado hace unos años e informado como **normal** con el nivel de resolución de entonces, hoy podría ser **anómalo**. No obstante, a pesar de que hoy trabajamos con cromosomas de alta resolución, los métodos citogenéticos revelan información acerca de la estructura general del cariotipo y de los reordenamientos cromosómicos, pero son de difícil interpretación a la hora de valorar puntos de rotura exactos.

No fue hasta los años 80, cuando aparecen los primeros resultados de la aplicación de técnicas de Biología Molecular sobre el ADN. Esto permitió aumentar la capacidad para identificar puntos de rotura y anomalías estructurales microscópicas de los cromosomas.

A partir de 1980, comienzan a perfeccionarse las técnicas de Biología Molecular, tales como la **Polimerasa Chain Reaction** (PCR: Reacción en Cadena con Polimerasa) y la **Fluorescence In Situ Hibridization** (FISH: Hibridación In Situ Fluorescente).

La técnica de PCR, se utiliza para conseguir grandes cantidades de ADN, bien de un sólo fragmento, o de un gen concreto (previamente clonado), mediante ciclos sucesivos de síntesis de ADN. Una vez obtenida la cantidad suficiente de ADN, éste puede ser observado directamente mediante fluorescencia ultravioleta, después de teñirlo con bromuro de etidio (Boehringer, 1992). Inicialmente presentó una serie de desventajas a la hora de su aplicación por necesitar

condiciones muy determinadas y complejas. Sin embargo, con el desarrollo y perfeccionamiento del instrumental requerido han sido superadas, obteniéndose un amplio abanico de aplicaciones tanto en genética básica como en genética clínica.

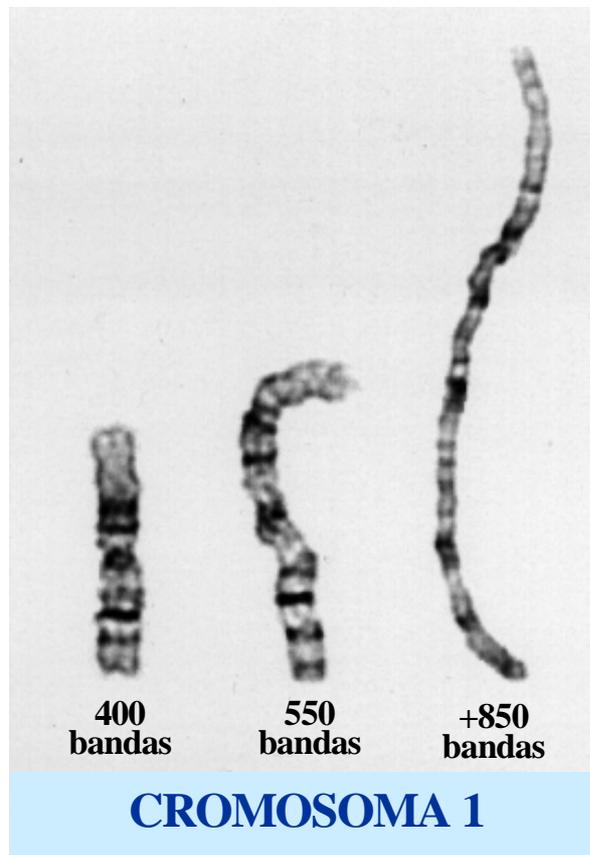


FIGURA 7.- Cromosoma 1 con distintos niveles de resolución

Una ventaja de la PCR, es que el ADN, puede ser procedente de muy diversas fuentes tales como: sangre, raspado bucal, material patológico de archivo y cantidades tan pequeñas como una "única célula" (Boehringer, 1992). Del mismo modo, otra técnica de Biología molecular, es el **Souther-blotting** (llamada así por su creador Edward Southern), técnica de transferencia de fragmentos de ADN desde gel de agarosa a un filtro en el que pueden hibridarse con un ADN complementario. También, la técnica de **Norther-blot**, similar a la anterior pero utilizando fragmentos de ARN.

La técnica de hibridación in situ fluorescente, (**FISH**) es una técnica relativamente simple, cuyo uso esta cada vez más difundido en todos los laboratorios. Es una técnica que exige escasa inversión en infraestructura, aunque es imprescindible disponer de las sondas específicas para los genes que se desean estudiar. Consiste en la aplicación de técnicas de hibridación para ADN, sobre células en metafase o interfase, ya sea en extendidos citológicos o en secciones de tejido, lo que permite reconocer individualmente los cromosomas y detectar anomalías citogenéticas. Suelen utilizarse sondas marcadas con fluorocromos y requiere la observación directa con microscopios de fluorescencia. Hoy en día, algunas de sus aplicaciones han sido sustituidas por la mayor especificidad de la PCR, pero no obstante, esta técnica de FISH, ha revolucionado el funcionamiento habitual de todos los laboratorios de citogenética, ya que nos permite en unos casos "**confirmar**" una alteración que sospechábamos con las técnicas convencionales (generalmente de alta resolución), y en otros casos "**diagnosticar**", gracias sobre todo a la aplicación de sondas puntuales de regiones específicas.

Estas nuevas técnicas son más rápidas, precisas y eficaces, y permiten estudiar anomalías aún más finas que las que se podían definir hasta ahora. Por ello, hoy se defiende el uso conjunto de técnicas citogenéticas de alta resolución y moleculares para la mejor interpretación de los resultados en pacientes con anomalías cromosómicas, marcadores o con reordenamientos cromosómicos complejos (Kuznetzova T. 1995).

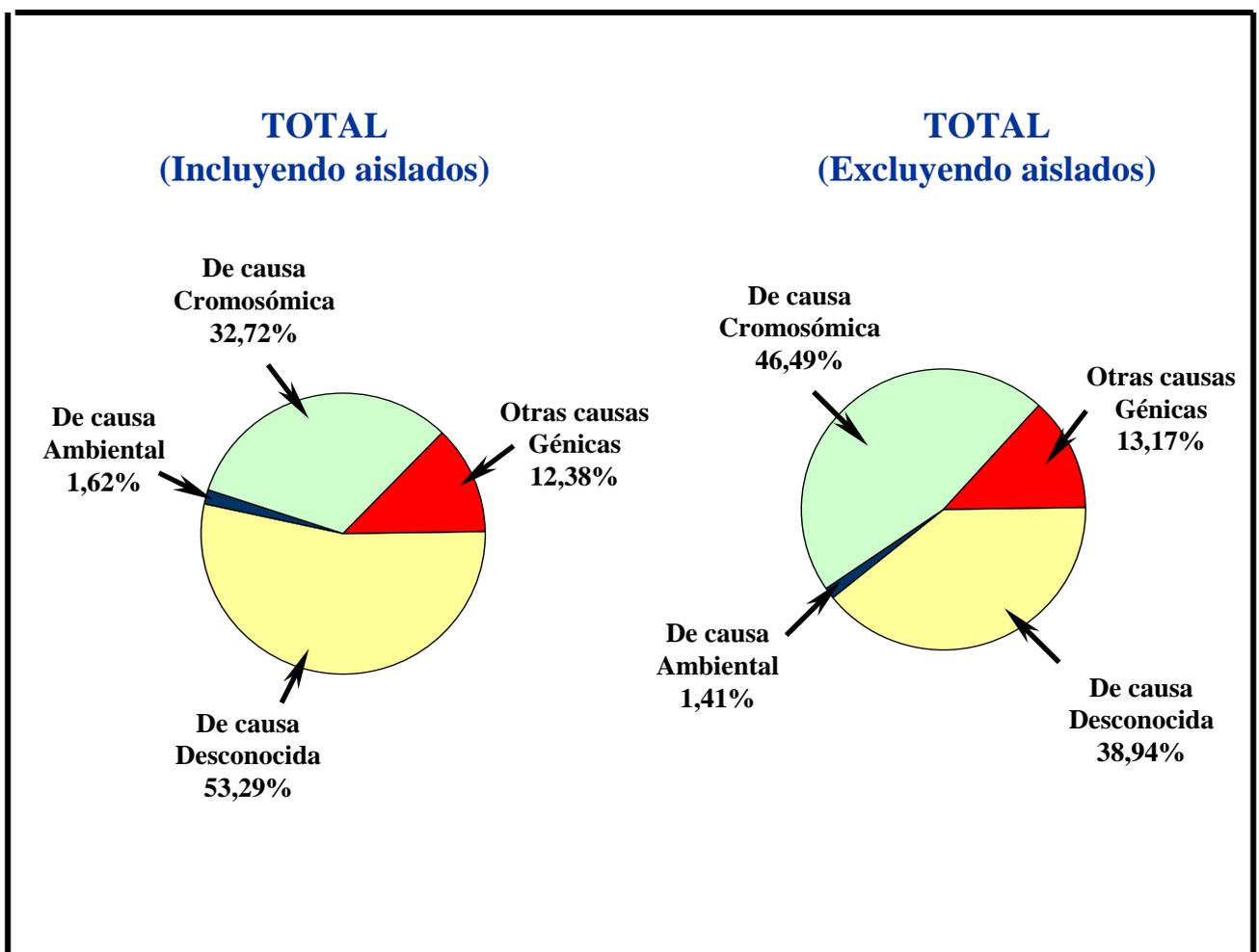
Recientemente, la aplicación de estas técnicas de FISH, ha puesto de manifiesto una posible asociación entre anomalías cromosómicas teloméricas crípticas y rasgos clínicos como la dismorfia facial y/o distintos grados de retraso mental. De hecho Knight y cols. (1999) encontraron diversas alteraciones crípticas teloméricas en el 23% de los niños estudiados por presentar retraso mental moderado o severo, que tenían un cariotipo anterior normal. Por otro lado Ballif y cols. (2000), reducen este porcentaje de individuos portadores de anomalías cromosómicas teloméricas crípticas, a un 2,6%. No obstante, Shaffer (1999) estudiando este tipo de anomalías y utilizando estas técnicas de FISH, ha encontrado algunos polimorfismos cromosómicos que supuestamente no tendrían ninguna repercusión en el fenotipo.

Todo esto nos lleva a la conclusión de que hoy día, con la utilización conjunta de los procedimientos de alta resolución cromosómica y de los métodos de la Biología molecular, se amplía sustancialmente las expectativas citogenéticas para los próximos años, ya que suponen un incremento de la capacidad para la detección de anomalías cromosómicas cada vez más finas, en las que pueden simplemente estar implicados unos pocos genes, e incluso un sólo gen (Emery y cols. 1992). De hecho en nuestro grupo, se están encontrando anomalías cromosómicas cada vez más finas que permiten dar un diagnóstico definitivo a un paciente que hasta ahora no tenía diagnóstico, a pesar de tener un cariotipo normal, informado hace algunos años. Así en el periodo comprendido entre 1981 y 2000, del total de niños malformados a los que hicimos el cariotipo, en un 32,72% se identificó que existía una anomalía cromosómica. No obstante, dado que los niños con anomalías cromosómicas suelen ser polimalformados, excluyendo los niños que presentaron malformaciones aisladas, el porcentaje en los que se detectaron anomalías cromosómicas, es del 46,49% (Figura 8).

Figura 8

**DISTRIBUCIÓN ETIOLÓGICA DE NIÑOS MALFORMADOS
CON CARIOTIPO IDENTIFICADOS EN EL ECEMC**

(Período: 1981/2000)



1.6.- ANOMALIAS CROMOSOMICAS.

En los seres humanos, por su reproducción sexual, las células somáticas son diploides (con $2n$ cromosomas), mientras que los gametos son haploides (con n cromosomas). En los procesos de división celular tanto somática como para la formación de los gametos, pueden ocurrir accidentes espontáneos o inducidos que producen anomalías cromosómicas. La porción de material genético implicado en estas anomalías cromosómicas puede ser muy variable y puede suponer tanto la ganancia como la pérdida de una pequeña porción de cromosoma, de uno o varios cromosomas completos, ó la ganancia de dotaciones cromosómicas completas como es el caso de las poliploidías. Por consiguiente, las anomalías van a ser numéricas ó estructurales, y pueden involucrar tanto a los autosomas, como a los cromosomas sexuales.

1.6.1.- Anomalías numéricas.

Se consideran anomalías numéricas de los cromosomas, aquellas que suponen una modificación del número normal de cromosomas. Cuando ésta modificación supone la pérdida o ganancia de alguno de los cromosomas, hablamos de **aneuploidías**, y cuando afecta a una dotación cromosómica completa, hablamos de **poliploidías**.

Ejemplos de aneuploidías:

- monosomía ($2n-1$): falta un cromosoma de cualquier par.
- nulisomía ($2n-2$): faltan los dos cromosomas del mismo par.
- doble monosomía ($2n-1-1$): faltan dos cromosomas de distinto par.
- trisomía ($2n+1$): existen tres cromosomas del mismo par.
- doble trisomía ($2n+1+1$): existen tres cromosomas en dos pares distintos.
- tetrasomía ($2n+2$): existen cuatro cromosomas del mismo par.

Ejemplos de poliploidías:

- triploidía ($3n$): tres dotaciones cromosómicas haploídes (69 cromosomas).
- tetraploidía ($4n$): cuatro dotaciones cromosómicas haploídes (92 cromosomas).

1.6.2.- Anomalías estructurales.

Son las anomalías que afectan a la estructura de los cromosomas. Estas se deben a roturas cromosómicas que van seguidas de una reconstrucción anormal. Estos procesos van a dar lugar a estructuras que pueden ser **balanceadas** (cuando ha existido reordenamiento, pero está presente todo el material cromosómico) o **desbalanceadas** (cuando existe un reordenamiento que supone la pérdida o la ganancia de material cromosómico). Las anomalías estructurales balanceadas, son: las inversiones y las traslocaciones. Las anomalías estructurales desbalanceadas, son: las deleciones, duplicaciones, inserciones, isocromosomas, cromosomas dicéntricos, cromosomas acéntricos y anillos.

En función del comportamiento de éstas anomalías durante la división celular, podemos distinguir las formas **estables**, (que se mantienen inalteradas durante la división celular) que son: deleciones, duplicaciones, inversiones, traslocaciones, inserciones e isocromosomas; y las formas **inestables** (que pueden sufrir cambios durante la división celular, produciéndose nuevos reordenamientos cromosómicos) que son: los cromosomas dicéntricos, acéntricos y anillos.

1.6.2.1.- Anomalías estructurales estables.

1.6.2.1.1.- deleciones.- pérdida de una porción de un cromosoma que puede ser terminal, producto de una sola rotura, o bien intersticial, producto de dos roturas. La parte delecionada, que no tiene centrómero (fragmento acéntrico), va a perderse en la siguiente división celular. El cromosoma estructuralmente anormal va a perder la información que existía en ese fragmento que se ha perdido. Es por tanto una anomalía desbalanceada.

1.6.2.1.2.- duplicaciones.- Consiste en la presencia de un segmento extra duplicado de un cromosoma. En función de la orientación que

mantenga el segmento extra, van a ser **directas** (cuando conservan la orientación original), o **invertidas** (cuando la orientación es opuesta a la original). Son anomalías desbalanceadas.

1.6.2.1.3.- inversiones.- suponen la rotura de un cromosoma por dos puntos, seguido de una reconstrucción con inversión de la sección del cromosoma entre los puntos de rotura. Si la inversión ocurre en uno sólo de los brazos del cromosoma, sin implicar al centrómero, hablamos de una inversión paracéntrica, mientras que si el centrómero queda implicado, hablamos de una inversión pericéntrica. Son anomalías balanceadas porque no ganan ni pierden material cromosómico. El individuo portador es en general fenotípicamente normal; no obstante si en los puntos de rotura se producen microdeleciones se producirá el desbalance y tendrá las correspondientes repercusiones fenotípicas. No obstante, el portador de una inversión producirá gametos desbalanceados.

1.6.2.1.4.- traslocaciones.- pueden ser de dos tipos, recíprocas o robertsonianas.

1.6.2.1.4.1.- Traslocaciones recíprocas.- consisten en el intercambio de bloques de cromatina entre dos cromosomas no homólogos; esto supone roturas en ambos cromosomas, y va a producir un reordenamiento anómalo. Al ser una anomalía balanceada, el portador de este tipo de traslocaciones no presenta ninguna manifestación fenotípica, pero es susceptible de generar gametos anómalos desbalanceados.

1.6.2.1.4.2.- Traslocaciones robertsonianas.- implican a dos cromosomas acrocéntricos que van a fusionarse por los centrómeros perdiendo la heterocromatina de sus brazos cortos. Son balanceadas, al igual que las traslocaciones recíprocas, por lo que no tienen repercusión fenotípica en los portadores, pero sí en la formación de sus gametos.

1.6.2.1.5.- inserciones.- constituyen un tipo de traslocación no recíproca, que supone tres roturas, con un fragmento de un cromosoma que se inserta en otro cromosoma no homólogo. Son desbalanceadas. Cuando este fragmento se inserta manteniendo su orientación original, hablamos de una inserción directa, mientras que si lo hace con una orientación opuesta hablamos de una inserción inversa.

1.6.2.1.6.- isocromosomas.- son cromosomas que se han formado durante la división celular; el centrómero de un cromosoma a veces se divide de forma incorrecta, de modo que en lugar de separarse las dos cromátidas lo hacen, por un lado los dos brazos cortos y por otro los dos brazos largos, dando lugar a cromosomas iguales en todos sus puntos (iso-cromosomas).

1.6.2.2.- Anomalías estructurales inestables.

1.6.2.2.1.- cromosomas dicéntricos.- son cromosomas en los que podemos encontrar dos centrómeros con una localización muy próxima, lo cual va a suponer la inactivación de uno de ellos, permitiendo así que la estructura dicéntrica supere la división celular y se transmita a las células hijas.

1.6.2.2.2.- cromosomas acéntricos.- son cromosomas o fragmentos cromosómicos en los que no existe centrómero, y por tanto van a perderse durante la división celular.

1.6.2.2.3.- anillos, son un tipo especial de deleción, en los que se producen dos roturas próximas a los telómeros con posterior unión de ambos extremos. Se forman así estructuras similares a anillos en las que se ha perdido parte de material telomérico. Si se mantiene el centrómero, éste anillo superará divisiones celulares aunque sufriendo todo tipo de reestructuraciones.

En la Tabla 5, mostramos la clasificación de las anomalías cromosómicas humanas.

TABLA 5
Tipos de anomalías cromosómicas humanas.

<p><u>Anomalías numéricas:</u></p> <p>1.- Aneuploidías: Monosomía, $(2n-1)$. Nulisomía, $(2n-2)$. Doble monosomía, $(2n-1-1)$. Trisomía, $(2n+1)$. Doble trisomía, $(2n+1+1)$. Tetrasomía, $(2n+2)$.</p> <p>2.- Poliploidías: Triploidía, $(3n)$. Tetraploidía, $(4n)$.</p> <p><u>Anomalías estructurales:</u></p> <p>1.- Estables: Deleciones. Duplicaciones. Inversiones. Traslocaciones. Inserciones. Isocromosomas.</p> <p>2.- Inestables: Cromosomas dicéntricos. Cromosomas acéntricos. Anillos.</p>

1.6.3.- Anomalías en mosaico.

Las anomalías cromosómicas, tanto numéricas como estructurales, pueden ser homogéneas y estar presentes en todas las células del organismo, o bien sólo en una o varias líneas celulares. Hablamos entonces de mosaicismos. Por definición, un mosaicismo cromosómico significa la presencia de 2 ó más líneas celulares, con distintos complementos cromosómicos en un mismo individuo.

Siempre es el resultado de un acontecimiento postcigótico, que puede sobrevenir en cualquier momento del desarrollo embrionario, fetal, o de la vida postnatal, y tener lugar en cualquier tipo celular (Dagmar y cols. 1989). La importancia de un mosaicismo va a depender de:

- La naturaleza de la anomalía cromosómica que se produzca.
- Momento del desarrollo embrionario en que tenga lugar.
- La estirpe celular implicada.

El mosaicismo cromosómico puede estar presente de forma generalizada, estando afectados todos los tejidos como consecuencia de una alteración que se ha producido en la primera o en la segunda división postzigótica (Dagmar y cols. 1989).

También existen los mosaicos confinados a distintos tejidos, aunque son menos conocidos. Según Dagmar y cols. (1989), cuando los mosaicismos están confinados a la placenta, parecen ser resultado de alteraciones viables que ocurren en el trofoblasto, o en células progenitoras extratrofoblásticas, durante los estadios de mórula o blastocisto. Estos mosaicos van a originar ó bien la pérdida del embrión por alterarse las funciones placentarias, o bien un retraso en el crecimiento intrauterino (Vera y cols. 1996).

Los mosaicismos confinados al embrión se originan después de la implantación e inicio del desarrollo embrionario en un pequeño número de embrioblastos, pudiéndose originar discrepancias cariotípicas en distintos tejidos (Vera y cols. 1996). Cuando dos o más líneas celulares distintas están confinadas a las células germinales de un individuo, se trata de un mosaicismo gonadal.

A pesar de la existencia de mosaicismos, se ha descrito un proceso de selección celular en casos de trisomías en mosaico (Taylor, 1968). Esta selección celular puede ocasionar la eliminación de la línea celular alterada. También Ford (1967) afirmaba que ésta selección celular es más pronunciada en tejidos con un alto índice de división celular.

1.7.- EPIDEMIOLOGIA CITOGENETICA.

La epidemiología de las anomalías cromosómicas trata de determinar la frecuencia, causas, efectos selectivos de las diferentes anomalías cromosómicas, en distintas poblaciones de individuos, y las características de los afectados.

Las primeras referencias que existen relacionadas con estudios de **epidemiología citogenética** datan de 1969 (Sergovich y cols. 1969; Ratchiffe y cols. 1970), cuando aparecen los primeros estudios de series de recién nacidos vivos a los que se les realiza el cariotipo. Con la aparición de las técnicas citogenéticas de diagnóstico prenatal, se analizan las frecuencias de anomalías en fetos y se comparan los resultados entre los cariotipos pre y postnatales.

Es en los últimos 20 años, gracias a la mejora en la calidad de los registros de casos, cuando se han publicado estudios citogenéticos realizados en múltiples grupos poblacionales, tales como: grupos de padres añosos, con problemas de fertilidad, con distintas ocupaciones, con retraso mental, sobre gametos masculinos y femeninos, abortos espontáneos o inducidos, recién nacidos vivos o muertos, con cardiopatías o con otros defectos estructurales, niños de distintas edades en los que se sospecha una cromosomopatía, etc. Estos estudios tienen como finalidad analizar las frecuencias de las distintas anomalías cromosómicas, sus distintos efectos en la población, así como observar si existen otros factores individuales o poblacionales que influyan en la producción de éstas anomalías cromosómicas.

A pesar de los grandes avances en el conocimiento citogenético, existen todavía muchas incógnitas por resolver acerca del origen y causas de las diferentes anomalías cromosómicas humanas, así como del comportamiento cromosómico en general.

Antes de centrarnos en nuestro tema, vamos a mencionar las frecuencias de las anomalías cromosómicas detectadas en gametos y en abortos, ya que aunque nuestro estudio va a centrarse en recién nacidos tanto vivos (RNV) como muertos (RNM), son muchos los cigotos con estas anomalías que van a originar pérdidas

embrionarias espontáneas, sobre todo precoces, aunque también a lo largo de la gestación.

1.7.1.- Estudios citogenéticos en gametos humanos.

El estudio citogenético en gametos ha permitido identificar la frecuencia de anomalías cromosómicas en células germinales, permitiendo determinar si éstas habían ocurrido antes o después de la formación del cigoto, cuáles eran las más comunes y qué repercusión podían tener en la formación y desarrollo del embrión.

Para poder entender mejor los resultados citogenéticos obtenidos por los distintos autores, vamos a describir brevemente los procesos de gametogénesis masculina y femenina. Ambos procesos son distintos, y se llevan a cabo durante distintos periodos de vida.

Las células germinales femeninas inician su maduración durante la vida intrauterina, pero ésta maduración no llega a término, las células quedan estacionadas en un estadio (dictiotene) en el que permanecen hasta la pubertad, momento en el que reanudan el proceso, madurando de **una en una cada 28 días**.

Sin embargo, las células germinales masculinas maduran durante la infancia del individuo hasta alcanzar un estadio en el que quedan estacionadas. Su maduración continuará a partir de la pubertad, produciéndose como norma unos **doscientos millones** de espermatozoides en cada gametogénesis.

En los fetos femeninos, las células germinales maduran rápidamente durante la vida intrauterina, transformándose en **oogonias**, que después de un número limitado de divisiones mitóticas se convierten en **oocitos**, éstos entran en la primera profase meiótica en torno a la novena semana de la vida intrauterina de la futura mujer. La leptotene y la cigotene, van a ser periodos muy cortos comparados con la paquitene que dura aproximadamente dos semanas. Después de trece semanas de vida intrauterina, los oocitos

alcanzan el estadio de diplotene y pasan a un estadio especial, la dictiotene, en el que van a permanecer hasta la pubertad de la mujer, momento en que ocurrirá la primera ovulación, con la primera división meiótica, seguida de la segunda división meiótica **sólo** si existe fertilización (Hulten y cols. 1985).

En la gametogénesis masculina, al contrario que en la femenina, las células germinales se multiplican, evolucionan y maduran durante la infancia del varón hasta el estadio de **espermatogónias** (células madre de los gametos). Durante la pubertad, éstas células comienzan a proliferar mitóticamente para transformarse en **espermatoцитos primarios**, después de aproximadamente un mes. En estos espermatoцитos comienza la profase meiótica, durando el estadio de preleptotene alrededor de un día. La leptotene y la cigotene tienen lugar durante la siguiente semana, durando la paquitene alrededor de dos semanas más. El resto de la primera división meiótica y toda la segunda división se completan en tan sólo un día. El producto de las dos divisiones meióticas es la **espermátida**, que se transforma en **espermatozoide** móvil y fértil a lo largo de la espermiogénesis, proceso complejo en el que no hay más divisiones celulares, sino sólo los cambios morfológicos que dan lugar a la forma final del espermatozoide. Todo esto tiene lugar en un tiempo aproximado de tres semanas (Hulten y cols. 1985), y se calcula que se produce un promedio de 200 millones de espermatozoides en cada gametogénesis. Esta espermatogénesis es un proceso continuo que dura, prácticamente, toda la vida del hombre desde la pubertad.

Los conocimientos que tenemos acerca de los oocitos humanos son pocos, comparados con los que tenemos de los espermatozoides, esto se debe sobre todo a las dificultades para la obtención de oocitos para su estudio (Renée y cols. 1991). Además, todos los estadios meióticos están presentes en el testículo humano adulto, por lo que su análisis, si se dispone de material procedente de biopsia testicular, es mucho más sencillo e informativo que el análisis de los gametos femeninos.

Con el fin de aumentar el conocimiento sobre los oocitos, se han realizado estudios a partir de óvulos obtenidos de ovulaciones inducidas con clomifeno

en mujeres con problemas de fertilidad (Wramsby y cols. 1987). Estos investigadores, encontraron un aumento en la frecuencia de anomalías cromosómicas en abortos espontáneos, (próxima al 36%), lo cual hizo pensar que éste y en general otros inductores de la ovulación aumentan el riesgo para la producción de óvulos cromosómicamente desbalanceados. En este mismo trabajo, se muestra como en los óvulos, los complementos cromosómicos **hipohaploides**, (debidos a pérdidas anafásicas que dan lugar a células con un número de cromosomas menor del normal), aparecen con una frecuencia de 21,4%, siendo más comunes que los complementos cromosómicos **hiperhaploides**, (debidos a procesos de no-disyunción y que dan lugar a células con un número de cromosomas superior al normal), que aparecen con una frecuencia de 14,3%.

Trabajos posteriores en los que el número de óvulos estudiado era mayor, han seguido manteniendo mayor frecuencia de células hipohaploides con respecto a células hiperhaploides.

Los primeros estudios que aportan información sobre la constitución cromosómica de los espermatozoides humanos, aparecen en 1978, cuando Rudak y cols. publican un método que resolvía la incapacidad para el análisis directo de los cromosomas en los espermatozoides, ya que éstos no son visibles hasta que se forma el pronúcleo, una vez fertilizado el óvulo. Este método consistía en fertilizar la zona pelúcida de óvulos de hámster con esperma humano, y analizar los cromosomas del pronúcleo masculino en el huevo fertilizado.

En 1978, Rudak y cols., estudiando 60 espermatozoides de un único varón, encuentran que sólo un 5% de las células son aneuploides. Mas tarde, Brandiff y cols. (1984) y Martin y cols. (1985), estudiando muestras, de 909 y 1426 espermatozoides respectivamente, procedentes de 4 varones sanos en el primer caso y de 45 en el segundo, encuentran una frecuencia, de células portadoras de una anomalía cromosómica, de un 8,1% y de un 8,9% respectivamente.

En 1991, en un sólo trabajo se recopilan conjuntamente datos procedentes de 11.615 espermatozoides y 772 óvulos cariotipados. En el estudio de espermatozoides se encontró una frecuencia media de un 10% de anomalías de cualquier tipo; mientras que en óvulos ésta frecuencia era de un 20%. Esta mayor frecuencia de anomalías en óvulos, coincide con los resultados obtenidos en 1983 por Juberg y cols., y en 1984 por Hassold y cols., que estudiaron el origen parental de las trisomías autosómicas, concluyendo que la contribución materna aneuploide es mucho más común que la paterna.

Spriggs y cols. (1996), estudiaron la frecuencia de aneuploidías para cromosomas seleccionados en el esperma humano (Tabla 6). Para ello analizan, en cinco donantes sanos y cromosómicamente normales, un mínimo de 10.000 espermatozoides por cada cromosoma a estudiar, haciendo un total de 418.931 espermatozoides. Estos autores (Spriggs y cols.1996) aplican la técnica de fertilización artificial descrita por Rudak y cols. (1978), y obtienen las frecuencias medias de disomía para los distintos cromosomas que se muestran en la Tabla 6. En ésta tabla podemos observar que los cromosomas sexuales y el cromosoma 21 son los más susceptibles a la no-disyunción durante la espermatogénesis.

Ante los resultados obtenidos, Spriggs y cols. (1996) estiman, que hasta un 35% de los abortos espontáneos van a ser producto de aneuploidías de cualquiera de los cromosomas. Les sorprende, no obstante, la relativa alta frecuencia de disomía del cromosoma 1 (0,09%), ya que es el único cromosoma que no se ha observado como trisomía en abortos espontáneos. Sólo en 1987, Watt y cols. describieron un caso de trisomía del cromosoma 1, en un pre-embrión de 8 células (en estudios de laboratorio), que, a pesar de su dotación cromosómica, no presentaba ninguna anomalía en relación a sus características foliculares o de morfología embrionaria.

TABLA 6
Frecuencias de no-disyunción, de distintos cromosomas
durante la espermatogénesis (Spriggs y cols. 1996).

CROMOSOMA	FRECUENCIA
cromosoma 1	0,09%
cromosoma 2	0,08%
cromosoma 4	0,11%
cromosoma 9	0,14%
cromosoma 12	0,16%
cromosoma 15	0,11%
cromosoma 16	0,11%
cromosoma 18	0,11%
cromosoma 20	0,12%
cromosoma 21	0,29%
cromosomas sexuales	0,43%

Este mismo autor proponía el hecho de que la ausencia de casos con cromosoma 1 extra, es un ejemplo de selección genética, ya que gametos portadores de dos cromosomas 1 van a ser inviables o incapaces de llevar a cabo la fertilización. Esto no ocurre in vitro, donde un embrión con trisomía 1 puede ser capaz de iniciar su desarrollo, aunque no sea capaz de llevar a cabo una correcta implantación. Sandford y cols., (1997), publicaron el primer caso de un embarazo clínicamente reconocido con una trisomía del cromosoma 1, que se perdió a las 8-9 semanas, por lo que propusieron que un cigoto con trisomía del cromosoma 1 es capaz de llevar a cabo la implantación pero no es capaz de llevar a cabo ningún tipo de desarrollo posterior.

En teoría, el proceso de no-disyunción debería tener una frecuencia similar de hipohaploidía e hiperhaploidía. Renée y cols. (1991), estudiaron la distribución de las aneuploidías en gametos humanos, y observaron que tanto en los óvulos como en los espermatozoides los complementos cromosómicos hipohaploides eran más frecuentes que los hiperhaploides, y que se pierden más cromosomas pequeños que cromosomas grandes. Estos autores sugieren que los cromosomas pequeños tienen más dificultades para fijarse al huso acromático durante la división celular que los cromosomas grandes, lo que favorece su pérdida. No obstante, Spriggs y cols. (1996), observan una mayor frecuencia de hiperhaploidía para cromosomas del grupo G (cromosomas pequeños) tanto en óvulos como en espermatozoides, sugiriendo que al menos parte del exceso en éste grupo de cromosomas se debía a un proceso de no-disyunción.

Spriggs y cols. (1996), proponen que el proceso de no-disyunción cromosómica puede verse influido por distintos factores, tales como:

- 1.- Presencia de regiones organizadoras nucleolares, NORs.
- 2.- Presencia de variantes de heterocromatina.
- 3.- Frecuencias alteradas de recombinación.
- 4.- Diferencias en el tamaño cromosómico.
- 5.- Apareamiento no homólogo de los cromosomas sexuales.

En el caso concreto del cromosoma 16, cuya frecuencia de no-disyunción durante la espermatogénesis, según Spriggs y cols. (1996), es de 0,11%, cabría esperar que algunas de las trisomías 16 identificadas fueran de origen paterno; no obstante Hassold y cols. (1995), estudiaron 62 abortos espontáneos con trisomía 16, resultando todas ellas ser de origen materno. Ante los resultados obtenidos, Hassold y cols. proponen que esto pueda deberse a dos causas:

- 1.- El cromosoma 16 tiene mayor tendencia a la no-disyunción durante la ovogénesis que durante la espermatogénesis.

2.- Fetos trisómicos con un cromosoma 16 extra de origen paterno, se pierden muy precozmente en la gestación, por lo que no llegan a identificarse.

En 1995, Meck y cols. describieron el que parece ser el primer caso de trisomía del cromosoma 16 en mosaico, cuyo origen, al contrario de lo que se podría esperar, por lo descrito en el párrafo anterior, ha sido identificado como paterno.

Renée y cols. en 1991, estudiando la distribución de aneuploidías tanto en óvulos como en espermatozoides, encontraron que la distribución de cromosomas en ambos tipos celulares, posee una serie de similitudes pero también de diferencias, que resumimos a continuación:

1.- Similitudes entre gametos masculinos y femeninos (Renée y cols. 1991):

a.- Las hiperploidías estaban representadas en todos los cromosomas, a pesar de que en recién nacidos vivos y abortos espontáneos sólo se observaban hiperploidías de varios cromosomas. Estos autores afirman que debe existir un mecanismo común de no-disyunción que afecte a todos los cromosomas, y proponen como ejemplo, fallos en la unión de los cromosomas al cinetocoro durante el proceso de división celular.

b.- Aumento significativo, respecto al resto de los cromosomas, en la frecuencia de hiperploidía para el cromosoma 21, por lo que proponen la existencia de algún aspecto de éste cromosoma que produzca una predisposición a la no-disyunción, tal como la asociación satelitar.

2.- Diferencias entre gametos masculinos y femeninos (Renée y cols. 1991):

a.- Mayor frecuencia de anomalías cromosómicas numéricas en óvulos que en espermatozoides humanos. Encuentran que en los espermatozoides, las aneuploidías suponen menos de la mitad de las alteraciones, mientras que en los óvulos, más del 90% de las anomalías se deben a aneuploidías. Por el

contrario, observan anomalías estructurales en un 5% de espermatozoides, mientras que sólo en el 1% de los óvulos estudiados.

b.- Aumento significativo en la frecuencia de hiperploidía para los cromosomas sexuales en los espermatozoides humanos, a diferencia de los óvulos, donde esto no ocurre. Por tanto, estos autores sugieren que la mayoría de las aneuploidías gonosómicas de abortos espontáneos y recién nacidos vivos, son debidas a una no-disyunción paterna.

1.7.2.- Estudios citogenéticos en abortos.

Se considera un aborto todo embarazo que acaba antes de la 22 semana de gestación (24 semana contando desde la fecha de la última regla), o un feto con un peso aproximado de menos de 500 grs. (Vogel y Motulsky, 1986). Si éste ocurre sin ningún tipo de intervención humana, se dice que es espontáneo, considerándose que alrededor de un 15% de los embarazos reconocidos, terminan como abortos espontáneos. En el ser humano, hay evidencias de que se pierden muchos más cigotos en los estadios más tempranos del desarrollo, siendo éstos por lo general severamente malformados (Carr, 1967; Creasy y cols. 1976). Estas pérdidas, que pasan desapercibidas, se pensaba que eran debidas principalmente a factores ambientales, como una implantación defectuosa que interfería con la nutrición normal del embrión (Lauritsen, 1977). No obstante, Vogel y Motulsky en 1986 propusieron causas más endógenas, como la constitución cromosómica del embrión.

Los dos primeros abortos espontáneos con estudio cromosómico publicados, corresponden a 1961, (Delhanty y cols. 1961; Penrose y cols. 1961) coincidiendo en ambos casos con la presencia de una dotación triploide. Más tarde, en 1963, se publicaron dos series de abortos con estudios citogenéticos, que mostraron un elevado porcentaje de abortos con anomalías cromosómicas (Clendenin y cols. 1963). En los años siguientes, fueron publicadas varias series de abortos con estudios citogenéticos, con resultados

diversos. No obstante, existían muchos factores selectivos que podían influir en los resultados, tales como el interés clínico, el fenotipo, la edad materna y la edad gestacional.

Carr en 1971, y Pawlowski en 1972, publicaron los primeros resultados del estudio de dos series de abortos en las que se tuvieron en cuenta dos factores importantes, la edad gestacional y la edad materna. La frecuencia de anomalías cromosómicas que observaron fue de entre un 36% y un 37%. Esos autores, partiendo de que hasta un 15% de los embarazos reconocidos terminan en aborto espontáneo, pudieron concluir que entre un 5% y un 6% de las concepciones humanas reconocidas (es decir, el 15% del 36%-37%), eran portadoras de una anomalía cromosómica (Carr. 1971 y Pawlowski. 1972). Este valor es 10 veces superior a las anomalías cromosómicas observadas en 1975 por Nielsen y cols. en recién nacidos vivos (0,5%- 0.6%).

En 1976 Creasy y cols., estudiando una serie de 183 abortos, obtuvieron las frecuencias de trisomías para cada uno de los cromosomas autosómicos. Posteriormente, Bond y Chandley (1983), en una serie de 950 abortos de edad gestacional inferior a 22 semanas, encontraron frecuencias muy similares, que presentamos en la Tabla 7.

TABLA 7
Trisomías autosómicas en abortos espontáneos
(<22 semanas) (Bond y Chandley, 1983).

CROMOSOMA Nº	CASOS	%
1	0	0,0
2	53	5,6
3	8	0,8
4	24	2,5
5	1	0,1
6	3	0,3
7	43	4,5
8	35	3,7
9	27	2,8
10	18	1,9
11	2	0,2
12	8	0,8
13	54	5,7
14	40	4,2
15	69	7,3
16	308	32,4
17	7	0,7
18	48	5,1
19	1	0,1
20	26	2,7
21	79	8,3
22	96	10,3
TOTAL	950	100,0

Observando esta tabla se deduce que el proceso de no disyunción parece no actuar de igual modo en todos los cromosomas, ya que si así fuera, las frecuencias serían las mismas para todos ellos. Cabe resaltar la alta frecuencia de la trisomía 16 (32,4%), y la baja de la trisomía 17 (0,7%). Tampoco parece existir relación respecto al tamaño, ya que las trisomías de cromosomas grandes como el cromosoma 2 (5,6%), son más frecuentes que las de cromosomas pequeños, como el 19 (0,1%), mientras que el cromosoma 22 se presenta en trisomías con una alta frecuencia (10%).

Hook en 1983, hace el seguimiento de una serie de embarazadas en las que, mediante diagnóstico prenatal, se había detectado una anomalía cromosómica, y decidieron continuar con la gestación. En la Tabla 8, mostramos los porcentajes de mortalidad después de las semanas 16-18 de gestación, encontrados por Hook, en fetos portadores de una alteración cromosómica.

TABLA 8
Porcentaje de mortalidad de fetos con anomalías cromosómicas (>16-18 semanas). (Hook, 1983).

ANOMALÍA	%
47,+21	30,1
47,+18	68,0
47,+13	42,9
47,XXX	0,0
47,XXY	8,1
47,XYY	3,0
45,X	75,0
Marcador	0,0
Traslocaciones e inversiones balanceadas.	2,8

Este autor (Hook, 1983) observó diferencias en los porcentajes de mortalidad entre los casos diagnosticados pre y postnatalmente, y propuso que éstas se deben a la existencia de un alto índice de muerte fetal después de las semanas 16-18 de gestación. Esto producía un efecto enmascarado de las frecuencias al nacimiento, debido al efecto deletéreo de las anomalías cromosómicas sobre el desarrollo del feto, provocando una muerte selectiva a lo largo de la gestación de todos los fetos con anomalías cromosómicas. De éste modo, no todos los casos diagnosticados prenatalmente, con una anomalía cromosómica, hubieran llegado a finalizar con éxito la gestación.

Los abortos espontáneos son una poderosa fuente de eliminación de cigotos defectuosos (Hook,1983).

La observación de Hook (1983), es confirmada en un reciente trabajo realizado en nuestros datos (Martínez-Frías y cols., 2000) en el que sumando al total de RN con trisomía 21 el total de interrupciones de la gestación por trisomía 21, la frecuencia obtenida es superior a la frecuencia poblacional, indicando que una gran proporción de casos hubieran sido abortos espontáneos.

Vogel y Motulsky (1986), también observaron que las anomalías cromosómicas encontradas en abortos, presentan una distribución que difiere de las encontradas en recién nacidos. Así, algunas anomalías como 45,XO, frecuente en recién nacidos, lo es mucho más en abortos. Las triploidías van a aparecer casi siempre en abortos, y de modo excepcional pueden aparecer en recién nacidos vivos, otras como la trisomía 16, sólo se observan en abortos (Vogel y Motulsky, 1986).

Hecht y Hecht (1987) hacen una recopilación de las anomalías detectadas en varios estudios de abortos espontáneos, y observaron (Tabla 9) que un 50% corresponden a trisomías, un 20% a monosomía del cromosoma X, un 15% a triploidías y un 6% de tetraploidías. Como podemos observar en la Tabla 9, la mayoría de anomalías detectadas en abortos van a ser numéricas, siendo las más comunes las trisomías con una frecuencia de alrededor del 51%,.

Los estudios de abortos de edad gestacional inferior a 11 semanas, siguen siendo poco precisos. No obstante gracias al desarrollo de las técnicas citogenéticas con fines diagnósticos, tales como la biopsia corial, existe la posibilidad de llevar a cabo un análisis cromosómico en el material obtenido del tejido placentario. Nuevos avances fueron aportados por Kullander y Sandahl (1973) y también por Hahnemann (1974). Warburton y cols. (1980) quienes en un estudio realizado en una pequeña muestra de abortos con una edad gestacional de 11 semanas, obtuvieron una frecuencia de anomalías

cromosómicas del 20%. Esta cifra hay que considerarla como estimativa, ya que la muestra era muy pequeña.

TABLA 9
Anomalías detectadas en abortos espontáneos.
(<22 semanas) (Hecht y Hecht, 1987).

ANOMALÍA	N	%
Trisomía	981	50,9
45,X	383	19,9
Triploidía	318	16,5
Tetraploidía	121	6,3
Reordenamientos estructurales	75	3,9
Otros	48	2,5
TOTAL	1926	100

Un estudio posterior (Eiben y cols.,1990), en el que se utilizó una muestra de 750 abortos, de los que el 68% tenía una edad gestacional inferior a 12 semanas, se encontró una frecuencia de anomalías cromosómicas del 50,1%. También en este mismo trabajo (Eiben y cols. 1990), se observó que al aumentar la edad materna, aumentaba la frecuencia de abortos cromosómicamente anómalos debido a una mayor frecuencia de trisomías. Sin embargo con el aumento de la edad materna, observaron una disminución de las poliploidías y las monosomías.

1.8.- FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICION DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS.

Son muchas las anomalías cromosómicas descritas en la especie humana, y podría pensarse que todas ellas pudieran tener un origen y un mecanismo de producción común. En 1980 Jacobs propuso la existencia de distintos mecanismos de producción para cada tipo de anomalía cromosómica con la que posteriormente coincidieron otros autores (Warburton, 1985; Hassold,1985; Risch

y cols., 1986). Es lógico pensar que cada mecanismo productor de anomalías cromosómicas esté relacionado con distintos factores. Los mecanismos y factores supuestamente relacionados con la aparición de trisomías autosómicas son los más y mejor estudiados, ya que son los más frecuentes y su estudio puede hacerse en poblaciones de recién nacidos vivos (RNV). Sin embargo, los mecanismos y factores asociados con la aparición de anomalías cromosómicas más complejas, tales como anomalías estructurales y poliploidías, sólo pueden ser estudiados en poblaciones de abortos y estudios prenatales.

Con respecto a las trisomías autosómicas, la mayoría de los trabajos en los que se estudian mecanismos de producción están basados casi exclusivamente en estudios de trisomía del cromosoma 21 (Síndrome de Down), por ser la trisomía más común en RNV. Los resultados presentados por Kline y Stein (1985), afirmaban, que los mecanismos inductores de las distintas trisomías no tenían por qué ser específicos para cada cromosoma, aportando datos de distintos cromosomas, (13, 18, 20, 21 y 22) y su similar asociación con la edad materna. Además, Stene y cols. en 1984, y más tarde Warburton en 1985, encontraron que en mujeres jóvenes que habían tenido un niño con Síndrome de Down, existía un riesgo mayor para trisomías, en general, en las siguientes concepciones. Los estudios sobre el Síndrome de Down, probablemente sirvan como referencia para entender el mecanismo de desarrollo de otras trisomías cromosómicas.

Hoy se piensa, que el mecanismo responsable de las trisomías es el proceso de no-disyunción, éste es un mecanismo por el que los cromosomas de un par cualquiera permanecen juntos, cuando deberían segregarse o separarse durante la división celular (mitosis o meiosis), siendo transportados al mismo polo durante la anafase. Las causas por las que va a producirse este fenómeno son todavía desconocidas, no obstante, existen indicios de sospecha de que ciertos factores podrían estar relacionados con la no-disyunción. Son muchos los factores que se han estudiado, en la mujer, para determinar si interfieren con la frecuencia de no-disyunción (Tabla 10); estos incluyen niveles de hormonas, enfermedades tiroideas y autoinmunes, consumo de alcohol y radiaciones (estas últimas aumentan la frecuencia de no-disyunción en experimentación animal). Sin embargo, ninguno de estos factores ha demostrado una evidente correlación con

la no-disyunción en humanos. Lo único que sí se mantiene es la relación de las trisomías con el aumento de la edad materna. Recientemente en nuestro grupo, que tiene una metodología de estudio caso-control, Martínez-Frías y cols., (2001) observan que las mujeres que se quedan embarazadas tomando anovulatorios (por fallo del método) tienen un incremento del riesgo para trisomía 21.

Muchos estudios han tratado de confirmar la hipótesis de un efecto de la edad paterna sobre las trisomías. Sin embargo, los resultados obtenidos han sido contradictorios, y el riesgo de dicho efecto, de existir, sería muy pequeño. Esto refleja el hecho de que los espermatozoides son generados a lo largo de la vida del individuo, a diferencia de los oocitos femeninos que se forman durante el proceso de desarrollo embrionario, y permanecen en profase I, hasta que se producen las sucesivas ovulaciones. Así, un óvulo producido por una mujer de 45 años, tiene también 45 años, este largo periodo de suspensión en profase I, puede alterar su proceso normal de disyunción, pero aún no se conoce cómo.

Chandley (1991), intentando explicar cómo puede producirse una alteración en la meiosis, observó que puede existir una alteración temporal de la progresión de la meiosis, sobre todo en aquellas mujeres próximas a la menopausia cuyos ciclos menstruales muestran irregularidades con mayor frecuencia. También pueden existir problemas mecánicos en la actividad de ciertas estructuras celulares, como el huso acromático o los microtúbulos, o del propio cromosoma como los cinetocoros (Backer y Allen 1987). Hay que tener en cuenta, como mencionó Chandley (1991), que la actividad y el buen funcionamiento de todas estas estructuras celulares, están a expensas y bajo el control de procesos bioquímicos complejos, todos ellos susceptibles a los desajustes metabólicos y hormonales que sufre la mujer cuando se aproxima a la menopausia. Sin embargo, con los estudios de citogenética molecular ha podido finalmente confirmar que prácticamente todas las trisomías 21 son de origen materno y más del 90% de la 1ª anafase.

TABLA 10

Factores que se han relacionado con la aparición de las trisomías en algunos trabajos.

1.- FACTORES GENETICOS.	
1.1.- Génicos.	Gen de la no-disyunción. Consanguinidad. Genotipo de alfa-1-antitripsina. Portadores de determinados antígenos HLA. Anticuerpos antitiroideos.
1.2.- Cromosómicos.	Separación prematura de los centrómeros. Reducción en el número de quiasmas. Mosaicismos parentales crípticos. Polimorfismos de los cromosomas acrocéntricos. Asociaciones satelitares. Polimorfismos de otros cromosomas. Reordenamientos parentales en balance. Aneuploidías en cultivos de células parentales.
2.- FACTORES AMBIENTALES.	
2.1.- Asociaciones positivas.	Enfermedades maternas. Baja frecuencia coital. Fluoridación del agua. Aumento del pH genital. Aumento de andrógenos. Anovulatorios orales. Inductores de la ovulación (Clomifeno). Espermicidas. Radiación ionizante. Cafeína.
2.2.- Asociaciones negativas.	Tabaco.
3.- VARIABLES Y CARACTERÍSTICAS INDIVIDUALES.	
	Edad materna.
	Edad paterna.
	Número de gestaciones de la madre.

Otra hipótesis, para explicar el incremento de fallos de no-disyunción simultáneo al aumento de la edad materna, se basa en la idea de que con una edad materna avanzada se pierde la capacidad de abortar espontáneamente un embrión trisómico, de modo que a medida que una mujer va sumando años, va perdiendo una hipotética capacidad de reconocer y abortar espontáneamente fetos trisómicos (esto reproduciría la relación trisomía-edad materna). Esta teoría apareció publicada por primera vez en 1967 por Mtsunaga y después en 1975 por Stein y cols. y 1982 por Aymé y Lippman-Hand, que demuestran que la relación entre abortos espontáneos reconocidos y la edad materna se invierte a partir de los 30 años de edad. Es decir, se registra un descenso en la incidencia de abortos con trisomía a medida que aumenta la edad materna. Este trabajo, que apoyaba claramente la teoría de Stein y cols., fue, sin embargo, rechazado por otros autores (Warburton y cols.,1983; Carothers,1983), debido a que incluía productos de aborto tanto con trisomía 21 como con trisomías del cromosoma X (XXX y XXY), y parece que la relación de estas últimas con la edad materna es distinta a la existente con las trisomías autosómicas, sobre todo porque ,según hemos comentado, son de origen paterno. Poco tiempo después, Hook (1983) publicó un artículo, en el que afirmaba que si existe el hipotético efecto de relajación en la selección de embriones con trisomía 21 a medida que avanza la edad materna, éste es muy ligero o actúa en abortos de la etapa de prerreconocimiento de la gestación.

Además de la pérdida o ganancia de cromosomas enteros, también pueden ocurrir pérdidas o duplicaciones de partes cromosómicas cuando se forman los gametos. Estas anomalías estructurales de los cromosomas pueden ocurrir cuando los cromosomas se aparean de un modo incorrecto durante la división celular. Además se pueden producir roturas cromosómicas durante la meiosis o mitosis. Existen mecanismos para reparar estas roturas, que generalmente van a ser muy eficaces, pero a veces esto no ocurre y la célula hija recibe un cromosoma alterado. Las roturas cromosómicas pueden ser incrementadas por ciertos agentes dañinos llamados clastogénicos. Entre estos agentes clastogénicos, se incluyen radiaciones ionizantes, algunas infecciones víricas, y algunos componentes químicos. No obstante, ninguno de estos agentes ha demostrado ser causa fehaciente de roturas cromosómicas en humanos.

Es fácil encontrar publicaciones en las que se recopilan y estudian varios casos con una anomalía cromosómica estructural, sin embargo, son pocos los estudios que se publican de grandes series de casos con este tipo de anomalías cromosómicas, donde se establezca un estudio comparativo de todos ellos, y los pocos que existen estudian series muy pequeñas.

1.9.- REVISION BIBLIOGRAFICA DE LAS ANOMALIAS QUE CONLLEVAN UN EXCESO DE MATERIAL CROMOSOMICO.

Son muchas las anomalías cromosómicas que hay descritas implicando a todos los cromosomas y tanto exceso como defecto de material cromosómico. En este trabajo, nos vamos a limitar a estudiar aquellas anomalías que conllevan un *exceso de material cromosómico*, por lo que presentamos un resumen de lo publicado al respecto.

1.9.1.- Anomalías numéricas autosómicas

Las trisomías de los cromosomas 13, 18 y 21, son las trisomías más frecuentes en recién nacidos vivos. No hemos incluido en nuestro estudio ningún caso con este tipo de trisomía, ya que son las más y mejor estudiadas, por lo que no las vamos a comentar.

No son muchos los casos de otras trisomías autosómicas compatibles con la vida. En realidad los que se han descrito hasta la fecha, tanto en RN, como en abortos, son los que comentamos a continuación.

El primer caso de trisomía del *cromosoma 9*, fue descrito por Juberg y cols. (1970). Ellos lo publicaron como un caso de trisomía de un cromosoma del grupo C sin identificar, pero con la aparición de otros casos posteriores que presentaban la misma clínica, ese cromosoma fue identificado como el 9. Varios años más tarde, Mantagos y cols. (1981), describieron dos casos de recién nacidos que murieron a las 2 y a las 8 horas de nacer, en cuyo análisis citogenético de

linfocitos y fibroblastos se encontró un cromosoma 9 extra. Los niños presentaban una microcefalia, con ojos profundos, puente nasal prominente con nariz pequeña y labio superior prominente, con micrognatia severa, cifosis y/o escoliosis, luxación congénita de caderas (también rodillas y codos), cardiopatía y malformaciones renales y cerebrales.

Una de las trisomías más comunes de los cromosomas del grupo C, en abortos espontáneos del primer trimestre, es la del *cromosoma 8* (Boué y Boué, 1978). Sólo un caso fue descrito con trisomía del cromosoma 8 en un recién nacido vivo (Jacobsen y cols. 1974), con un crecimiento normal y múltiples anomalías radiológicas, con surco plantar profundo, limitación de movimiento y retraso mental moderado. El niño presentaba una clínica propia de los casos descritos con trisomía en mosaico del cromosoma 8, por lo que a pesar de estar etiquetado como trisomía homogénea, se pensó que en otros tejidos podría encontrarse un mosaico de dicha aneuploidía.

La trisomía del *cromosoma 20*, ha sido descrita en unos pocos casos, pero que presentaba rasgos dismórficos sin ninguna relación entre ellos (Pan y cols., 1975; Wahlström y cols., 1976; Carbonell y cols., 1977). Schinzel (1984), proponía que posiblemente estos casos representan trisomías de distintos segmentos autosómicos con un patrón de bandas similar al del cromosoma 20.

Yunis y cols. (1980), publicaron el único caso descrito con una trisomía del *cromosoma 7*. Se trataba de un recién nacido hembra, que murió a los 2 días de vida por presentar múltiples defectos congénitos encuadrables en el defecto de zona primaria de desarrollo llamado VATER. La trisomía del cromosoma 7 es común en abortos espontáneos del 1^{er} trimestre (Boué y Boué, 1978), pero no en recién nacidos.

La trisomía del *cromosoma 14*, es bien conocida en abortos espontáneos. Algunos portadores de traslocación robertsoniana 14-14, han sido detectados como consecuencia de una historia reproductiva de abortos de repetición. Un probable caso de trisomía 14 homogénea, fue mencionado por McDermott y Cross (1980), y se trataba de un recién nacido prematuro que murió en el periodo

perinatal. Presentaba un mielomeningocele toraco lumbar, riñón en herradura, ausencia de radio y pulgares, labio leporino y CIV (comunicación interventricular).

Un cromosoma extra del tamaño y con el patrón de bandas correspondiente al *cromosoma 15*, se encontró en todas las células estudiadas de un recién nacido que murió a los tres días (Coldwell y cols., 1981). El niño, presentaba múltiples malformaciones, tales como: pterigium, pulmones hipoplásicos, cardiopatía compleja, localización anterior del ano y múltiples anomalías en vértebras y costillas.

La trisomía del *cromosoma 16*, es la trisomía autosómica más frecuente en abortos espontáneos, alcanzando un porcentaje de hasta un 32,4% (Bond y Chandley, 1983). Sin embargo, no se ha descrito en recién nacidos.

1.9.2.- Mosaicos numéricos autosómicos

Todos los cromosomas autosómicos pueden sufrir una segregación anómala durante las mitosis embrionarias y aparecer como mosaicismos. No obstante, a mayor tamaño del cromosoma, más difícil será su mantenimiento a lo largo de las sucesivas divisiones mitóticas. Además, la proporción de células trisómicas puede variar considerablemente entre los diferentes tejidos, debido a la tendencia en tejidos con células que se multiplican rápidamente, a eliminar las líneas hiperhaploides. Hay que decir que este tipo de anomalías es muy poco frecuente en recién nacidos vivos, siendo más común en abortos y recién nacidos muertos.

Metaxotou y cols. (1981), encontraron un cromosoma extra al hacer el estudio citogenético en linfocitos de un niño con bajo peso, con glaucoma congénito, cardiopatía, reflujo renal derecho y escasa función neurológica. Se trataba de un cromosoma extra que identificaron como *cromosoma 3*, esta trisomía existía en el 100% de los linfocitos analizados, mientras que no se encontró en ninguno de los fibroblastos estudiados, presentando, el paciente, un mosaico que afectaba a diferentes tejidos.

La trisomía del *cromosoma 8* en mosaico, es una anomalía cromosómica relativamente común. El primer caso fue descrito por Bijlisa y cols. (1972), y desde entonces han aparecido muchos más con la misma anomalía cromosómica (Bofinger y cols. 1973; Niss y Passarge 1976; Chandley y cols. 1980), siendo las características clínicas más comunes, una cara inexpresiva con un tronco largo, un crecimiento dentro de la normalidad con alteraciones radiológicas (siendo muy típico una hendidura plantar profunda), ausencia de cuerpo calloso y retraso mental de leve a moderado

La trisomía del *cromosoma 9* en mosaico se relaciona con un patrón de características clínicas que se asocian con un embarazo complicado con pocos movimientos fetales, recién nacidos con bajo peso, microcefalia, dolicocefalia, cifosis y/o escoliosis, genitales hipoplásicos, dedos largos y flexionados, cardiopatía y malformaciones renales y cerebrales. El primer caso lo describieron Haslam y cols. (1973). Posteriormente se describieron otros casos (Fryman y cols. 1981), en los que se observó que la mayoría sufren asfixia perinatal y anomalías neurológicas severas, que van a provocar la muerte en las primeras horas de vida, aunque dependiendo del grado de mosaicismo.

Nakagome y cols. (1973), describieron el primer caso de *trisomía 10* en mosaico. Posteriormente Vianello y cols. (1978), describieron otro caso con la misma trisomía en mosaico, aunque ambos presentaban, una documentación citogenética no muy convincente, y una clínica similar a la de los casos con trisomía 8 en mosaico. Otro caso, supuestamente de trisomía 10 en mosaico, fue mencionado por Qazi y cols. (1976) en un resumen, y un cuarto caso también diagnosticado como trisomía del cromosoma 10, resultó tener esclerosis tuberosa, pero no la trisomía. Así, aunque existen casos de trisomía 10 descritos en la literatura, al no estar bien documentados, no son concluyentes

Una mujer de 36 años de edad, con retraso mental, rasgos dismórficos discretos y extensión limitada de varias articulaciones, fue estudiada por Patil y col. (1983), quienes encontraron un cromosoma extra en una minoría de sus células sanguíneas. Este cromosoma fue interpretado como *cromosoma 12*, y para

completar el estudio se estudiaron fibroblastos de piel de la paciente, en los que no se encontró el cromosoma extra.

Clinicamente la mayoría de los casos con *trisomía 13* en mosaico, presentan un cuadro similar al de la trisomía 13 completa pero con menos anomalías dismórficas, mayor supervivencia y generalmente retraso mental severo pero no tan profundo como en la trisomía 13 homogénea (Schinzel y cols. 1974).

En 1975, Rethoré publicó el caso de un niño que murió a los 3 meses de vida, en el que citogenéticamente se encontró una trisomía del *cromosoma 14* en mosaico, tras habersele diagnosticado un retraso mental severo con anomalías cardíacas y lesiones cutáneas. También en 1975, Rethoré y cols. publicaron otro caso con una trisomía del cromosoma 14 en mosaico que presentaba una malformación cardíaca y múltiples rasgos dismórficos, y que murió a los tres meses de vida. En dos casos descritos posteriormente (Turleau y cols. 1980; Jenkins y cols. 1981) la línea aneuploide contenía un isocromosoma [iso(14q)], con un patrón de anomalías dispares y más o menos severas según el porcentaje de mosaicismo, siendo todos ellos de bajo peso, con retraso mental, cardiopatía, insuficiencia renal y micrognatia severa.

La mayoría de pacientes con *trisomía 18* en mosaico, presentan el cuadro típico de trisomía 18 homogénea, aunque con manifestaciones mucho más leves, dependiendo del número de células trisómicas implicadas en el mosaicismo. Así, la supervivencia será mayor cuantas menos células trisómicas presente el paciente (Crippa y cols. 1978).

Tenemos que mencionar también varios casos, con *doble aneuploidía*, que afectan a autosomas y a gonosomas. Así, la trisomía del cromosoma 18, ha sido descrita en varias ocasiones junto con otra aneuploidía, bien de un autosoma, bien de un gonosoma. Concretamente existen 4 casos, descritos en la literatura, con la *doble aneuploidía (+18,+13)*. Dos de ellos tenían rasgos típicos de trisomía 13 (Zellweger y Abbo, 1967; Abe y cols. 1996), mientras que los otros dos poseían rasgos típicos de la trisomía 18 (Garson y cols. 1969; y Warren y Keith, 1971). No obstante, existe mucho solapamiento entre las manifestaciones clínicas

de ambas aneuploidías, por lo que es difícil discernir cuál es la más predominante en cada uno de los casos. También se han descrito niños con *trisomía 18* y *trisomía 21* en mosaico, (Bodensteiner y Zellweger, 1971), presentando la mayoría de los pacientes un fenotipo de Síndrome de Down, y casos de mosaicismo de *trisomía 18* y *síndrome de Turner* (45,X/47,XY,+18) (Schinzel y cols. 1974).

En linfocitos de dos pacientes, se ha encontrado un cromosoma extra del tamaño de un cromosoma del grupo F y con el patrón de bandas correspondiente a un *cromosoma 19* (Chen y cols. 1981). El primero fue un recién nacido prematuro con hidrops, en el que de los linfocitos estudiados, la mitad presentaron el cromosoma extra. El otro caso (Rethoré y cols. 1981) era un recién nacido que murió a los 11 días de vida, presentando múltiples anomalías. El resultado del estudio de sus linfocitos mostró que existía una trisomía del cromosoma 19 en 1/5 de los linfocitos estudiados. Es difícil aceptar estos casos como de trisomía 19 en mosaico, ya que en ninguno de ellos se utilizaron técnicas de bandas de alta resolución para identificar si se trataba de un cromosoma 19 completo, de un i(19p), de un i(19q), o cualquier otro derivado cromosómico.

La trisomía del *cromosoma 22* en mosaico se ha descrito, al menos, en dos casos. El primero se trataba de una niña de 11 años con cintillas gonadales, ausencia de útero, riñón derecho ectópico y apéndices preauriculares (Pagon y cols. 1979); más tarde Schinzel (1981) describió otro caso, también con mosaicismo del cromosoma 22, en un recién nacido que murió en el periodo perinatal, y presentaba atresia de ano, hipoplasia distal de extremidades y un apéndice preauricular.

No obstante, la mayoría de las alteraciones aquí mencionadas, fueron diagnosticadas cuando las técnicas de citogenética eran muy limitadas, además no se contaba con técnicas de citogenética molecular con las que hoy en día se resuelven muchos de los casos de citogenética, por lo que probablemente con las técnicas disponibles actualmente en el laboratorio, se podrían definir los diferentes aspectos y características de todas las alteraciones cromosómicas.

1.9.3.- Anomalías numéricas gonosómicas

Los cromosomas sexuales (gonosomas), también están implicados en diversas patologías observables en el momento del nacimiento. Así, en 1959 Jacobs y Strong, definieron el "Síndrome de Klinefelter", cuya constitución citogenética presentaba un cromosoma extra de gran tamaño, que identificaron como un *cromosoma X*. Estos casos se presentaban en varones con estatura alta, brazos y piernas desproporcionadamente largas, ginecomastia y problemas de esterilidad.

Dentro de ésta línea de anomalías, Fraccaro, (1960) definió el cuadro clínico de los dos primeros casos descritos con un cariotipo $48,XXX Y$ y $49,XXXX Y$, tratándose en ambos casos de varones con anomalías similares en genitales, esterilidad, hipotonía y retraso mental.

En 1961, Sandberg definió el cuadro clínico del primer caso con cariotipo $47,XY Y$ en un varón fértil, con fenotipo similar al normal pero con espermatogénesis anómala y problemas de integración social. En 1969, Sundesquit y Hellström, investigaron la herencia, de un *cromosoma Y extra*, de padres a hijos, (a pesar de que los individuos portadores tienen una espermatogénesis anómala y una fertilidad reducida (Skakkeback y cols. 1973; LeMarec y cols. 1977)). Podemos decir que los individuos $47,XY Y$, no presentan un fenotipo determinado, aunque desde que Sandber describiera el primer caso, este tipo de anomalía se ha asociado a individuos más altos que el resto de la población, con cierto grado de retraso mental, impulsivos, problemas de adaptación o con dificultad de comunicación, (Burich y cols. 1978; Leonard y cols. 1979; Nielsen y cols. 1979; Valentine 1979; Theilgaard 1981).

Son pocos los casos descritos con un cariotipo $48,XY Y Y$, Townes en 1965, publicó el primero, en un paciente con miopía, estrabismo, hernia inguinal, alto respecto al resto de la población y con hipoplasia de genitales.

Borgaonkar (1970), en un paciente con una clínica similar a la del Síndrome de Klinefelter, encontró un cariotipo que contenía 48 cromosomas ($48,XY Y Y$). En casos publicados posteriormente, esta clínica venía acompañada de anomalías

esqueléticas menores e hipoplasia de genitales (Gilgenkrantz y cols.1976; Sorensen y cols. 1978). En 1974, se publicó el primero de los casos con cariotipo $49,XXXYY$, se trataba de un varón de 10 años con retraso mental moderado e hipoplasia de genitales; posteriormente fue publicado un segundo caso con igual resultado citogenético, en un paciente de 29 años, pero con un retraso mental más severo, ginecomastia y escoliosis (Salamanca y cols. 1981).

Siroca y cols. (1981) publicaron el primer caso en el que se encontró una línea celular uniforme con $49,XYYYY$ cromosomas. Se trataba de un niño de 16 meses con genitales y crecimiento normal, con retraso mental, trigonocefalia y escoliosis.

En 1959, Ford y cols., estudiaron citogenéticamente a una mujer con el fenotipo descrito por Henry Turner en 1938, que consistía en un cuadro denominado "síndrome de infantilismo pterigo-nucal" que presentaban ciertas mujeres que tenían infantilismo sexual, pterigium cervical, cubitus valgus bilateral, y estatura corta. Wilkins y Fleischmann (1944) observaron que estas pacientes tenían cintillas gonadales en lugar de ovarios. En 1959, Ford y cols. observaron que la constitución cromosómica de esas mujeres era $45, X$. Se asoció así el "Síndrome de Turner", a un cariotipo con un sólo cromosoma X en la pareja de cromosomas sexuales.

Por otra parte, Jacobs y cols. (1959) describieron una forma de anomalía cromosómica que se denominó inicialmente como "super hembra" y que consistía en una *trisomía X*. El caso era el de una mujer de 35 años con ligero retraso mental, talla y peso medianos, con mamas y tracto reproductivo infradesarrollados, con ovarios pequeños y funcionalmente deficitarios y menstruaciones muy irregulares.

En 1961, Carr y cols. Definieron dos casos en los que existía un retraso mental similar al del Síndrome de Down, aunque con rasgos clínicos algo distintos. Ambos casos resultaron ser dos hembras, cuyo estudio citogenético mostró que ambas tenían un cariotipo $48,XXXX$. Más tarde, Kesaree (1963) publicó un caso de una mujer con una clínica similar, aunque con un retraso mental más severo, y

con cariotipo de $49,XXXXX$. Parecía existir una relación entre el mayor número de cromosomas X y el retraso mental cada vez más severo.

1.9.4.- Mosaicos numéricos gonosómicos

En 1962, Fraccaró describe un caso con genitales externos ambiguos y verdadero hermafroditismo, cuyo análisis citogenético demostró un mosaicismo $46,XX/47,XXY/49,XXYYY$.

En 1965, Townes publicó un caso en el que encontró un mosaico $47,XYY/48,XYYY$ cuya expresión clínica se caracterizaba por tener anomalías genitales y una conducta violenta; dos años más tarde serán Cox y Berry (1967) los que en un paciente con genitales ambiguos, encuentran un mosaico de $45,X/48,XYYY$.

En 1968, Van den Berghe publicó el primer caso de mosaicismo $45,X/49,XYYYY$, en un paciente de 15 años con retraso mental, cataratas bilaterales y clinodactilia, y aunque los genitales externos parecían normales para su edad, la histología testicular demostró una ausencia de espermatogénesis. Un caso similar, pero con una línea celular extra, fue publicado años más tarde, en 1980, por Gigliani y cols., en un paciente de 9 años con retraso psicomotor y sin otras anomalías importantes, en el que encontraron un cariotipo $47,XYY/48,XYYY/49,XYYYY$.

Respecto a la doble aneuploidía ($+X,+Y$ ó $+18$) podemos citar el caso descrito por Rosenfeld y cols. (1981), con doble aneuploidía ($48,XXX,+18$), o el descrito por Nielsen y cols. (1978) y por Felding y Kristofferson (1981) con cariotipo $48,XXY,+18$. En estos dos últimos casos, a pesar de la doble aneuploidía, la clínica era típica de la trisomía 18.

Pacientes con un cariotipo de $48,XXY,+21$ generalmente revelan el fenotipo del Síndrome de Down, acompañado generalmente de genitales externos pequeños y ginecomastia. El primer caso fue descrito por Rethoré y cols. (1972), presentando además retinoblastoma.

En 1975, Leary publicó un caso cuyo cariotipo presentaba un cromosoma 21 extra, además de un cromosoma Y extra ($48,XY,+21$), con un fenotipo similar al del Síndrome de Down. También el mismo año, Townes y cols. publicaron otro caso de doble aneuploidía, en este caso se trataba de un cariotipo $46,X,+21$, con un fenotipo similar, en este caso, al síndrome de Turner, aunque es posible que el cromosoma 21 no fuera un 21, ya que el caso fue descrito en 1975.

1.9.5.- Poliploidías

Las *triploidías* ($69,XXX$ ó $69,XXY$) son las anomalías cromosómicas más frecuentes en abortos del primer trimestre, además pueden encontrarse casos publicados en los que el embarazo llegó a término, presentando el recién nacido muy bajo peso al nacer, junto a graves defectos congénitos, muriendo en las primeras horas de vida. La clínica más destacada es la sindactilia de los dedos 3 y 4 de la mano, y de los dedos 2, 3 y 4 de los pies, junto con hipoplasia de genitales, anomalías de riñones, agenesia de uréteres, y malformaciones cerebrales. Butler y cols. en 1969, publicaron el primer caso con cariotipo $69,XXX$.

Pacientes que presentan un cariotipo con triploidía en mosaico, van a presentar rasgos clínicos medios típicos de la triploidía, y generalmente con mayor índice de supervivencia (Sacrez y cols. 1967; van der Berghe y Verresen, 1970).

Las tetraploidías también son comunes en abortos, (Kajii y cols. 1980). El primer caso descrito de un recién nacido con cariotipo $92,XXYY$, data de 1976 (Golbus y col.), y presentaba microcefalia, anoftalmía izquierda, úvula bífida, cifoscoliosis, hidronefrosis, hipoplasia del timo y encefalopatía.

El primer caso de tetraploidía en mosaico, fue descrito en 1967 por Kohn. Se trataba de un varón con un retraso severo del crecimiento, que murió a las 36 semanas con anomalías oculares, esqueléticas y cardiopatía. Su cariotipo resultó ser $92,XXYY/46,XY$. Hoy se sabe, que pacientes en los que el análisis citogenético muestra un mosaicismo, con una línea celular diploide y otra línea celular tetraploide, presentan una gran variación en la frecuencia del crecimiento y grado de retraso mental, así como del tipo y severidad de anomalías congénitas.

Un pequeño porcentaje de mitosis tetraploides, van a encontrarse ocasionalmente en sangre, y más frecuentemente en preparaciones de líquido amniótico.

1.9.6.- Anomalías estructurales

En este apartado revisaremos las anomalías cromosómicas estructurales por exceso de material que se han descrito de cada uno de los cromosomas, empezando primero por aquellas que implican al brazo corto (p), para seguir con las que afectan al brazo largo (q).

En general, las manifestaciones clínicas que van a producir las diferentes anomalías estructurales por exceso de material, van a depender tanto del cromosoma implicado como del tamaño del exceso cromosómico. Por ello, las manifestaciones clínicas son variables.

Cromosoma 1.

Brazo corto (p).

En 1981, Cousineau publicó el caso de un niño con microcefalia, criptorquidia y hernia umbilical, cuyo estudio citogenético reveló un cromosoma 1p+, observando que se trataba de una duplicación del segmento (p31.4-p22.1) de dicho cromosoma [dup(1)(p31.4-p22.1)].

Brazo largo (q).

Van den Berghe (1973), publicó una familia en la que el estudio citogenético reveló una duplicación de la región (q25-qter) del cromosoma 1 [dup(1)(q25-qter)]. Todos los pacientes presentaban un retraso en el crecimiento pre y post natal con hipertriosis, hipoplasia de timo, cardiopatía y onfalocele, con muerte en las primeras 10 semanas de vida. Los puntos de rotura de esta duplicación no se determinarían hasta que Chen y cols. en 1979, publicaron un caso con la misma clínica y la misma alteración cromosómica.

Un año más tarde, Sanger (1974), y posteriormente Steffensen (1977), describieron varios casos en los que existía un retraso en el crecimiento pre y postnatal con microcefalia, anomalías cardíacas y gastrointestinales y duplicaciones de los pulgares. Aproximadamente el 50% de los casos morían en el periodo perinatal, y los que sobrevivían lo hacían con un retraso mental severo. En el estudio citogenético todos resultaron tener una duplicación del brazo largo del cromosoma 1, concretamente (q32-qter) [dup(1)(q32-qter)].

También en 1977, Palmer y cols. por un lado y Pan y cols. por otro, publicaron dos casos de niños con microftalmía, que presentaban una duplicación del brazo largo del cromosoma 1, concretamente de la región (q25-q32) [dup(1)(q25-q32)]. Más tarde Schinzel (1979), describió una niña con hipertelorismo, anomalías en el tórax, cardiopatía y retraso mental, con la misma duplicación cromosómica. El caso descrito por Pan y cols. (1977), llegó a vivir hasta 30 años.

Cromosoma 2.

Brazo corto (p).

Bender y cols. (1969) publicaron el caso de un niño que murió a los 16 meses de vida por una hemorragia cerebral, en cuyo análisis citogenético encontraron una duplicación del brazo corto del cromosoma 2. Los puntos de rotura exactos del cromosoma fueron publicados más tarde al describirse otros casos (Stoll y cols. 1974; Francke y Jones 1976; Cassidy y cols. 1977;) con una clínica similar y una duplicación (2)(pter-p23). Se trataba de pacientes con microcefalia, retraso mental severo, escoliosis y un tronco muy largo. El paciente descrito por Cassidy llegó a vivir 18 años.

En 1978, Mayer y cols. por un lado y Sekhon y cols. por otro, publicaron los dos primeros casos de duplicación del segmento (pter-p21) del cromosoma 2. Ambos casos presentaban un patrón dismórfico y un retraso del desarrollo, que

eran similares al descrito en casos con dup(2)(pter-p23), aunque con malformaciones congénitas más frecuentes, tales como hernia diafragmática, anomalías oculares y cardiopatía.

Yunis y cols. (1979), encontraron un cromosoma 2p+ en un recién nacido malformado, que fue interpretado como una duplicación del segmento (p23-p24) de dicho cromosoma. El paciente presentaba un fenotipo similar al Síndrome de Smith-Lemli-Opitz y murió a los dos años.

En 1980, Say y cols. en una recién nacida con anomalías cardíacas, ausencia de pulmón izquierdo y con un neuroblastoma adrenal, que murió a los 35 días de vida, encontraron una duplicación del segmento (p24-p21) del cromosoma 2 [dup(2)(p24-p21)].

Monteleone y cols. (1981) describieron un paciente con cardiopatía, anomalías pulmonares y cerebrales y ovarios hipoplásicos, que murió a los once días de vida, cuyo análisis citogenético demostró una duplicación del cromosoma 2 (pter-p13) [dup(2)(pter-p13)]. Dos años más tarde fueron Fineman y cols. los que publicaron el caso de una madre portadora de una traslocación entre los cromosomas 2 y 15, que dio a luz a una niña con un mielomeningocele lumbar y una agenesia del cuerpo calloso, que murió a los dos días. Su análisis citogenético reveló la misma duplicación que la descrita por Monteleone (1981).

En 1983, Fineman y cols. publicaron el caso de una niña de 4 años y medio de edad, sin más anomalías que un retraso en el crecimiento, y que resultó tener en su análisis citogenético una duplicación del brazo corto del cromosoma 2 [dup(2)(pter-p23)].

Brazo largo (q).

Se han publicado varios casos con una duplicación del segmento (q32-qter) del cromosoma 2 [dup(2)(q32-qter)]. Ricci y cols. (1969) publicaron el primer caso en un paciente que como consecuencia de una tanslocación familiar, había heredado dicha duplicación, y tenía retraso mental, junto con anomalías

oculares, cardiopatía y signos de lesiones del tracto piramidal. El paciente murió a los 6 meses de edad; no obstante otros pacientes descritos por Cotlier y cols. (1977) y Laurent y cols. (1978) con la misma duplicación, llegaron a cumplir los 30 años a pesar de las cardiopatías y las anomalías renales que presentaban.

Warren y cols. (1975), publicaron un caso de duplicación del brazo corto del cromosoma 2, concretamente del segmento (q31-qter) [dup(2)(q31-qter)], en un paciente que murió a los 22 meses de vida, y que presentaba un retraso en el crecimiento, dedos con falanges distales anchas, piel seca con tendencia a la despigmentación y eczema, hipotonía muscular, signos piramidales y malformaciones renales. Otros pacientes fueron descritos años más tarde con la misma anomalía cromosómica y con rasgos clínicos similares (Zabel y cols. 1976; Howard-Peebles y Goldsmith 1980).

La duplicación del segmento intermedio del brazo largo del cromosoma 2, fue observada por Couturier y cols. (1977), al estudiar a un niño de 8 años con un retraso mental severo, extremidades desproporcionadas, hipoplasia de genitales y cifoescoliosis, que resultó tener una dup(2)(q24-q34).

En un paciente de 22 meses de edad, con retraso mental y múltiples anomalías menores, Yu y Chen (1982), identificaron una probable duplicación invertida del segmento (q34-qter) del cromosoma 2, dup(2)(q34-qter)].

Cromosoma 3.

Brazo corto (p).

Walzer y cols. (1966), describieron una familia portadora de una traslocación entre los cromosomas 3 y 4, que había tenido 6 hijos afectados, con retraso del crecimiento intrauterino, y cardiopatía. Tras su estudio citogenético, encontraron que como producto de esa traslocación se había producido una duplicación del cromosoma 3 que era causante de esta clínica [dup (3)(pter-

p23)]. Otro caso con esta misma duplicación fue publicado varios años más tarde por Aarskog (1969). Se trataba de una familia portadora de una traslocación entre los cromosomas 3 y 18, generando en la descendencia casos con duplicación del cromosoma 3 [dup(3)(pter-p23)].

Ballesta y Vehi (1974), publicaron el caso de un niño que presentaba una duplicación de la parte distal del brazo corto del cromosoma 3, pero sin identificar los puntos de rotura. Este niño tenía retraso mental y dificultad para el lenguaje, además de rasgos dismórficos que más tarde, con la publicación de otros casos (Say y cols. 1976; Schinzel y cols. 1978) fueron identificados como producto de una dup(3)(pter-p23).

Dos varones, de 12 y 19 años, hijos de una mujer portadora de una traslocación, con el cromosoma 3 implicado, presentaban un retraso mental severo, con cardiopatía y manos y pies pequeños. Fueron analizados citogenéticamente por Parloir y cols. (1979), encontrando en ambos casos una duplicación del cromosoma 3 [dup(3)(pter-p25)].

En un recién nacido de sexo femenino, con holoprosencefalia (cebocefalia), atresia de esófago y cardiopatía, Martin y cols. (1983) encontraron una duplicación del brazo corto del cromosoma 3 [(dup(3)(pter-p25)]. Este mismo año (1983) Suzumori en un feto diagnosticado prenatalmente de labio leporino bilateral con paladar hendido y cardiopatía, encontró una dup(3)(pter/26-p22/21). El feto además tenía un meningocele lumbar y agenesia de vulva y uretra, por lo que también presentaba una secuencia malformativa de Prune Belly.

Brazo largo (q).

En 1978, Fineman y cols. describieron dos casos con un crecimiento pre y postnatal normal, pero con un marcado retraso en el desarrollo mental; ambos individuos llegaron a cumplir 13 y 19 años respectivamente y en su análisis citogenético se encontró una duplicación del cromosoma 3 [dup(3)(q27-qter)].

Pacientes con duplicaciones de segmentos distales del brazo largo del cromosoma 3, a menudo muestran aspectos clínicos comunes con los del síndrome de Brachmann-de Lange. La mayoría de ellos, no obstante, presenta alguna anomalía extra que no es común en este síndrome. En una larga serie de pacientes diagnosticados con síndrome de Brachmann-de Lange, se llevó a cabo el estudio citogenético y en ninguno de ellos se encontró una dup(3p) o cualquier otra anomalía cromosómica. (Beck y Mikkelsen,1981). No obstante, ya en 1978, Wilson publicó un caso con una duplicación del cromosoma 3 [dup(3)(q13ó21-qter)], en el que mencionaba la relación de esta duplicación con el citado síndrome.

Williamson y cols. (1981), publicaron dos casos con una duplicación del brazo largo del cromosoma 3 [dup(3)(q22-24)]. Se trataba de un padre y su hija, de año y medio de edad, que presentaban hipoplasia de media cara, incurvación del quinto dedo y una inteligencia en el límite de la normalidad.

Cromosoma 4.

Brazo corto (p).

Owen y cols. (1974) publicaron la asociación entre la duplicación del brazo corto del cromosoma 4 [dup(4p)], y múltiples defectos congénitos, tales como ausencia del cuerpo calloso, malformaciones oculares y duplicaciones del pulgar; también se han descrito anomalías cardíacas y renales (Nakajima y cols. 1977). Otros casos han sido publicados posteriormente (Darmady y cols.1975; Andrie y cols. 1976), siendo en su mayoría productos de traslocaciones o inversiones pericéntricas familiares.

Herva y von Wendt (1978) y posteriormente Qazi y cols. (1981) presentaron dos casos con anomalías similares a las encontradas en individuos con una duplicación del brazo corto del cromosoma 4, dup(4p), pero con anomalías neurológicas y retraso motor más marcado. El estudio citogenético reveló en ambos casos una dup(4)(pter-q21).

Brazo largo (q).

Surana (1972) publicó un caso de un paciente que murió a los 7 meses, con anomalías cardíacas y renales, y con duplicación del pulgar derecho, cuyo cariotipo reveló un cromosoma 4 con un segmento duplicado, pero con puntos de rotura indeterminados. Posteriormente Dutrillaux y cols. (1975) publicaron el caso de una paciente con clínica similar y que tenía un segmento duplicado también similar del cromosoma 4, que identificaron como (q28-qter) [dup(4)(q28-qter)].

Dutrillaux y cols. (1975) y Vogel y cols. (1975) publicaron el mismo caso de una niña de 6 años con un retraso mental severo, cuyo cariotipo reveló un cromosoma 4q+ que fue interpretado como una duplicación directa del cromosoma 4 [dup(4)(q22-q34)]. Los rasgos físicos de la niña eran similares a los encontrados en individuos con una dup(4)(q25-qter) además de tener agenesia de un pulgar.

Varios casos han sido publicados con una dup(4)(q31 ó 32-qter), el primero fue descrito por Baccichetti y cols. (1975), con unos rasgos clínicos que incluían hipertelorismo, microftalmia, hernias y malformaciones cardíacas. Sin embargo, otros casos posteriores (Issa y cols.1976; Bonioli y cols.1980) con la misma duplicación cromosómica, presentaron rasgos clínicos muy dispares.

Biederman y Bowen (1976) publicaron el primer caso de la dup(4)(q21-qter), en un niño de 5 años con un retraso mental y del crecimiento muy severo, con anomalías renales y duplicación de falanges, clínica muy parecida a la que presentaban los pacientes con dup(4)(q25-qter); Otro caso muy similar fue publicado por Yunis y cols. (1977).

En 1976, Cervenka y cols. publicaron un caso con una dup 4q, que presentaba un aspecto clínico similar al mencionado por Van der Linden y cols. (1975), y que consistía en microcefalia y estatura corta, con un elevado tono muscular y agenesia de los pulgares. Andrlle y cols. (1979) al estudiar citogenéticamente

dos pacientes con una clínica similar a la mencionada encontró que ambos tenían una duplicación del brazo largo del cromosoma 4 [dup(4)(q25-qter)].

La duplicación del segmento (q12-q14) del cromosoma 4, fue observada por Mattei (1979), como consecuencia de un reordenamiento familiar materno [dup(4) (q12-q14)]. Se trataba de una niña de 6 años con un retraso mental y del desarrollo, pero sin malformaciones mayores.

Fryns y van den Berghe (1980), en una niña epiléptica con retraso mental severo, encontraron el primer caso de duplicación del segmento (q25-q31) del cromosoma 4, [dup(4)(q25-q31)].

Cromosoma 5.

Brazo corto (p).

En 1965, Lejeune y cols. describieron un caso con infecciones respiratorias de repetición, y retraso mental, en cuyo cariotipo se encontró un cromosoma 5p+. Años más tarde, Warte y cols. (1973) y Di Liberti y cols. (1977) publicaron 2 casos con la misma duplicación del brazo corto del cromosoma 5, y la identificaron como dup(5)(pter-p14ó13), lo que permitió definir la clínica que corresponde a esta anomalía cromosómica, y que incluye anomalías como macro-, dolico- y escafocefalia, hidrocefalia, dedos largos y clinodactilia del 5 dedo, retraso mental moderado o profundo, y predisposición a infecciones de repetición de vías respiratorias superiores y otras infecciones, causantes de muertes tempranas.

Son varios los casos que hay descritos con una duplicación del brazo corto del cromosoma 5 [dup(5p)], de los cuales la mayoría son producto de traslocaciones familiares (Capoa y cols., 1967; Montleone y cols. 1976), o de un isocromosoma 5p formado de novo (Cordero y cols., 1977). En el caso descrito por Capoa y cols. (1967) se describía una clínica similar a la que presentan los

portadores de una dup(5)(pter-p13), pero con una supervivencia muy reducida, debido sobre todo a la gran susceptibilidad que tienen a las infecciones.

Lorda-Sánchez y cols. (1997), publicaron un caso de nuestro grupo, con una duplicación parcial del cromosoma 5 (p11-p13.3), producto de una inserción materna entre los cromosomas 5 y 19, [ins(19;5)(p11;p11-p13.3)]. Este caso está incluido en el material estudiado en este trabajo. El niño al nacer, presentaba anomalías craneofaciales, como macrocefalia con sinostosis de suturas, dolicocefalia, hipertelorismo y micrognatia, con tórax en campana e hipoplasia de los músculos abdominales, aracnodactilia en las manos y criptorquidia. El diagnóstico fue confirmado con FISH. El cuadro clínico de este niño, era similar al descrito en otros casos con una duplicación total del brazo corto del cromosoma 5 (5p) (Vowles y cols., 1984; Leichtman y cols., 1987) o con una duplicación parcial 5p, en los que al menos la banda 5p13 estaba afectada (Gustavson y cols., 1988) sugiriendo que esta banda tiene un especial significado en la gravedad clínica de las duplicaciones 5p.

Brazo largo (q).

Jalbert y cols. (1975), describieron una niña con múltiples rasgos dismórficos, cardiopatía y un retraso moderado del desarrollo, cuyo estudio citogenético demostró una trisomía para un segmento intersticial del brazo largo del cromosoma 5 (q11-q22), como derivado de una traslocación paterna.

Ostovics y Kiss (1975) publicaron un caso cuyo estudio citogenético reveló una dup(5)(q31-qter). El paciente tenía hexadactilia posterior de la mano derecha y retraso mental. Casos posteriores (Jones y cols. 1979; Rondewald y cols. 1980) completaron la identificación clínica de esta duplicación, revelando una clínica similar a la de pacientes portadores de dup(5)(q33-qter), además de microstomía, onfalocele y cardiopatía.

La duplicación del segmento (q13-q22) del cromosoma 5, [dup(5)(q13-q22)] fue identificada por Kessel y Pfeiffer (1979), que describieron una niña de 9 años con rasgos dismórficos y tono muscular anómalo, y un cariotipo con una

dup(5)(q13-q22) de novo. Dos años más tarde, Gilgenkrantz y cols. (1981) publicaron un segundo caso, también de una niña de 4 años, con los mismos rasgos dismórficos y la misma duplicación del cromosoma 5, esta vez como derivado de una traslocación materna entre los cromosomas 5 y 10.

Gilgenkrantz y cols. (1979) describieron un paciente con varias rasgos dismórficos y cardiopatía, que resultó ser trisómico para el segmento (q22-qter) del cromosoma 5, como consecuencia de un reordenamiento cromosómico materno (traslocación balanceada entre los cromosomas 5 y 10). Un segundo hijo de esta portadora balanceada, fue diagnosticado prenatalmente de cardiopatía y microftalmía, y el cariotipo reveló un 10q+, (trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 5).

Cromosoma 6.

Brazo corto (p).

Therkelsen y cols. (1971) fueron los primeros en describir un caso familiar de traslocación C/F en la que estaba implicado el cromosoma 6, generando una duplicación de la región (pter-p22) de dicho cromosoma, dup(6)(pter-p22). Todos los individuos de la familia con la duplicación, presentaban rasgos faciales dismórficos comunes, junto con algunas anomalías internas (lobulación pulmonar anómala, cardiopatía, hidronefrosis, riñones hipoplásicos y proteinúria). En otros casos publicados posteriormente (Bernheim y cols. 1979; Pagano y cols. 1980) con la misma duplicación cromosómica, se encontraron además de los mismos rasgos faciales, alteraciones del Sistema de Histocompatibilidad, lo cual ha servido para la localización del gen en este cromosoma (Bernheim y cols. 1979).

Brazo largo (q).

Robertson y cols. (1975) describieron un caso con una dup(6)(q23-qter), que presentaba turrinencefalia, cuello corto y alado, cifosis torácica y gran retraso

mental, además de sindactilia de los dedos 2/3 de los pies y que murió a los 9 meses de vida. Un segundo caso con la misma descripción clínica fue descrito por Fitch (1978) y murió a los 6 meses de vida.

Chen y cols. (1976), fueron los primeros en publicar un caso con una dup(6)(q21-qter). Las malformaciones más relevantes que describieron fueron, tener arrinencefalia y anomalías oculares, pulmones no lobulados, malformaciones cardíacas, y riñones y ovarios poliquísticos,

Un niño de 7 años, fue estudiado citogenéticamente por presentar ciertos rasgos como turrinencefalia, cuello corto y alado, cifosis torácica con retraso mental severo, hipoplasia de genitales y contracturas, encontrándose como resultado del estudio, una dup(6)(q25-qter) (Schmid y cols. 1979). Otros casos producto de una anomalía familiar balanceada han sido descritos con los mismos rasgos dismórficos (Clark y cols. 1980; Duca y cols. 1980).

Turleau y Grouchy (1981) describieron el primer caso de trisomía (q26-qter) del cromosoma 6, en un niño de 12 años con rasgos dismórficos menores, con criptorquidia e hipospadias, estatura corta, obeso, microcéfalo y con un retraso mental severo.

Cromosoma 7.

Brazo corto (p).

En 1977, Larson y cols. por un lado, y Willner y cols. por otro, describieron los primeros casos de trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 7, concretamente de la región (pter-p21), posteriormente se describieron más casos, con la misma duplicación cromosómica y una clínica similar que incluía sutura metópica al nacimiento, aracnodactilia, hidrocefalia, cardiopatía, atresia de coanas y riñones hipoplásicos (Berry cols. 1979).

Carnevale y cols. (1978) fueron los primeros en describir la duplicación del brazo corto del cromosoma 7 [dup(7)(pter-p11)] en un paciente, como consecuencia de una traslocación familiar. Se trataba de un varón con retraso motor y del crecimiento que murió a los 7 meses de edad, con genitales hipoplásicos, cardiopatía y posible encefalocele.

Moore y cols. (1982) publicaron un caso de un niño de 2 años de edad con un retraso mental severo, con labio leporino, cardiopatía y duplicación de los dedos gordos del pie, cuyo cariotipo demostró una dup(7)(pter-p13). El padre era portador de una traslocación entre los cromosomas 7 y 20.

Brazo largo (q).

Carpentier y cols. (1972) describieron una traslocación familiar que dio lugar a un caso con una duplicación cromosómica; concretamente una dup(7)(q31-qter), que presentó una clínica que consistía en labio leporino, ausencia del par de costillas 12 y cardiopatía. Casos descritos posteriormente han demostrado que esta duplicación también supone la aparición de hidronefrosis, sindactilia de los dedos 2, 3 y 4 de manos y un retraso mental severo.

Una niña de 2 años de edad con gran hipotonía y cardiopatía, nacida de madre portadora de una traslocación entre los cromosomas 4 y 7, presentó en su cariotipo una dup(7)(q34-qter). El caso fue descrito por Jackson y cols. (1977).

Cromosoma 8.

Brazo corto (p).

Yanagisawa y cols. en 1971, describieron el primer caso con una duplicación de todo el brazo corto del cromosoma 8 [dup(8p)] de origen familiar. Otro caso también familiar es el de Funderburk y cols. publicado en 1978. Los pacientes presentaron estatura baja, con escoliosis, genitales hipoplásicos, camptodactilia y clinodactilia de dedos pequeños. Algunos presentaron

anomalías típicas de la trisomía 8 en mosaico, como es la ausencia de cuerpo calloso, anomalías vertebrales y esqueléticas, pliegue plantar profundo y limitación en las articulaciones. Todos los pacientes presentaron un retraso mental muy severo.

Taylor y cols. (1977) fueron los primeros en describir la dup(8)(pter-p21), concretamente se trataba de un caso con duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8, que encontraron asociada a una clínica con cardiopatía, escoliosis y múltiples anomalías esqueléticas menores. Además, todos los pacientes descritos con esta duplicación presentaron un retraso mental severo. Una mujer con 23 años de edad no tuvo menstruación (Clark y cols. 1980), mientras que en otro caso también de 23 años (Moreno y cols. 1980) no se menciona nada sobre la pubertad. Nuestro grupo a descrito otros dos casos Rodríguez y col., (2001) con esta misma cromosomopatía, asociada en ambos pacientes con agenesia de cuerpo de calloso.

Una niña de tres años de edad, con un cromosoma extra del que se sospechaba que podía tratarse de una dup(8)(pter-q22.1), fue descrita por Rethoré y cols. (1977), presentando unos rasgos faciales y anomalías radiológicas típicas de la trisomía 8 en mosaico, aunque con un retraso mental mucho más severo que en individuos con este mosaicismo.

Bernsen y cols. (1977), describieron el primer caso de dup(8)(p21-qter) en una niña de 17 años con retraso mental moderado, pliegues plantares profundos y contracturas en varias articulaciones.

Una niña con anomalías faciales similares a las descritas en pacientes con dup(8p), (estatura baja, escoliosis, genitales hipoplásicos, camptodactilia y clinodactilia de dedos pequeños) con coartación de la aorta y que murió al mes y medio de vida por una hemorragia aguda, fue descrita por Lazjuk y cols. (1979). En su cariotipo se encontró una dup(8)(pter-q12), producto de una traslocación materna balanceada y en la que la autopsia reveló una hipoplasia del tracto piramidal, sin ausencia del cuerpo calloso.

Urioste y cols. (1990), presentaron un caso de nuestro grupo con trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 8, producto desbalanceado de la segregación de una traslocación (8;21)(p21;p11) paterna. El paciente, un recién nacido varón, presentaba en el momento del nacimiento un labio leporino y una fisura palatina bilaterales, como únicas alteraciones apreciables, aunque a los 10 meses se le observó una hidrocefalia, y a los 14 meses el retraso psicomotor era evidente, se observó un aumento de la actividad de la “glutathion reductasa” atribuible a la mayor dosis génica, ya que el gen está localizado en la región p2.1 del cromosoma 8, (De la Chapelle y cols., 1976). Este caso está incluido en el material analizado en este estudio.

Brazo largo (q).

Son muchos los casos publicados con un dup(8)(q22-qter), varios de ellos debido a una traslocación de novo [Fryns y cols. (1974), Chitham y cols. (1977), Sachs y van Waveren, (1981)], otros derivados de una traslocación familiar [Abuelo y cols. (1977)] o descendientes de una madre portadora de un mosacismo [Laurent y cols. (1974)]. El primer caso fue descrito por Mikkelsen y Dahl, (1973), en una mujer de 20 años con retraso mental y del crecimiento, con menstruaciones normales y múltiples anomalías dismórficas y radiológicas menores. Son muchas las similitudes entre la dup(8)(q22-qter) y la trisomía 8 en mosaico. No obstante en la duplicación, el retraso mental y de crecimiento, y la supervivencia, son más reducidos siendo la frecuencia de cardiopatías más alta, al igual que no es típica la ausencia de cuerpo calloso ni las anomalías vertebrales.

Schinzel (1977), describió un caso con un patrón de anomalías clínicas semejantes a las descritas en casos de dup(8)(q22-qter), pero cuyo análisis citogenético reveló una dup(8)(q23-qter). No obstante, este caso junto con otros publicados posteriormente, (Giorgi y cols. 1978; Fineman y cols. 1979), han servido para precisar la clínica de esta anomalía cromosómica.

Munner y Rennert (1981), publicaron el primer caso de una dup(8)(q11-qter), en un recién nacido varón, que murió a las 72 horas de vida y que tenía atresia

de coanas, cardiopatía, hipospadias, dedos primeros de manos y pies gordos y una fístula traqueoesofágica. La madre era portadora de una traslocación balanceada entre los cromosomas 8 y 13.

Cromosoma 9.

Brazo corto (p).

La duplicación del brazo corto del cromosoma 9, [dup(9p)] es un síndrome fácil de reconocer debido a que han sido muchos los casos descritos con esta anomalía. Dos de cada tres casos son mujeres, con un peso medio al nacimiento de 3000 gr. El primer caso fue descrito por Newton y cols. (1972), con braquicefalia y una apariencia facial característica, hipoplasia de los músculos periescapulares, con cifosis, escoliosis y mamilas separadas. Sólo en 3 de cada 80 casos se produce la muerte perinatal, el resto llegarán a ser adultos con un retraso mental muy severo.

Orye y cols. (1975) fueron los primeros en describir un caso de isocromosoma del brazo corto del cromosoma 9 (iso 9p). Otros casos descritos posteriormente fueron los de Abe y cols. (1977) y Moedjono y cols. (1980) que presentaron una clínica similar al primero, con labio leporino y paladar hendido, malformaciones cardíacas, hidrocefalia y malformaciones renales. Estos son rasgos clínicos similares a los casos que presentan un cariotipo con una duplicación 9p, aunque tienen más frecuentemente otras malformaciones congénitas.

Lewandoski y cols. y Centerwall y cols. (1976), publicaron simultáneamente los dos primeros casos de duplicación parcial del brazo corto del cromosoma 9, concretamente de la región (pter-p22). Ambos tenían una clínica similar a aquellos que poseen una duplicación total del brazo corto del cromosoma 9 aunque con un crecimiento y un retraso mental menos severo.

Chiyo y cols. (1976) describieron el primer caso de dup(9)(p24-p21), que tenía una clínica similar a la descrita en casos con dup(9p) con un retraso mental moderado.

Un varón de muy bajo peso que murió a las pocas horas de nacer, fue descrito por Wisniewski y cols. (1978). El paciente presentaba rasgos dismórficos similares a los de pacientes con dup(9p), además de ojos pequeños y útero inmaduro y un cariotipo con tetrasomía parcial del cromosoma 9.

Brazo largo (q).

Un niño de muy bajo peso, cuya madre era portadora de una traslocación balanceada que involucraba al cromosoma 9 y a un cromosoma del grupo G, resultó presentar un cariotipo con una dup(9)(q32-qter) causante de una clínica con labio leporino y paladar hendido, estenosis pilórica y contracturas de los dedos (Gray y cols. 1966). El niño murió a los 4 meses de vida.

La duplicación directa de la mayor parte de brazo largo del cromosoma 9 [dup(9)(q11-q32)] fue descrita en dos pacientes (Turleau y cols. 1975; Faed y cols. 1976) que presentaron retrognatia con dedos largos y flexionados. Ambos tenían más de 4 años en el momento del estudio y un retraso mental importante.

Cromosoma 10.

Brazo corto (p).

También en 1975, quedó definida la clínica de la dup(10p) por Cantu y cols., resultando ser la que años antes habían descrito Dallapiccola y Bogatti (1967) en un trabajo en el que asociaban una anomalía cromosómica sin filiar y un síndrome malformativo. Aller y cols. (1979) describieron otros casos, muchos de ellos familiares, con una dup(10p) compartiendo todos ellos una clínica basada en retraso del desarrollo pre y postnatal, retraso mental, dolicocefalia,

defectos de osificación, desproporción craneofacial, pelo fino y seco, con piel atrófica. La mortalidad en el periodo perinatal es muy elevada, presentando una hipotonía severa.

Stene y Stengel (1977) publican una serie de familias en las que habían encontrado la segregación de distintas traslocaciones, dando lugar todas ellas a la trisomía del brazo corto del cromosoma 10 en algún paciente de su descendencia. En estos pacientes se diagnosticaba un retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, con retraso mental y dolicocefalia.

Un caso descrito por Grosse (1975) y otro posteriormente por Moric-Petrovis y cols. (1976), que presentaban una $\text{dup}(10)(\text{pter-p14})$, tenían un patrón de anomalías y un grado de retraso motor y mental muy similar al descrito en pacientes con una $\text{dup}(10)(\text{pter-p11})$ aunque con mayor grado de supervivencia perinatal. Incluso un varón de 30 años, con retraso mental y fenotipo normal fue descrito por Slinde y Hansteen (1982), presentando la misma duplicación cromosómica.

Cromosoma 11.

Brazo corto (p).

Falk y cols. (1973) describieron un paciente de 10 años de edad, con una $\text{dup}(11)(\text{pter-p11})$, que tenía un retraso mental severo, con nariz y lengua alargada y úvula bífida. Palmer y cols. (1976), publicaron otro caso con la misma duplicación y una clínica similar, además de tener labio leporino y paladar hendido.

La duplicación del segmento intersticial (p14-p12) del cromosoma 11, [$\text{dup}(11)(\text{p14-p12})$] como consecuencia de un reordenamiento materno, fue publicado por Sanchez y cols. (1974) en un niño de 3 años con un retraso mental severo y múltiples anomalías tales como labio leporino, reflujo vésico-renal y paladar hendido.

Falk y cols. (1977), presentaron un caso con severo retraso mental y del crecimiento, con una frente muy amplia, hipertelorismo y puente nasal muy ancho, en el que tras hacer el estudio citogenético comprobaron que se trataba de una trisomía de parte del cromosoma 11, concretamente del brazo corto (11p). En años posteriores se han descrito más casos con este mismo resultado citogenético y un fenotipo muy similar al Síndrome de Beckwith-Wiedemann, (Warizi y cols.1983; Turleau y cols. 1984; Journel y cols. 1985) por lo que parece que la localización del gen de este síndrome estaría en esta zona del cromosoma 11.

Una niña de 10 años con un retraso mental profundo, heredó el producto desbalanceado de una traslocación familiar paterna, que resultó en una dup(11)(pter-p14). La paciente presentaba microftalmia, cardiopatía y malformaciones renales (Bajolle y cols. 1978).

La duplicación del cromosoma 11 que implica al segmento (p14-p11), fue descrita por Strobel y cols. (1980) en un niño de 5 meses con labio leporino y paladar hendido, atrofia de la retina y un retraso mental moderado, la anomalía tenía origen familiar. También en 1980, Palutke y cols. describieron la misma duplicación, en este caso producida de novo, en una niña con cardiopatía, ausencia de pulgares y anomalías menores y que murió a los 7 meses de vida.

Brazo largo (q).

Wright y cols. (1974) estudiaron un feto con anencefalia y craneoraquisquisis, y su estudio citogenético reveló una dup(11)(q23-qter). Otros casos han sido publicados posteriormente (Ridler y cols. 1979) con la misma duplicación, y todos ellos murieron en el periodo perinatal.

Bader y cols. (1978) describieron un paciente de sexo femenino, con cardiopatía y con una clínica similar a la de pacientes que tenían una duplicación del segmento (q23-qter) del cromosoma 11, y que murió a los 8 meses de vida. Su estudio citogenético reveló una dup(11)(q21-qter). Una

segunda paciente fue descrita con la misma duplicación, por Pinho y cols. (1981) con infecciones recurrentes, microftalmía, lobulación pulmonar anómala, arrinencefalia y ausencia del cuerpo calloso, murió a los 16 años.

Cromosoma 12.

Brazo corto (p).

Han sido varios los casos descritos con una dup(12p), permitiendo así la definición de un patrón de anomalías asociadas a ésta anomalía cromosómica (Uchida y Lin, 1973; Biederman y cols. 1978; Qazi y cols. 1981;). El primer caso fue descrito por Uchida y Lin (1973) quienes presentaron un paciente con unos rasgos faciales similares a los del Síndrome de Down, además de turribraquicefalia, dedos y manos cortas y anchas y clinodactilia del 5 dedo, retraso en la maduración ósea y atresia anal.

Brazo largo (q).

Hobolth y cols. (1974) describieron un caso con una dup(12)(q24-qter), de origen familiar, que presentaba una clínica con cabeza asimétrica y alargada, dolicocefalia e hipertelorismo, y macrosomía. Otro caso también de origen familiar, fue descrito por Hemming y cols. (1979) con una clínica similar y muerte perinatal.

De Muelenaere, (1980), encontró en el análisis citogenético de un niño con un retraso mental severo y anomalías craneofaciales, una trisomía del brazo largo del cromosoma 12 (12q).

Cromosoma 13. Es un cromosoma acrocéntrico.

Brazo largo (q).

En 1974, el cromosoma 13, fue estudiado por Schinzel y cols. quienes publicaron una revisión de los casos que habían encontrado con algún tipo de duplicación de este cromosoma. En esta revisión se incluía un caso con dup(13)(pter-q14) que se describía con una cara con una nariz grande y bulbosa, labio superior fino y mandíbula retraída. Los casos que se han descrito con esta duplicación tenían una edad comprendida entre los 6 meses y los 20 años, pero todos los que superaron el año de vida, presentaban microcefalia y retraso mental. También en esta revisión se incluía otro caso con dup(13)(q21-qter) con un peso al nacimiento y un crecimiento postnatal normal, con múltiples hemangiomas capilares en cara y cuello, con filtrum largo y labio superior fino y sinofridia; casos posteriores han revelado que también puede aparecer trigonocefalia, hernias umbilical e inguinal y anomalías renales. Entre los casos descritos, es frecuente el retraso mental profundo, hiperactividad y comportamiento agresivo, teniendo una muerte perinatal el 50% de ellos.

Noel y cols. (1976) describieron el primer caso con una dup(13)(pter-q12), en una niña de 6 años, con un retraso mental no muy severo y sin anomalías físicas, a excepción de clinodactilia del 5º dedo de las manos. Posteriormente, Moedjono y Sparkes (1979), publicaron un segundo caso con la misma duplicación, en un niño de 37 meses, con microcefalia y retraso mental moderado (correspondiente al de un niño de 20 meses).

Una niña de 18 meses, con microcefalia, estatura corta, y retraso mental, fue estudiada por Kaye y cols. (1977), con un resultado citogenético que revelaba una dup(13)(pter-q31), y una clínica similar a la descrita en casos con una dup(13)(pter-q14)(Schinzel y cols. 1974) que incluía nariz larga y bulbosa, mandíbula corta y labio fino, hipertelorismo y calcificaciones renales.

Escobar (1974) describió una duplicación del brazo largo del cromosoma 13 [dup(13)(q22-qter)] en un paciente con leve retraso mental y del crecimiento, con labio leporino, hexadactilia y alteraciones en el hemograma. Otros pacientes han sido estudiados posteriormente, y ninguno murió durante el periodo de observación, incluso uno de ellos vivió hasta los 40 años (Williamson y cols. 1980).

Los hallazgos clínicos encontrados en un paciente de 20 años, y publicados por Funderburk y Landau (1976), eran muy similares a los encontrados en pacientes con una dup(13)(q14-qter) (Schinzel y cols. 1974). Se trataba de un paciente de estatura normal, y retraso mental severo, con un lenguaje muy pobre. Su cariotipo reveló un cromosoma 13q+, que resultó ser una duplicación de la región (q14-q32),

Un caso con retraso psicomotor y retraso mental moderado, con hexadactilia bilateral y sinofridia, fue descrito por Kaye y cols. (1977), como portador de una duplicación del brazo largo del cromosoma 13, en este caso de la porción (q31-qter).

Riccardi y cols. (1979), publicaron el caso de una niña de 21 meses de edad, que tenía un desarrollo del crecimiento normal, con algunos rasgos dismórficos, tales como microcefalia, anomalías dentales y clinodactilia del 5º dedo, con retraso mental, y una hermana con retinoblastoma y otras anomalías típicas de una del(13)(q14). El cariotipo reveló una dup(13)(q12-q22).

La dup (13)(q13-q14) es compatible con un fenotipo normal. El primer caso descrito (Rivera y cols. 1981) fue el de una niña de 3 años, fenotípicamente normal, pero con una hermana con retinoblastoma y delección de la zona (q13-q14) del cromosoma 13, derivado de una traslocación materna entre los cromosomas 13 y 20. Strong y cols. (1981) describieron otro caso con la misma duplicación cromosómica en pacientes con algún familiar afectado de retinoblastoma.

Cromosoma 14. Es un cromosoma acrocéntrico.

Brazo largo (q).

En 1974, Coco publica un caso que presenta retraso en el crecimiento, microcefalia y retraso mental severo, y en cuyo estudio citogenético encontró una duplicación de la región (pter-q13) del cromosoma 14. Esta misma clínica la encontró Fryns (1977) en otro caso muy similar y con el mismo resultado citogenético.

Dos niñas con una anomalía cromosómica derivada de una traslocación familiar entre los cromosomas 2 y 14, presentaban una dup(14)(pter-q13), y la clínica consistía en estatura baja, microcefalia y retraso mental moderado, siendo ambas moderadamente dismórficas a la edad de 7 años (Fryns y cols. 1974) y 3 años (Coco y Penchaszadeh, 1977).

Young y cols. (1976), describen el caso de una niña de 3 años de edad, con una dup(14)(pter-q11). La niña presentaba un retraso mental importante, con escafocefalia y un crecimiento normal.

En 1976, Lo Curto y cols. publicaron el primer caso de una dup(14)(pter-q24). Se trataba de una anomalía originada de novo, al igual que la descrita por López Pajares y cols. (1979), y con la misma clínica que describieron más tarde Cottrall y cols. (1981) en un caso con esta misma anomalía que por primera vez era de origen familiar. Se trataba de un paciente con muy bajo peso, que murió a las 47 horas de vida, con una laringe hipoplásica, ausencia de un riñón, fusión de lóbulos anteriores y ausencia de cuerpo calloso.

Una mujer de 21 años de edad con ciclos menstruales regulares y estatura baja, fue estudiada citogenéticamente por presentar además microcefalia, retraso mental severo y otras anomalías menores. Como resultado de su estudio citogenético, Castel y cols. (1976) encontraron una duplicación de la región (pter-q14) del cromosoma 14, causante de esta clínica.

Pfeiffer (1973) describió un paciente con una trisomía parcial del cromosoma 14, concretamente de la región (q23-qter), que supuso en el paciente un retraso en el desarrollo, además de anomalías dismórficas. La alteración cromosómica del paciente era consecuencia de una traslocación recíproca y balanceada en uno de sus progenitores

Existen varios casos publicados de duplicación del segmento distal del cromosoma 14q, [dup(14)(q22-qter)], sin que exista un patrón de anomalías clínicas definidas para esta duplicación. El primer caso fue descrito por Pfeiffer y cols. (1973), presentando glaucoma y sordera, más tarde Wahlstöm (1974) describió otro caso con la misma duplicación y con hidronefrosis y en 1977, Fryns y cols. describieron otro caso con estenosis aórtica. No obstante, aquellos casos que sobrevivieron presentaron un severo retraso en el desarrollo.

Cromosoma 15. Es un cromosoma acrocéntrico.

Brazo largo (q).

Varios casos han sido publicados con una dup(15)(pter-q22), los primeros datan de 1975, cuando Cohen y cols. por un lado, y Bannister y Engel por otro, publicaron dos casos con la misma anomalía cromosómica, pero con unos rasgos clínicos que sólo coincidían en el retraso mental y del crecimiento.

La duplicación del segmento terminal del brazo largo del cromosoma 15, (q21ó22-qter), ha sido descrita en varias familias que compartían rasgos como, asimetría de la cabeza y de la cara con frente y occipucio prominentes, nariz voluminosa y mandíbula pequeña, y otras características individuales. El primer caso fue descrito por Fujimoto y cols. (1974) presentando cataratas, además de los rasgos ya descritos.

Gregoire y cols. (1981), publicaron un caso de una niña con múltiples malformaciones que murió a los 6 meses de vida, con una cardiopatía, riñones en herradura y ausencia de útero y ovarios, y cuyo cariotipo reveló una dup(15)(q23ó24-qter).

La mayoría de los pequeños marcadores bisatelitados que encontramos en los casos descritos en la literatura, derivan de los cromosomas 15, 22 ó algún otro cromosoma acrocéntrico. Son muchos los casos descritos que derivan del cromosoma 15, el primero fue estudiado por CenterWall y Morris (1975), que describió un caso con un marcador isodicéntrico de la región (pter-q11) del cromosoma 15. Desde entonces han aparecido más estudios referentes al mismo marcador, presentándose en todos ellos un desarrollo del embarazo y un peso al nacimiento, normales. La mayoría de las características clínicas que presentan al nacimiento, son más bien inespecíficas, tales como dismorfia facial con enoftalmos, epicantus, estrabismo, orejas malformadas y clinodactilia del 5º dedo. Lo más consistente es su retraso mental profundo asociado con alteraciones de la personalidad y en el comportamiento, con agresividad, automutilación y autismo. Una descripción detallada de esta anomalía cromosómica fue publicada por Hansen y cols. (1977) y más tarde por Schinzel (1981). Tienen una supervivencia relativamente normal, al igual que el desarrollo de la pubertad, que también es normal. En algunos pacientes con éste marcador se encontró una clínica similar a la de los pacientes con Síndrome de Prader-Willi (Fujita y cols. 1980; Wisniewski y cols. 1980).

Cromosoma 16.

Brazo corto (p).

Son pocos los casos descritos con una dup (16p), ya que presentan múltiples anomalías congénitas que van a tener poca supervivencia postnatal. La mayoría se deben a una segregación desbalanceada de una anomalía familiar (Magnelli y cols., 1976; Leschot y cols., 1979; Cohen y cols., 1983), y sólo en alguna ocasión se debe presumiblemente a una anomalía de novo. La primera

dup(16p) aparece en 1976, cuando Magnelli publica una serie de casos con retraso mental en los que realiza el estudio cromosómico. Más tarde Leschot y cols. (1979) describieron un grupo de niños (dos de ellos diagnosticados prenatalmente) en 4 familias portadoras de una traslocación con el cromosoma 16 implicado. Las anomalías típicas recuerdan a la trisomía 18, con severo retraso del crecimiento pre y postnatal, dolicocefalia, microrretrognatia, orejas malformadas, contracturas, 5º dedo muy pequeño, además de que pueden tener ausencia de pulgares.

Brazo largo (q).

Este mismo año, Francke (1972) describía el primer caso con una clínica similar a la de la dup(16q) y un resultado citogenético que revelaba una dup(16)(q21-qter). Años más tarde Garau y cols. (1980) describieron otro con el mismo resultado citogenético, que murió a los 22 días por cardiopatía.

Cromosoma 17.

Brazo corto (p).

Existen varios casos descritos en los que se ha identificado una dup(17p), no obstante, no existe un patrón de rasgos específicos para esta anomalía cromosómica. Así por ejemplo, Latta y Hoo (1974) estudiaron una niña de 4 semanas que tenía una cardiopatía sin identificar, y Feldman y cols. (1982) estudiaron otra niña de 3 años y medio, con un retraso mental y de crecimiento severo, con microcórnea, hernia inguinal e hidronefrosis.

Un paciente de 11 meses con retraso en el desarrollo, sordera y múltiples rasgos dismórficos, fue estudiado por Palutke y cols. (1976) quienes encontraron en su estudio citogenético un cromosoma **extra** identificado como cromosoma 17 al que le faltaba parte de su brazo largo: dup(17)(pter-q21)

Brazo largo (q).

Berberich y cols. (1978) fueron los primeros en publicar un caso con una dup(17)(q23-qter). Se trataba de una niña de 17 años con menstruaciones irregulares pero con signos de pubertad desde los 13 años. Posteriormente, otros casos han servido para determinar el cuadro típico de anomalías que engloba esta duplicación, que consiste en cifoscoliosis toraco-lumbar, cardiopatía, hernia inguinal, anomalías renales y pulgares de implantación proximal con un severo retraso del crecimiento y del desarrollo (Turleau y cols., 1979).

Gallien y cols. (1981) estudiaron el caso de una niña recién nacida que murió a las 2 horas, con múltiples malformaciones, tales como coloboma y microftalmía, pulmones y riñones hipoplásicos, malformación cardíaca, onfalocele, divertículo de Meckel, megacolon, rizomelia y anomalías de vértebras, costillas y huesos pélvicos. El estudio citogenético reveló una dup(17)(q21-qter).

Cromosoma 18.

Brazo corto (p).

Tamburro y Johnson (1966) describieron un paciente que presentaba un pequeño marcador cromosómico metacéntrico, que más tarde se identificaría como un isocromosoma 18 [iso(18p)], al coincidir con la clínica descrita en casos posteriores con el mismo isocromosoma. Estos pacientes presentaban un patrón de anomalías menores, con dolicocefalia, cara alargada y asimétrica, estrabismo, escoliosis y/o cifosis, osteoporosis y anomalías del primer par de costillas, con alteraciones del comportamiento e irritabilidad. Rara vez presentaban anomalías cardíacas y renales (Tangheroni y cols. 1973) o sindactilia 2/3 (Nielsen y cols. 1977).

Existen varios casos publicados con duplicación familiar del brazo corto (p) del cromosoma 18. No obstante, parece que la razón por la que no se han descrito más casos, no es porque ocurra con baja frecuencia, sino más bien porque su influencia fenotípica es mínima, y los casos pueden quedar sin estudio cromosómico. El primer caso con una dup(18p), fue descrito por Jacobsen y Mikkelsen (1968) y al igual que otros que aparecieron posteriormente, todos eran fenotípicamente normales o con rasgos dismórficos inespecíficos. Sólo un niño de 5 años que tenía la duplicación (Meinecke y Koske-Westphal,1981) presentó un retraso mental severo.

Brazo largo (q).

Fredga en 1968 publicó una familia con una clínica parecida a la descrita por Edwards (1960) en la trisomía 18, pero con malformaciones cardíacas y renales, y un retraso del crecimiento pre y posnatal menos severo. Además los pacientes llegaban a la tercera edad. Al hacer el estudio citogenético, encontró una duplicación del segmento distal del brazo largo (q) del cromosoma 18,[dup(18)(q12-qter)].

Rudd y Lamarche (1971) describieron un caso con una dup(18)(q21-qter) y un cuadro clínico similar a la trisomía 18, aunque con malformaciones menos graves, como defectos cardíacos y renales (Fukuhara y cols. 1979), y coloboma de iris (Fryns y cols. 1979) y una mayor supervivencia, aunque siempre con un retraso mental profundo.

Los pacientes con duplicación del brazo largo del cromosoma 18,[dup(18)(q11-qter)], presentan una clínica que difiere en muy poco de la de los casos con trisomía 18. La única diferencia que cabe destacar es la posibilidad de una mayor supervivencia (Cohen y cols. 1972), y un mayor peso al nacimiento.

Cromosoma 19.

Brazo corto (p).

En 1980, Byrne y cols. describieron un paciente con microcefalia, anomalías cardíacas, convulsiones, sindactilia y holoprosencefalia, que era portador de una $\text{dup}(19)(\text{p}13.3\text{-pter})$

Más tarde, Salbert y cols. (1992), describieron el segundo caso con una duplicación terminal del brazo corto del cromosoma 19 [$\text{dup}(19)(\text{p}13.2\text{-pter})$], en una niña con hipotonía, sinofridia y pulgares proximales, cuyo padre era portador de una traslocación entre los cromosomas 3 y 19.

Brazo largo (q).

Lange y Alfi (1976) describieron dos hermanos, hijos de una madre que tenía una traslocación entre los cromosomas 19 y 22, que murieron a los 6 y 2 meses de edad, respectivamente. Ambos pacientes presentaron braquicefalia, ptosis, labio leporino, cardiopatía, quistes renales e hidronefrosis, y sus cariotipos revelaron una $\text{dup}(19)(\text{q}13\text{-qter})$.

Dos hermanos de 11 y 8 años con braquicefalia, ptosis y cifosis torácica, fueron publicados por Schmid en 1979, presentando ambos un cariotipo con $\text{dup}(19)(\text{q}13\text{-qter})$, derivada de una traslocación parental.

Cromosoma 20.

Brazo corto (p).

Carrel y Sparkes (1971), describieron un caso cuya clínica coincidió con la descrita más tarde por Taylor en 1976, ambos presentaban un crecimiento pre y postnatal normal y un cariotipo con una $\text{dup}(20\text{p})$. Como rasgos clínicos a

destacar, presentaron braquicefalia, cara redonda con miopía, cifosis y mamilas separadas con hernias umbilicales e inguinales.

Brazo largo (q).

Una niña de 11 meses de edad con múltiples rasgos dismórficos y malformaciones, fue descrita por Pawlowitzki y cols.(1978). La niña presentaba labio leporino, agenesia de hemidiafragma derecho y posiblemente una malformación cerebral. Según los autores, en el cariotipo se encontró una duplicación de casi la totalidad del brazo largo del cromosoma 20 [dup(20)(q11-qter)], consecuencia de una traslocación 16/20 materna. Clínicamente, el caso era muy similar a los descritos con dup(20p).

Cromosoma 21. Es un cromosoma acrocéntrico.

Brazo largo (q).

Duplicaciones del cromosoma 21, excluyendo el segmento terminal del brazo largo (qter-q22.2 ó q22.3), dan lugar a una clínica parecida a la del Síndrome de Down, pero con un retraso mental moderado. La mayoría de los casos descritos, presentan bien un anillo extra del cromosoma 21 (Neu y cols. 1971) o una fusión de dos cromosomas 21 por sus brazos largos, dando lugar a un cromosoma 21q+, bisatelitado, con un segundo centrómero inactivo (Bartsch-Sandhoff y Schade, 1973).

Lindenbaum y Bobrow (1975), describieron un caso con una dup(21)(pter-q21), que no supone la duplicación de la región del Síndrome de Down, y con rasgos faciales leves, hernia inguinal y umbilical y criptorquidia.

Cromosoma 22. Es un cromosoma acrocéntrico.

Brazo largo (q).

En 1965 se describió un caso con un pequeño cromosoma marcador extra, de origen desconocido. A partir de este momento comienzan a estudiarse casos con un fenotipo similar, encontrándose en todos ellos el mismo cromosoma marcador extra. A todos ellos se les catalogó como "Síndrome de Cat-eye", por presentar unos ojos con un aspecto que recordaba a los de los gatos (el origen del marcador aún no estaba definido). Años más tarde, en 1981 Schinzel lo describió como un cromosoma isodicéntrico bisatelitado, probablemente derivado de uno o dos cromosomas 22 [Iso 22(pter-q11)], existiendo así un mismo segmento cuadruplicado. Esto ha sido confirmado posteriormente mediante la aplicación de técnicas moleculares (FISH).

Pocos casos han sido descritos con una dup(22)(pter-q12), el primero se trataba de un varón con un retraso del crecimiento severo, labio leporino, cardiopatía, hipoplasia renal, atresia de ano, hipospadias y criptorquidia (Niermeijer y cols. 1976), un año más tarde se publicó el caso de una mujer con cardiopatía y microftalmía (Al Saadi y cols. 1977), y años más tarde se describió una niña recién nacida que también reveló una cardiopatía y microftalmía con rasgos dismórficos (Bendel y cols. 1982) y la misma anomalía cromosómica.

Jotterand-Bellomo (1977) describió un niño de 83 días con malformaciones cardíacas, hipoplasia renal, criptorquidia y hernias inguinales con micromelia de todas las extremidades y ausencia de falanges, y cuyo estudio citogenético presentó una dup(22)(q11-qter). Otro caso fue descrito años más tarde (Fujimoto y cols. 1983) con la misma anomalía cromosómica; se trataba de un varón de 25 meses de edad, con labio leporino bilateral, riñones hipoplásicos, criptorquidia y un retraso mental y del crecimiento severo. Urioste y cols. (1994) describieron una niña, perteneciente a los casos de nuestro grupo, con rasgos típicos del Síndrome de Cat Eye, que presentaba en su cariotipo un

marcador extra. Mediante técnicas de FISH, este marcador se identificó como derivado del cromosoma 22, quedando tipificada la niña como portadora de una tetrasomía 22q11, de origen familiar, ya que su madre tenía el mismo marcador pero en mosaico.

Cromosoma X.

Brazo corto (p).

En 1972 Bohorfoush y cols., estudiaron citogenéticamente una mujer fenotípicamente normal, pero con problemas hematológicos, y encontraron un cariotipo de 47 cromosomas y un cromosoma X extra deleciónado, [47,XXXp-].

En 1980, Bernstein y cols. publicaron un caso de una mujer cuyo cariotipo reveló una duplicación del cromosoma X [dup(X)(pter-p21)] que había tenido varios hijos malformados con cariotipo de varón que recibieron la X anómala.

Pacientes con una duplicación directa de algún segmento del cromosoma X, presentan por lo general múltiples anomalías. En 1979, Narahara y cols. estudiaron citogenéticamente a un niño de 16 meses de edad con retraso mental, rasgos dismórficos menores y genitales masculinos externos normales, resultando tener una duplicación en tandem del fragmento Xp22. Un año más tarde (1980), Bernstein y cols. publicaron el caso de una madre con una duplicación en tandem del cromosoma X, [dupX(p21-pter)] que tuvo una hija con un retraso mental profundo, labio leporino, comunicación interventricular (CIV) y genitales externos e internos femeninos, cuyo cariotipo reveló la misma duplicación materna del cromosoma X, además de un cromosoma Y, (46,Xp+Y). Un segundo embarazo terminó en aborto con el mismo cariotipo y genitales externos e internos femeninos. En este punto tenemos que comentar, que en 1994, Tsutomu O. y Noutaeke M., propusieron la existencia de un gen de determinación testicular (TDF-X) localizado en el brazo corto del cromosoma X (zona duplicada en éste caso). Este gen está sujeto a "inactivación", pero dos copias activas del mismo, anulan la actividad del gen

SRY del cromosoma Y, que interviene en la formación testicular, dando lugar al desarrollo de genitales femeninos.

Brazo largo (q).

En 1981, Varella-Garcia y cols. estudiaron un paciente con una duplicación directa del cromosoma X, concretamente de las bandas (q21-qter), en una paciente con un crecimiento normal y un útero pequeño.

Cromosoma Y.

Brazo largo (q).

En 1977 (Brogger y cols.) y en 1978 (Dorus y Nielsen) estudiaron varios casos con un cromosoma Y de gran tamaño en los que se encontró una duplicación de la banda (q12). En algunos estudios este exceso se relacionó con un aumento en la tendencia de una conducta violenta y/o con problemas de integración social (Brogger y cols. 1977), no obstante esta asociación no ha sido claramente establecida. Lo mismo ocurre con la relación entre un cromosoma Y grande y un mayor número de abortos (Nielsen, 1978), que también es algo cuestionable en la actualidad.

1.9.7.- Mosaicos estructurales

A veces las anomalías estructurales descritas en el apartado anterior, aparecen sólo en una proporción de las células del paciente. Estos casos que presentan un mosaicismo estructural, son debidos a una mala segregación cromosómica. Este tipo de anomalías estructurales en mosaico, se han descrito procedentes de algunos cromosomas pero no de todos. A continuación, detallamos por cromosoma, una revisión de los casos publicados con este tipo de anomalía.

Los primeros casos descritos con tetrasomía 5p en mosaico (Stanley y cols., 1993; Sijmons y cols., 1993), presentaban unos rasgos clínicos que consistían en anomalías craneofaciales, hidrocefalia tetraventricular, lipoma en la parte anterior del cuerpo calloso y anomalía de Dandy-Walker, micrognatia, cuello corto con piel redundante, manos con dedos largos y clinodactilia del quinto dedo, tórax en campana e hipoplasia de los músculos abdominales. En 1997, Lorda-Sánchez y cols., de nuestro grupo describieron un caso con una tetrasomía 5p en mosaico, en un paciente con una clínica similar a la descrita en pacientes con trisomía 5p, aunque más severa que en los pacientes con mosaicismo de tetrasomía 5p. El mosaicismo 46,XX/47,XX,+i(5p), se encontró en distintas proporciones en linfocitos, fibroblastos de piel y condrocitos, sugiriendo que la diferencia de la gravedad de los rasgos clínicos de los casos, podía deberse a la distribución tisular del mosaicismo.

Erikson y cols. (1968) publicaron un caso de una niña de 4 años y medio, con retraso mental y del crecimiento, con una CIV y rasgos dismórficos menores y cuyo cariotipo reveló un mosaicismo para la dup(7)(pter p13).

Fryns (1978) describió una dup(7)(q22ó31-qter) en un paciente en el que se había originado de novo la anomalía cromosómica, pero cuya clínica no coincidía del todo con los casos previamente descritos con esta duplicación (Carpentier y cols. 1972). Tras el estudio citogenético se determinó que el paciente tenía un mosaico de dup(7)(q22ó31-qter).

Un niño de 12 años de edad fue descrito por Warkany y cols. (1962) con crecimiento normal y retraso mental moderado, con un cariotipo que presentó un cromosoma 8 p- extra, [dup(8)(p11-qter)] en el 50% de los linfocitos analizados. El caso descrito presentaba muchas de las anomalías típicas de la trisomía 8 en mosaico: pliegue plantar profundo, contracturas, anomalías radiológicas y urogenitales.

Una niña de 11 años y medio, con una clínica que sugería una trisomía del cromosoma 8 en mosaico, fue estudiada y descrita por Pfeiffer y cols. (1978). La niña presentaba una clínica con pliegues plantares profundos, retraso mental

moderado, movilidad limitada de varias articulaciones, anomalías radiológicas de las vértebras, costillas y huesos pélvicos, y un patrón de dermatoglifos típicos de la trisomía 8 en mosaico. El estudio citogenético reveló una dup(8)(p21 pter) en mosaico.

Dinno y cols. y Rutten y cols. (1974) describieron los dos primeros casos de mosaicismo de isocromosoma 9p, que tenían una clínica similar a los casos con una dup(9p) pero sin malformaciones mayores debido al bajo grado de mosaicismo.

Un cromosoma 9 extra con delección de la parte distal del brazo largo, fue encontrado en todos los linfocitos estudiados por Fryns y cols. (1978) en un niño en el que no se encontró dicho cromosoma en fibroblastos. Se trataba de un recién nacido de bajo peso y microcefalia que murió a los dos meses de vida, con una clínica similar a la trisomía 9 en mosaico.

Pallister y cols. (1977) describieron dos casos de 19 y 37 años, ambos eran pacientes profundamente retrasados, incapaces de sentarse y hablar, con contracturas y una cara peculiar. El estudio citogenético de sus linfocitos, resultó ser normal, pero en fibroblastos, mostró un pequeño cromosoma metacéntrico extra cuyo origen se sospechó que era del cromosoma 12. En 1982, Teschler-Nicola y Killiam describieron un niño de tres años de edad, con un retraso mental severo y una cara peculiar, que recordaba a los paciente descritos por Pallister y cols. (1977), cuyo estudio citogenético en linfocitos reveló un cariotipo normal, sin que se analizaran fibroblastos. Posteriormente, han sido publicados varios casos afectados con las mismas anomalías fenotípicas, (Pagon, 1983; Robinow, 1984; Lubinsky, 1983) demostrándose la presencia de un isocromosoma 12p en fibroblastos de piel. Se trata de un mosaico tisular.

Harrod y cols. (1980), describieron los primeros casos de mosaicismo del fragmento (q24-qter) del cromosoma 12, en dos pacientes en los que no existía parentesco familiar, y presentaban una clínica similar con sinostosis proximal entre el radio y el cúbito.

Es destacable que hay algunos cromosomas que no aparecen implicados en este tipo de anomalías cromosómicas. Al menos no han sido descritos hasta el presente.

1.9.8.- Marcadores.

Los marcadores cromosómicos, también llamados cromosomas estructurales anómalos extra (ESAC: Extra Structural Abnormal Chromosomes) son pequeños cromosomas supernumerarios que se producen debido a roturas de cromosomas, y cuyos portadores van a tener duplicaciones y en algunos casos incluso triplicaciones del segmento cromosómico implicado en el marcador (Blennow y cols. 1995).

Los marcadores se han encontrado tanto en individuos completamente normales como en individuos con distintas anomalías fenotípicas, por lo que cuando un marcador es identificado prenatalmente, es muy difícil predecir si el feto va a estar afectado o no (Plattner R. 1993).

En caso de que se trate de un marcador familiar es de esperar que su repercusión clínica sea leve, si la tiene, y que sea parecida a la de su progenitor portador. También puede ocurrir que el marcador sea de novo, en cuyo caso, el riesgo de que exista una repercusión fenotípica es del 13% (Warburton, 1991).

La identificación de marcadores cromosómicos y la descripción de su significado clínico, es uno de los problemas de la citogenética clásica que probablemente será resuelto con las técnicas de genética molecular (Daniel y cols. 1994).

La frecuencia de éstos marcadores ha sido estimada entre 0,14-0,72 /1000 para recién nacidos (Jacobs y cols.1974; Hamerton y cols. 1975; Nielsen y Rasmussen, 1975; Buckton y cols. 1985. Nielsen y Wohlert, 1991) y entre 0,65-1,5 /1000 en estudios prenatales (Ferguson-Smith y Yates, 1984; Warburton, 1984; Hook y Cross, 1987; Sachs y cols. 1987; Warburton, 1991).

Cuando se trata de marcadores cromosómicos de origen autosómico, existe un mayor riesgo para que el portador presente anomalías fenotípicas. Una excepción parecen ser los ESACs derivados de heterocromatina pericéntrica de los cromosomas 1,9,15 y 16. Estos casos han sido publicados como fenotípicamente normales (Callen y cols., 1990). Sin embargo, los isocromosomas i(12p) y i(18p) son ambos ESACs incluidos en síndromes perfectamente descritos, y están asociados con un alto riesgo de anomalías.

De acuerdo con estudios realizados en grandes poblaciones con marcadores, aproximadamente el 86% de los ESACs son derivados de cromosomas acrocéntricos (Buckton y cols. 1985). En el estudio de Buckton y cols., hay que tener en cuenta que sólo se identificaron como marcadores acrocéntricos aquellos en los que existían satélites. Sin embargo, en un estudio posterior realizado sobre 50 ESACs (Blewnow y cols. 1995), en el que se emplearon técnicas moleculares, se encontraron 37 (74%) de origen acrocéntrico, de los cuales 5 (10%) no tenían satélites (en el estudio de Buckton, fueron considerados como marcadores de origen no-acrocéntrico).

El ESAC más común es la inversión duplicación del cromosoma 15 (inv dup(15)) que constituye aproximadamente la mitad de los casos en estudios poblacionales (Buckton y cols., 1985). Podemos encontrar dos tipos de inv dup(15) (Robinson y cols., 1993):

- 1 .- Metacéntrico y a base exclusivamente de heterocromatina: inv dup(15)(pter-q11..q11pter), cuyos portadores han sido descritos como fenotípicamente normales.
- 2 .- De mayor tamaño y más acrocéntrico: inv dup(15)(pter-q12-13::q12-13 pter) cuyos portadores presentan una clínica caracterizada por un comportamiento autista y retraso mental de varios grados, pero con anomalías físicas discretas.

La mayoría de las inv dup(15) cromosómicas originadas de novo tienen un origen materno y parecen ser derivados de 2 cromosomas 15 diferentes que han sufrido

un error en la replicación, una excepción son los casos con inv dup(15) y Síndrome de Prader Willy (PWS) en los que existen fenómenos de disomía uniparental (Blennow y cols. 1995).

1.10.- ESTUDIOS EN GRUPOS DE POBLACIONES.

Hasta 1974, los estudios citogenéticos se realizaban en casos aislados o familiares. Es a partir de 1975 cuando comienzan a publicarse series de individuos estudiados citogenéticamente y se empieza a hablar de frecuencias de anomalías cromosómicas en distintos grupos poblacionales.

La frecuencia de aneuploidías y reordenamientos cromosómicos estructurales en niños recién nacidos, ha sido estudiada en diversas poblaciones (Nielsen y Sillesen, 1975; Hook y Hamerton, 1977; Ferrari y cols. 1982; Bororik, 1989), en las que se analizaron citogenéticamente distintas series de recién nacidos, y en las que se encontraron distintas frecuencias de anomalías cromosómicas. Los avances en las técnicas citogenéticas, han facilitado la detección de un mayor número de cromosopatías, no obstante la frecuencia de anomalías cromosómicas obtenida en los primeros estudios, no es muy distinta respecto a los más recientes. (Lin y cols. 1976. Buckton y cols. 1980. Hansteen y cols. 1982. Nielsen y cols. 1982). Pero, es muy posible, que se observen grandes diferencias en cuanto a la identificación de anomalías cromosómicas muy pequeñas en casos de niños con defectos congénitos con cariotipos considerados normales en las series estudiadas en años anteriores.

Los estudios comienzan a realizarse, tanto en poblaciones seleccionadas por algún motivo que haga sospechar la presencia de una anomalía cromosómica (retraso mental, alteraciones fenotípicas...), como en poblaciones no seleccionadas. Como es lógico en las poblaciones seleccionadas, la tasa de anomalías cromosómicas resultó ser muy superior a la observada en poblaciones de individuos no seleccionados.

1.10.1.- Poblaciones seleccionadas.

Los estudios citogenéticos que se han realizado en poblaciones previamente seleccionadas han obtenido unas frecuencias de anomalías cromosómicas que oscilan entre un 2,5% y un 32,8%. (Tharapel y Summitt, 1977. Gripenberg y cols. 1980. Coco y Penchaszadeh, 1982. Fryns y cols, 1984). Estas diferencias se explican debido a que se han realizado en poblaciones seleccionadas por características diferentes que van desde retraso mental a malformaciones congénitas, así como por edad de los pacientes, tipo de defectos que presentan, padres portadores de una anomalía, historia de abortos en la familia, hermanos anteriores con anomalías cromosómicas o fenotípicas, etc.

Entre los trabajos publicados en los que se analiza una población seleccionada, podemos encontrar diferentes tipos de estudios dependiendo de la causa por la que se seleccione la población:

1 .- Aquellos que estudian niños que *mueren en el periodo perinatal*. Sutherland y cols. (1978), encuentra una frecuencia de anomalías cromosómicas en un 6,9% de los casos. Roslyn y cols. (1984), sin embargo, observaron una frecuencia de anomalías cromosómicas un poco menor de un 4,8%. Otros autores que estudian este mismo tipo de poblaciones, encuentran frecuencias que oscilan entre el 4 y el 7% (Machin y Crolla, 1974; Bauld y cols., 1974; Kuleshov, 1976; Ellis y Bain, 1984; Angell y cols., 1984). No obstante, dado que los tamaños muestrales son distintos, es posible que las diferencias entre ellos no sean significativos, sino sólo muestrales.

2 .- Aquellos que estudian a todos los recién nacidos con *malformaciones congénitas* en los que se sospechaba la presencia de una anomalía cromosómica. Entre ellos podemos destacar el de Singh (1977), que estudió 451 casos de niños recién nacidos vivos con sospecha de cromosomopatía, y encontró una frecuencia de anomalías cromosómicas en el 28,8%. Del mismo modo, el estudio de Verma y Dosik (1980), que corresponde a una muestra de 357 casos de recién nacidos vivos con sospecha de

cromosopatía, encuentra una frecuencia de anomalías cromosómicas del 27,2%. También Borovik (1989), en una serie de 109 recién nacidos en los que sospechó la presencia de una anomalía cromosómica (excluyendo la trisomía 21) encontró una cromosopatía en el 28,4% de los casos. En un estudio realizado con los datos del de nuestro grupo, sobre recién nacidos con malformaciones congénitas (Villa y Lorda, 1996) se encontraron anomalías cromosómicas en el 25% de los casos a los que se les realizó el cariotipo.

Borovik en 1989, una de las variables que estudió fue la edad de las madres de esos niños recién nacidos con sospecha de cromosopatía. En su muestra, las madres tenían una edad media de 30,3 años (18-46 años). En el grupo de cromosomas normales la edad media fue de 28,6 años y en el de trisomías libres (excluyendo trisomías 21) era de 32,4 años.

1.10.2.- Poblaciones no seleccionadas.

La frecuencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos no seleccionados, fue propuesta en 1974 por Jacobs y cols. al estudiar una muestra de 11.680 recién nacidos consecutivos, de los cuales el 0,66% presentaron una cromosopatía. Más tarde en 1989, Borovik la ratifica encontrando en su muestra de recién nacidos una frecuencia de cromosopatías de 0,65%. Este autor encontró, como se puede observar en la Tabla 11, que un 0,25% de las cromosopatías implican cromosomas sexuales, un 0,21% son anomalías cromosómicas balanceadas y un 0,20% son anomalías desbalanceadas y trisomías autosómicas (siendo más de la mitad de ellas trisomías del cromosoma 21).

TABLA 11

Frecuencia de anomalías cromosómicas en una población de recién nacidos (0,65%) (Borovik 1989)

ANOMALÍA CROMOSÓMICA.	FRECUENCIA
Cromosomas sexuales:	0,25%
Autosómicas balanceadas:	0,21%
Trisomías autosómicas y anom. desbalanceadas:	0,20%
TOTAL:	0,65%

Hasta este momento, las técnicas utilizadas no eran de alta resolución, por lo que probablemente, la frecuencia está determinada por el poder de resolución de la tecnología disponible. Por ello, en la actualidad, esas frecuencias son, sin duda, mucho mayores. Esto se observa ya en el trabajo de Nielsen (1991) que estudia citogenéticamente una población de 34.910 recién nacidos no consecutivos. La frecuencia de anomalías cromosómicas (autosómicas y sexuales) que observa es de un 0,84%, siendo las más frecuentes las que implicaban a los cromosomas sexuales, (0,23%), seguidas de la trisomía del cromosoma 21, (0,17%) y de las traslocaciones recíprocas en general, (0,14%). (Tabla 12).

TABLA 12

Frecuencia de anomalías cromosómicas en una población de recién nacidos (0,84%) (Nielsen 1991)

ANOMALÍA CROMOSÓMICA.	FRECUENCIA
Cromosomas sexuales:	0,23%
Trisomía 21:	0,17%
Traslocaciones recíprocas:	0,14%
Otras	0,30%
TOTAL:	0,84%

Hook, (1984) publicó una serie de 24.951 fetos que fueron prenatalmente estudiados citogenéticamente por amniocentesis (entre la semana 16 y la 20), por diversos motivos tales como ansiedad de la madre, tener un hijo anterior con defectos del tubo neural, o exposición a químicos o radiaciones, y encontró que en 1 de cada 200, (0.5%) existía una anomalía cromosómica estructural (Tabla 13).

En su estudio, Hook (1984), considera como factor a tener en cuenta la edad paterna, y observa que es elevada para anomalías estructurales recíprocas balanceadas de origen paterno. También estudia el sexo de los casos en los que encuentra una anomalía desbalanceada, y observa que existe una mayor proporción de mujeres que de varones; mientras que tal diferencia no existe cuando se refieren a anomalías balanceadas.

TABLA 13

Frecuencia de anomalías cromosómicas en una población no seleccionada de RN (0,5%) (Hook, 1984)

ANOMALÍA CROMOSÓMICA	FRECUENCIA
Desbalanceada:	0,17%
Balanceada:	0,36%
TOTAL:	0,5%

Como ya hemos comentado, si fuera posible utilizar de una forma más sistemática las diferentes técnicas de citogenética de alta resolución y moleculares, la frecuencia de anomalías cromosómicas sería mucho mayor. En estos momentos, constituyen la primera causa conocida de defectos congénitos.

2.- OBJETIVOS

2.- OBJETIVOS

El análisis citogenético sistemático, de alta resolución (550-850 bandas) de recién nacidos con defectos congénitos, permite la detección de anomalías cromosómicas tanto numéricas como estructurales muy pequeñas. Por ello, el estudio que se propone pretende establecer:

1º.- Determinar el número de anomalías cromosómicas con exceso y su impacto. Para ello, se han estudiado el total de alteraciones de este tipo diagnosticadas en el ECEMC en el periodo estudiado.

2º.- Tratar de establecer una correlación entre fenotipo y genotipo. Para lo que hemos analizado todas las manifestaciones clínicas presentes en los casos que hemos incluido en este estudio.

3º.- Tratar de identificar potenciales factores de riesgo, a través de análisis de diferentes variables. A la vista de los resultados proponer nuevos estudios orientados a confirmar los resultados e identificar otros posibles factores de riesgo para este tipo de anomalías.

4º.- Confirmar que las anomalías cromosómicas por exceso de material cromosómico tienen una importante repercusión en el desarrollo embrionario y fetal, afectando al correcto desarrollo y funcionamiento de todos los sistemas.

3.- MATERIAL Y METODOS.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- MATERIAL.

Hemos utilizado el material de la base de datos del **Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)**. El ECEMC comenzó a funcionar en abril de 1976. Durante los 21 años correspondientes al periodo Abril de 1976 y Marzo de 1997, se controlaron 1.405.389 recién nacidos vivos, de los cuales 25.607 presentaron defectos congénitos (casos). A partir de Enero de 1980, se viene realizando además, la vigilancia y el análisis de los recién nacidos muertos. Desde esa fecha hasta Marzo de 1997, han sido controlados 9.042 recién nacidos muertos de los que 514 presentaron defectos congénitos. De entre la población de recién nacidos malformados controlada durante el periodo en estudio, a 3.426 recién nacidos con malformaciones congénitas se les realizó el estudio citogenético. De entre estos, y excluyendo las trisomías 13,18 y 21, en 149 (4,35%) se detectó un exceso de material cromosómico, diagnosticado por su estudio citogenético, que incluía estudio convencional y, al menos, bandas G (Tabla14).

La información sobre los niños malformados y sus controles, proviene de un total de 107 hospitales (Tabla 15), distribuidos por todas las Comunidades Autónomas,

siendo la cobertura del programa en 1997 de alrededor de un 25% de los nacimientos nacionales.

TABLA 14

Material utilizado. (Periodo: Abril 1976- Marzo1997)

Total de RN con cariotipo	3.426
Total de casos con exceso de material cromosómico (excluyendo trisomías 13,18 y 21)	149 (4,35%)

TABLA 15

Relación de Hospitales que aportaron datos a este estudio

<p>"Casa de la Maternidad" de la Diputación de Barcelona. BARCELONA. "Fundació Sant Hospital". SEO DE URGEL (Lérida) Centro Materno Infantil de la Ciudad Sanitaria "Virgen de las Nieves". GRANADA Clínica "Virgen Blanca". BILBAO (Vizcaya) Clínica Materna "Ntra. Sra. De la Esperanza". VITORIA (Álava) Complejo Hospitalario "Llerena-Zafra". BADAJOZ Complejo Hospitalario. SEGOVIA Fundación Jiménez Díaz. MADRID Hospital "12 de Octubre". MADRID Hospital "Álvarez Buylla". MIERES (Asturias) Hospital "Arnau de Vilanova". LERIDA Hospital "Campo Ara uelo".NAVALMORAL DE LA MATA. (Cáceres) Hospital "Caravaca de la cruz". MURCIA Hospital "Doctor Pesst". VALENCIA Hospital "Francisco de Borja". GANDIA (Valencia) Hospital "General Yagüe". BURGOS Hospital "Gutiérrez Ortega". VALDEPEÑAS (Ciudad real) Hospital "Infanta Margarita". CABRA (Córdoba) Hospital "José María Guerra Zunzunegui". LA LINEA DE LA CONCEPCION (Cádiz) Hospital "Los Arcos". SANTIAGO DE LA RIBERA (Murcia) Hospital "Montecelo". PONTEVEDRA Hospital "Mutua de Tarrasa". TARRASA (Barcelona) Hospital "Nostra Sennora de Meritxell". ANDORRA</p>

TABLA 15

Relación de Hospitales que aportaron datos a este estudio. (Cont.)

Hospital "Ntra. Sra. de Alarcos". CIUDAD REAL
Hospital "Ntra. Sra. de Aránzazu". SAN SEBASTIAN (Guipúzcoa)
Hospital "Ortiz de Zárate". VITORIA (Álava)
Hospital "Punta de Europa". ALGECIRAS (Cádiz)
Hospital "Rafael Méndez". LORCA (Murcia)
Hospital "San Carlos". MURCIA
Hospital "San Juan de la Cruz". UBEDA (Jaén)
Hospital "San Millán". LOGROÑO
Hospital "Sat Jaume". OLOT (Gerona)
Hospital "Sant Joan". REUS (Tarragona)
Hospital "Santa Bárbara". PUERTOLLANO (Ciudad Real)
Hospital "Teresa Herrera". LA CORUÑA
Hospital "Valle de Nalón". RIAÑO-LANGREO (Asturias)
Hospital "Virgen de la Cinta". TORTOSA (Tarragona)
Hospital "Virgen de la Luz". CUENCA
Hospital "Virgen de la Salud". TOLEDO
Hospital "Virgen de los Volcanes". LANZAROTE (Canarias)
Hospital "Virgen de Monte Toro". MAHON (Baleares)
Hospital "Virgen del Camino". PAMPLONA (Navarra)
Hospital "Virgen del Castillo". YECLA (Murcia)
Hospital "Virgen del Puerto". PLASENCIA (Cáceres)
Hospital Civil de Basurto. BILBAO (Vizcaya)
Hospital Clínico Universitario. PUERTO REAL (Cádiz)
Hospital Comarcal "Carmen y Severo Ochoa". CANGAS DE NARCEA (Asturias)
Hospital Comarcal "Ciudad de Coria". CORIA (Cáceres)
Hospital Comarcal "La fé". VALENCIA
Hospital Comarcal "Marina Alta". DENIA (Alicante)
Hospital Comarcal "Ntra. Sra. de la Antigua". Zumarraga (Guipúzcoa)
Hospital Comarcal "Valle de Arán". VIELLA (Lérida)
Hospital Comarcal "Valle de los Pedroches". POZOBLANCO (Córdoba)
Hospital Comarcal de Hellín. HELLIN (Albacete)
Hospital Comarcal de Jarrio. COA A (Asturias)
Hospital Comarcal. FIGUERAS (Gerona)
Hospital Comarcal. MEDINA DEL CAMPO (Valladolid)
Hospital de "San Agustín". AVILES (Asturias)
Hospital de Asturias. OVIEDO
Hospital de la Cruz Roja. CARTAGENA (Murcia)
Hospital de la S.S. JEREZ DE LA FRONTERA (Cádiz)
Hospital de la Seguridad Social. BARABASTRO (Huesca)
Hospital de Palamós. PALAMOS (Gerona)
Hospital General "Dr. Trueta". GERONA
Hospital General "Juan Ramón Jiménez". HUELVA
Hospital General "Río Carrión".PALENCIA

TABLA 15
Relación de Hospitales que aportaron datos a este estudio. (Cont.)

Hospital General "San Jorge". HUESCA
Hospital General "San Pedro de Alcántara". CACERES
Hospital General "Sta. María del Puerto". PTO. DE STA. MARIA (Cádiz)
Hospital General "Virgen de la Concha". ZAMORA
Hospital General Básico. ANTEQUERA (Málaga)
Hospital General Básico. MOTRIL (Granada)
Hospital General de Requena. REQUENA (Valencia)
Hospital General de Teruel "Obispo Polanco". TERUEL
Hospital General del Insalud. GUADALAJARA
Hospital General. ALBACETE
Hospital Insular "Ntra. Sra. de los Reyes". HIERRO (Canarias)
Hospital Materno Infantil "Enrique Sotomayor". CRUCES-BARACALDO (Vizcaya)
Hospital Materno Infantil "Infanta Elena" de la Residencia "Ntra. Sra. del Cristal". ORENSE
Hospital Materno Infantil. BADAJOZ
Hospital Materno Infantil. LAS PALMAS DE GRAN CANRIA
Hospital Militar Central "Gómez Ulla". MADRID
Hospital Nacional "Marqués de Valdecilla". SANTANDER
Hospital Naval de "San Carlos ". SANN FERNANDO (Cádiz)
Hospital Naval de Cartagena. CARTAGENA (Murcia)
Hospital Regional "Carlos Haya". MALAGA
Hospital Sanitario "Virgen del Mar". ALMERIA
Hospital Universitario "Virgen del Rocío". SEVILLA
Hospital Universitario "Príncipe de Asturias". ALCALÁ DE HENARES (Madrid)
Hospital Universitario "Virgen de la Arrixaca". MURCIA
Hospital Universitario de Getafe. GETAFE (Madrid)
Hospital Universitario. VALLADOLID
Hospital Virgen de la Vega. MURCIA
Hospital Xeral. VIGO(Pontevedra)
Instituto de Maternología y Puericultura. BILBAO
Instituto Dexeus. BARCELONA
Instituto Provincial de Obstetricia y Ginecología del Hospital "Gregorio Marañón". MADRID
Maternidad de Santa Cristina. MADRID
Residencia Sanitaria "Arquitecto Márcide". EL FERROL (La Coruña)
Residencia Sanitaria "Fernando Zamacola". CADIZ
Residencia Sanitaria "Hermanos Pedrosa Posada". LUGO
Residencia Sanitaria "Sta. María del Rosell". CARTAGENA (Murcia)
Residencia Sanitaria "Virgen de Altagracia". MANZANARES (Ciudad Real)
Residencia sanitaria de Elche. ELCHE (Alicante)
Residencia Sanitaria de la S.S. "Ntra. Sra. de la Candelaria". TENERIFE
Residencia Sanitaria de la S.S. "Virgen del Prado". TALAVERA (Toledo)
Residencia Sanitaria de la Seguridad Social. POLIGONO NUEVA CIUDAD, MERIDA (Badajoz)

3.2.- METODOS.

3.2.1.- Para recogida de la información

El ECEMC es un programa de investigación clínica y epidemiológica de los defectos congénitos humanos. La descripción detallada de la organización, metodología y sistema de registro del ECEMC ha sido ampliamente publicada con anterioridad (Martínez-Frías, 1987, 1989a, 1989b, 1990; Martínez-Frías y cols., 1991), por lo que en esta sección vamos a comentar sólo los aspectos necesarios para la comprensión e interpretación de los resultados de este trabajo.

3.2.2.- Descripción del ECEMC

El ECEMC (Martínez-Frías, 1987) fue diseñado como un sistema permanente de registro y análisis de datos sobre recién nacidos. Es de tipo caso-control, con base hospitalaria, y con recogida retrospectiva de la información.

Según este diseño, en el ECEMC se define como "caso" a todo recién nacido que presente algún defecto congénito mayor o menor detectable durante los tres primeros días de vida. Por cada recién nacido vivo registrado por presentar alguna anomalía (caso), se selecciona un recién nacido "control", que ha de cumplir varias características: que sea el primer nacimiento sin defectos congénitos siguiente al del caso, ocurrido en el mismo hospital, concordante en sexo, y que no presente ningún defecto congénito, es decir, que no sea un caso.

El ECEMC tiene base hospitalaria lo que implica que la unidad espacial del registro es el hospital a través de su maternidad. La unidad temporal es el mes ya que con periodicidad mensual se reciben, de todos los hospitales participantes en el estudio, los datos correspondientes a los casos que han nacido cada mes, así como la información relativa a sus respectivos controles. Por otra parte, de cada hospital se obtiene además la información del número total de recién nacidos

(vivos y muertos, con y sin defectos congénitos) a lo largo de cada mes y su distribución por sexo. Estos datos constituyen el "denominador" y son los que permiten hacer estudios de las frecuencias de los defectos congénitos, tanto globalmente, como por años, meses y hospitales y/o Comunidades Autónomas.

3.2.3.- Estructura y funcionamiento del ECEMC

El Programa inició su funcionamiento en el año 1976 recogiendo datos sobre recién nacidos vivos (RNV), para más tarde, en 1980, incluir la recogida de información sobre los recién nacidos muertos (RNM).

La estructura organizativa del ECEMC está constituida por dos grupos básicos: el Grupo Coordinador y el Grupo Periférico.

El Grupo Coordinador del ECEMC, con sede en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, es el encargado de efectuar la codificación, diagnóstico y corrección de los datos, de aplicar los oportunos sistemas de control de calidad, así como del procesamiento sistemático y análisis de los datos recibidos del Grupo Periférico. El Grupo Coordinador se ha trasladado al Instituto de Salud Carlos III, en Marzo de 2002, constituyendo el Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC).

El Grupo Periférico está integrado por aproximadamente 300 médicos, en su mayoría pediatras y ginecólogos, de las maternidades incorporadas al programa, que participan de un modo voluntario y desinteresado en la recogida de la información. Para ello, todos deben seguir la metodología común establecida en el "*Manual Operacional del ECEMC*" (Martínez-Frías, 1987). Los médicos colaboradores efectúan, la exploración detallada de todos los recién nacidos del hospital, la detección de los casos, la selección de los controles, la recogida de la información relativa a los mismos, y su envío posterior al Grupo Coordinador.

3.2.4.- Información que se recoge

Tanto para los casos como para los controles se recoge la misma información, con la excepción de todo lo referente a la descripción de los defectos congénitos, que se limita, lógicamente, a los casos. La información se obtiene directamente de la exploración clínica de los recién nacidos, y mediante una detallada entrevista directa a las madres de los casos y los controles, que se realiza durante los 3 días de hospitalización postparto, y que aporta más de 300 datos por cada niño. La recogida de la información y la entrevista a la madre se efectúan siguiendo un protocolo estandarizado, que es igual para los niños malformados y los controles sanos. Dicho protocolo incluye datos sobre todos los defectos congénitos mayores o menores detectados en la exploración del recién nacido (sólo para los casos), información demográfica, datos ocupacionales de los padres, historia familiar, historial reproductivo, y antecedentes obstétricos (enfermedades maternas crónicas o agudas, y exposiciones a factores físicos o químicos durante el presente embarazo, incluyendo tanto fármacos como alcohol, tabaco, cafeína, drogas y anestesia). Por otra parte, siempre que es posible, junto con el protocolo de cada recién nacido malformado se adjuntan los resultados de los exámenes complementarios realizados (análisis hematológicos, bioquímicos, ecografía, radiología, histopatología, anatomía patológica, etc.) e iconografía (placas radiográficas, resultados de otras técnicas de diagnóstico por imagen, y/o fotos clínicas), además de una muestra de sangre o tejido del niño, para efectuar el estudio cromosómico. Siguiendo la normativa operacional del ECEMC, debe realizarse el estudio citogenético en todos los casos que presenten, cuando menos, una malformación mayor o dos defectos menores.

3.2.5.- Recogida de muestras para el estudio citogenético.

Desde Enero de 1981, funciona el laboratorio de Citogenética del ECEMC. Las muestras son remitidas desde los hospitales y corresponden tanto a los recién nacidos malformados (casos) incluidos en el registro, como a sus familiares. Las

muestras para la obtención del cariotipo suelen ser de sangre, aunque también se utilizan muestras procedentes de otros tejidos. Estas muestras se reciben por correo urgente en tubos especialmente preparados para este fin, que previamente han sido facilitados a todos los centros colaboradores.

Todas las muestras recibidas son cultivadas y procesadas para el estudio citogenético. Según el tipo de muestra, ésta va a ser procesada según distintos protocolos. Así, las muestras de linfocitos de sangre periférica son tratadas según el protocolo diseñado por Moorhead y cols. (1960). Para los cultivos de explantos procedentes de tejidos como piel, pulmón, riñón, músculo, etc, se siguen diversos protocolos recogidos por Freshney en su libro (1987), y por último, para los cultivos de condrocitos procedentes de cartílago, se sigue el protocolo diseñado en nuestro laboratorio (Urioste,1993).

Desde 1994, se están aplicando, técnicas de citogenética molecular, concretamente de "hibridación in situ" con varios tipos de sondas, como son las alfoides centroméricas, las específicas de un determinado locus o las específicas de todo el cromosoma (Whole chromosome painting). Estas técnicas, además de permitir confirmar algunos diagnósticos citogenéticos (Lorda-Sánchez y cols. 1996a), han hecho posible superar algunas de las limitaciones de la citogenética convencional, posibilitando la identificación del origen de cromosomas marcadores (Lorda-Sánchez y cols. 1996b) y de microdeleciones, en niños con aspecto clínico correspondiente a alguno de los Síndromes de microdelección.

3.2.6.- Análisis clínico de los niños malformados.

Los recién nacidos con defectos congénitos de la base de datos del ECEMC, son clasificados según la metodología de análisis clínico establecida en el Grupo. Esta metodología tiene por objeto la formación de grupos homogéneos desde un punto de vista clínico, o desde una posible perspectiva etiológica y/o patogénica. Estos grupos constituyen el material de trabajo del ECEMC sobre el que se realizan los

diversos tipos de análisis, comparaciones, etc. A continuación resumimos, el proceso seguido en el análisis clínico de los niños con defectos congénitos.

El primer paso en el proceso de clasificación de los recién nacidos con defectos congénitos, consiste en la codificación de todos y cada uno de los defectos, mayores y/o menores, que presenta el niño, utilizando para ello una modificación de la Clasificación Internacional de Enfermedades (OMS) 8 revisión (1968), a la que se ha añadido dos dígitos, para así disponer de una mayor especificidad. A continuación, se le asigna un código al conjunto de defectos que presente el recién nacido. Este código se decide tras un detenido análisis del patrón global de defectos (Martínez-Frías y Urioste, 1993). Este sistema de codificación, nos permite clasificar a cada niño en diferentes niveles en función de los defectos congénitos que presenten.

En un primer nivel, se codifican los diferentes defectos y en el segundo nivel, los niños quedan incluidos en alguno de los siguientes grandes grupos de tipo de presentación clínica de los niños malformados:

- 1.- AISLADOS: recién nacidos que presenta un único defecto congénito.
- 2.- POLIMALFORMADOS: recién nacidos que presenta varios defectos congénitos que constituyen un cuadro en el que no se reconoce un síndrome.
- 3.- SINDROMES: recién nacidos que presenta un patrón de defectos congénitos que corresponde con el de algún síndrome conocido.

En un tercer nivel se codifican diversos patrones patogénicos que se pueden reconocer en cada niño (Tabla 16). Así, dentro de los grupos principales en los que incluimos a los niños malformados por tipo de presentación clínica, existen los siguientes subgrupos:

1.- Dentro del grupo de los recién nacidos AISLADOS, existen cuatro subgrupos específicos:

1.1.- AISLADOS SENSU ESTRICTO: cuando el niño presenta un sólo defecto congénito, por ejemplo un labio leporino.

1.2.- SECUENCIAS MALFORMATIVAS: Se considera que existe una secuencia malformativa cuando un niño presenta uno o varios defectos congénitos, todos ellos secundarios a otro que fue el que, de un modo secuencial, dio lugar al resto (Smith, 1982). Un ejemplo de secuencia malformativa sería la de un niño que presenta una espina bífida, pies zambos, luxación de rodillas, e incontinencia de esfínteres. Tanto los pies zambos como la luxación de rodillas e incontinencia de esfínteres, se produjeron como consecuencia de la lesión medular que produjo inmovilidad de las extremidades inferiores y, consecuentemente, el resto de los defectos. Por ello, ese niño tiene un único defecto (la espina bífida), y debe ser considerado como aislado, ya que sólo existe un defecto de la morfogénesis que dio lugar a los otros.

1.3.- SECUENCIAS DISRUPTIVAS: se trata de aquellos niños que teniendo un desarrollo embrionario y fetal normal, en un momento determinado de la gestación, sufrieron el efecto de un agente externo que actuó sobre ellos y produjo la destrucción de determinadas estructuras (Smith, 1982; Spranger y cols. 1982). Por ejemplo, un recién nacido con amputaciones y fisuras faciales producidas por bridas amnióticas o un feto con amputaciones producidas por un proceso vascular (Martínez-Frías y cols., 2001).

1.4.- SECUENCIAS DEFORMATIVAS: se incluyen aquí todos aquellos niños que presentan un cuadro clínico formado exclusivamente por deformaciones (Martínez-Frías y cols., 1999). Dichas deformaciones pueden ser consecuencia de un agente externo conocido, (por ejemplo, un mioma uterino, un útero bicorne, presentación no cefálica, etc), o bien producidas por factores intrínsecos (por ejemplo un defecto del sistema nervioso central que impida la movilidad fetal).

TABLA 16
Clasificación de los recién nacidos con defectos congénitos
según el tipo de presentación clínica.

AISLADOS:	<ul style="list-style-type: none"> Aislados sensu estricto. Secuencias malformativas. Secuencias disruptivas. Secuencias deformativas.
POLIMALFORMADOS:	Defectos de Zona de Desarrollo. <ul style="list-style-type: none"> Asociaciones. Complejos. Polimalformados.
SINDROMES:	<ul style="list-style-type: none"> Cromosómicos. Genes contiguos-microdelección. Ampliación de tripletes. Recesivos. Dominantes. Ligados al X dominantes. Ligados al X recesivos. Génicos de etiología no definida. De etiología desconocida. Embriofetopatías (de etiología ambiental)

2.- Dentro del grupo de los POLIMALFORMADOS, el sistema de clasificación pretende la identificación de ciertos patrones malformativos que integran el cuadro clínico global del paciente. El reconocimiento de estos patrones facilita la realización de determinados análisis encaminados a averiguar las causas de los defectos congénitos. Los subgrupos que hemos estructurado entre los polimalformados son:

2.1.- DEFECTOS DE ZONA DE DESARROLLO (DZD): Un DZD se define como un conjunto de varios defectos, que se presentan en un recién nacido, como consecuencia de la alteración de una zona (o unidad) de desarrollo. Estos podrían ser interpretados como el resultado, en forma de respuesta coordinada de dicha zona o unidad de desarrollo, al efecto de diversos agentes causales (Opitz y cols.1986; Martínez-Frías y cols. 1998). Por consiguiente, la zona de desarrollo se define como una parte autoorganizativa del embrión en la que el desarrollo es espacial, sincronizado en el tiempo y jerárquicamente coordinado (Opitz, 1993). La acción de un agente actuando en un momento en el que la zona de desarrollo es susceptible a su acción, puede provocar la alteración de dicha zona y, como consecuencia, la aparición de anomalías en todas, o en algunas, estructuras anatómicas (según el momento y la virulencia o intensidad del agente) que derivan de esa zona de desarrollo. Un defecto de zona de desarrollo puede ser politópico o monotópico, pero todas las anomalías que lo constituyen son malformaciones (Martínez-Frías y Frías, 1994). Ejemplos de defectos de zonas de desarrollo son la holoprosencefalia y los defectos acro-renales.

2.2.- ASOCIACIONES: son un conjunto de defectos congénitos aparentemente de origen organogenético, que tienden a ocurrir juntos en un mismo niño, con una frecuencia superior de la que cabría esperar por azar. Las asociaciones tienden a ser designadas por acrónimos contruidos con las iniciales de los defectos que se incluyen en la asociación. Así, por ejemplo, la asociación CHARGE (Pagon y cols. 1981) [**C**oloboma, **H**ardiopatía ("Heart disease"), **A**tresia de coanas, **R**etraso del crecimiento y del desarrollo, **A**nomalías **G**enitales, y **A**nomalías de la oreja ("Ear anomalies")].

2.3.- COMPLEJOS: son conjuntos de defectos de diferentes estructuras somáticas, que mantienen una relación de vecindad durante el desarrollo embrionario. Es evidente, que algún factor adverso debe alterar simultaneamente todas estas estructuras, dada su proximidad geográfica (Aase, 1992). Ejemplos de complejos, son el complejo facio-aurículo-vertebral (FAV), y el complejo hipoglosia-hipodactilia.

2.4.- POLIMALFORMADOS: pertenecen a este subgrupo todos aquellos recién nacidos con múltiples defectos congénitos en los que no hemos podido reconocer ningún síndrome.

3.- Dentro del grupo de niños diagnosticados con un SINDROME podemos identificar, a través de un código específico, los que pertenecen a cada una de las siguientes categorías:

- 3.1.- Síndromes cromosómicos.
- 3.2.- Síndromes de genes contiguos-microdelección.
- 3.3.- Síndromes por ampliación de tripletes repetitivos.
- 3.4.- Síndromes autosómicos dominantes.
- 3.5.- Síndromes autosómicos recesivos.
- 3.6.- Síndromes ligados al X dominantes.
- 3.7.- Síndromes ligados al X recesivos.
- 3.8.- Síndromes génicos de etiología no bien definida.
- 3.9.- Síndromes de etiología desconocida.
- 3.10.- Embriofetopatías (de etiología ambiental).

Es importante reseñar que dentro de todos los polimalformados y síndromes, pertenezcan al subgrupo que pertenezcan, están identificados con códigos específicos, aquellos casos en los que, dentro del patrón clínico global, pudimos reconocer grupos de defectos que forman un DZD, una asociación, una secuencia, etc. Es posible, por tanto, que formando parte del cuadro clínico global de un niño con una anomalía cromosómica, podamos identificar un subgrupo de defectos que eran secuencia de otro, o que componían uno o varios DZD o una asociación específica, etc. Esto permite estudiar no sólo defectos, sino patrones de defectos en las distintas presentaciones clínicas. Por ejemplo, es factible analizar el comportamiento de un DZD como la holoprosencefalia, en polimalformados que sólo presentan holoprosencefalia, en polimalformados sensu estricto en los que entre todos los defectos que tienen se ha identificado una holoprosencefalia, y en todos los subgrupos de síndromes creados. Podemos

saber que frecuencia y que especificidad tiene, o con que defectos se combina la holoprosencefalia en síndromes cromosómicos, en síndromes recesivos, dominantes, ambientales, etc.

3.2.7.- Identificación de los casos para el presente estudio.

Todos los casos fueron seleccionados dentro de la base de datos del ECEMC, por presentar una anomalía cromosómica con exceso de material genético, cualquiera que fuera su origen, excluyendo sólo aquellos casos que presentaban trisomía de los cromosomas 13, 18 y 21.

El cariotipo de la mayoría de los casos fue realizado en linfocitos de sangre periférica, no obstante, 9 casos fueron diagnosticados tras una amniocentesis (dos de ellos confirmados más tarde en linfocitos de sangre periférica), un caso fue diagnosticado tras una biopsia de vellosidades coriales, y otro tras una funiculocentesis.

El estudio citogenético se realizó en todos los casos mediante tinción convencional con Giemsa y bandeo G (Seabright, 1971), habitualmente con cromosomas prometafásicos (Yunis, 1976). Otras técnicas de bandeo, como C (Arrighi y Hsu, 1971), Ag-NOR (Matsui y Sasaki, 1973), Q (Casperson y cols., 1970), R (Verma, 1982) etc, fueron utilizadas en casos particulares en los que se deseaba poner de manifiesto ciertas regiones cromosómicas, o precisar una determinada variante cromosómica. En un cierto número de casos, sobre todo a partir de 1994, también fueron utilizadas técnicas de citogenética molecular (FISH), con el fin de tipificar el origen concreto del material cromosómico extra.

Para el análisis hemos distribuido el total de los casos en **cinco** grandes grupos.

Primer grupo: incluye a los casos cuyo cariotipo presenta un exceso de material cromosómico autosómico conocido.

Segundo grupo: incluye los casos con exceso de material cromosómico gonosómico conocido. Dentro de este grupo, existen dos subgrupos según presenten o no, al menos un cromosoma Y.

II.a.- Aquellos con cromosoma Y.

II.b.- Aquellos sin cromosoma Y.

Tercer grupo: incluye los casos con exceso de material cromosómico de origen desconocido. Dentro de este grupo, existen dos subgrupos.

III.a.- Aquellos casos que presentan un derivado que le supone un exceso de material, pero manteniendo 46 cromosomas.

III.b.- Aquellos casos que presentan un marcador o microcromosoma extra, cuyo origen está sin tipificar.

Cuarto grupo: incluye los casos cuyo reordenamiento cromosómico implica a dos cromosomas diferentes de origen conocido. Dentro de este grupo, existen dos subgrupos por considerar que podrían aparecer diferencias entre ellos:

IV.a.- Aquellos casos que presentan un exceso de material de origen conocido de dos cromosomas diferentes.

IV.b.- Aquellos que presentan simultáneamente exceso de material de un cromosoma y defecto de material de otro cromosoma, ambos de origen conocido.

Quinto grupo: incluye aquellos casos que presentan poliploidías.

V.a.- Aquellos casos con triploidías.

V.b.- Aquellos casos con otras poliploidías.

3.2.8.- Selección de los controles para este estudio

El muestreo realizado en el ECEMC implica una concordancia de casos y controles en el tiempo, hospital de nacimiento y sexo. Las ventajas prácticas de tomar los controles apareados con los casos y la metodología de análisis han sido comentados y ejemplificados, entre otros, por Kleinbaum y cols. (1980), Breslow y Day (1980) y Armitage y Berry (1987).

En nuestro trabajo, y debido a que estamos estudiando una población de casos muy particular, caracterizada por la presencia de un exceso de material cromosómico, hemos utilizado dos poblaciones de comparación. En primer lugar hemos utilizado como población de comparación, a todos los niños **malformados** registrados en el ECEMC con **cariotipo normal (2.492 niños)**. Y en segundo lugar hemos utilizado como población control a todos los **controles sanos** del ECEMC (**24.991 niños**). De este modo cada una de las variables en cada grupo de estudio, se estudia frente a ambos grupos de comparación.

Hemos utilizado estos grupos de comparación para el análisis de todas las variables y factores de riesgo, excepto para estudiar el sexo, ya que los controles del ECEMC están apareados con los casos precisamente por coincidir en su sexo, y por tanto no son válidos para la comparación. Por ello, para estudiar el sexo, empleamos como grupo de comparación el total de la población de recién nacidos controlados por el ECEMC, que la tenemos separada por sexo y nos ofrece la razón de sexo en la población española.

3.2.9.- Variables y factores analizados.

De los 300 datos que se recogen para cada niño en los protocolos del ECEMC, y teniendo presente que vamos a trabajar siempre sobre el total de datos especificados, es decir, no contabilizando aquellos casos en los que no está especificada una determinada variable, hemos seleccionado para su análisis, las variables que se describen en la Tabla 17. Estas fueron las siguientes:

* **Características de los recién nacidos:**

- **Sexo:** varón, mujer o intersexo.
- **Peso al nacimiento:** en gramos.
- **Edad gestacional:** Los valores de esta variable, se estiman a partir de la fecha de la última menstruación y del nacimiento del niño.
- **Peso de la placenta:** en gramos.
- **Número de vasos del cordón umbilical.**

* **Características de los padres:**

- **Edad materna.**
- **Edad paterna.**
- **Media de las diferencias de edades de los padres.**
- **Número de embarazos de la madre.** Esta variable se refiere al número total de embarazos que ha tenido la madre, incluyendo el del propósito en estudio, e independientemente de si dichos embarazos fueron o no productivos. Además, en éste apartado estudiaremos las diferencias, si las hay, entre la primiparidad y la multiparidad.
- **Edad Menarquia:** edad de la menarquia en años.
- **Problemas de fertilidad de la pareja:** mediante una pregunta directa a la madre sobre si cree que concibe fácil o no.

TABLA 17
Descripción de las variables a estudiar.

VARIABLES	UNIDADES
Sexo	M/F
Peso	gramos
Edad Gestacional	días / semanas
Peso de la placenta	gramos
Número de vasos (cordón)	2/3
Edad materna	años
Edad paterna	años
Media de diferencias	años
Número de embarazos	número
Edad menarquia	años
Concibe fácil	Sí, No

3.2.10.- Metodología estadística.

Para efectuar la comparación de las medias de los valores de las variables continuas analizadas (peso del recién nacido, edad gestacional, edad materna y edad paterna) en los grupos de niños malformados versus los controles, hemos utilizado la distribución "**t de Student**". Para la comparación de grupos de medias se utilizó el análisis de varianza (ANOVA).

Para el análisis de las variables discontinuas utilizamos el test de la Chi-cuadrado y el de Fisher cuando alguno de los valores esperados era menor de 5. Hemos utilizado test de **tendencia lineal** de Cochran y Armitage (chi-cuadrado con 1 grado de libertad), aplicable cuando existe un gradiente de incremento o

descenso a medida que aumenta el valor de la variable por la que se distribuye. La hipótesis nula postula que la distribución no aumenta ni disminuye de forma lineal al aumentar el valor de la variable.

Una vez codificada y verificada toda la información referida a las variables seleccionadas, se introdujo en un ordenador IBM PS/2. Fue procesada utilizando programas específicamente confeccionados en el ECEMC, además de los paquetes STATISTICS, EPI-INFO V.3, y SPSS.

4.- RESULTADOS.

4.- RESULTADOS

En la Tabla 18, se presenta el número total de RN a los que se les realizó un cariotipo en el periodo estudiado, al igual que el número total de RN en el que se diagnosticó una alteración cromosómica y el número total de RN con cariotipo alterado por la existencia de un exceso de material cromosómico. Como se puede observar, el 27,26% del total de RN cariotipados presentaron una alteración cromosómica, de los cuales el 4,35% presentaban una alteración cromosómica por exceso de material (excluyendo trisomías 13,18 y 21) y por tanto fueron los incluidos en este trabajo.

TABLA 18
Porcentaje de casos cariotipados y con alteraciones cromosómicas

	Total	%sobre total de RN
Total de RN cariotipados	3426	100
Total de RN con alt.cromosómicas	934	27,26
Total de RN con exceso	149	4,35

Una vez seleccionados los 149 casos por tener una cromosomopatía con exceso de material cromosómico, los hemos clasificado en los cinco grupos y subgrupos correspondientes (establecidos según el origen del material extra que contienen cada uno de ellos), y que describimos en el apartado de material y métodos (Tabla 19).

Algunos de los casos incluidos en este estudio, fueron estudiados hace algunos años, cuando aún no existían “equipos informáticos para cariotipar”, por lo que los cariotipos se tenían que hacer a mano. Además tampoco existían las técnicas de citogenética molecular para confirmar el diagnóstico citogenético. No obstante, una vez que salieron al mercado los cariotipadores, adquirimos uno, que nos permitió tener todas nuestras fotos de cariotipo almacenadas informáticamente. Del mismo modo, cuando aparecieron y se pusieron a punto las técnicas de citogenética molecular se pudo hacer el diagnóstico definitivo de muchos de los casos que no tenían todavía un diagnóstico.

Después de analizar los resultados citogenéticos de todos los casos, pasaremos al estudio de las variables seleccionadas, que son: (sexo, peso, edad gestacional, edad materna, edad paterna, diferencia de edades parentales, número de embarazos anteriores, edad de la menarquia, peso de la placenta y nº de vasos del cordón umbilical) en cada uno de los grupos

Tabla 19
Número de casos incluidos en cada grupo

	Nº de Casos	% sobre total
Grupo I	39	26,17
Grupo II	42	28,19
Grupo II.a	28	18,79
Grupo II.b	14	9,4
Grupo III	31	20,81
Grupo III.a	22	14,77
Grupo III.b	9	6,04
Grupo IV	21	14,09
Grupo IV.a	3	2,01
Grupo IV.b	18	12,08
Grupo V	16	10,74
Grupo V.a	12	8,05
Grupo V.b	4	10,74
TOTAL	149	100

4.1.- RESULTADOS CITOGENETICOS DE LOS 149 CASOS.

4.1.1.- GRUPO I: Casos con un exceso de material cromosómico autosómico conocido.

En la Tabla 20, se presentan los cariotipos de los 39 casos incluidos en el grupo I, por tener exceso de material cromosómico **autosómico conocido** que representan el 26,17% del total de los 149 casos. Los casos están ordenados en función del cromosoma autosómico del que se tiene exceso de material, de modo que el 1º caso presenta exceso de material procedente del **cromosoma 2 (2,56%)**, el 2º caso presenta exceso de material del **cromosoma 3 (2,56%)**, los casos 3º, 4º, 5º y 6º tienen exceso de material del **cromosoma 5 (10,26%)**, el 7º

caso tiene exceso de **cromosoma 6 (2,56%)**, los casos 8^o, 9^o y 10^o presentan exceso de material procedente del **cromosoma 8 (7,69%)**, los casos 11^o al 17^o poseen un exceso de material del **cromosoma 9 (17,95%)**, los casos 18^o y 19^o tienen exceso de material del **cromosoma 10 (5,13%)**, los casos del 20^o al 23^o poseen exceso de material del **cromosoma 15 (10,26%)**, el caso 24^o y 25^o tienen, respectivamente, exceso de material de los **cromosomas 16 (2,56%) y 17 (2,56%)**, los casos 26^o al 29^o presentan exceso de material del **cromosoma 18 (10,26%)**, el caso 30^o tiene exceso del **cromosoma 20 (2,56%)**, y los casos 31^o al 39^o tienen exceso de material procedente del **cromosoma 22 (23,08%)**.

Como podemos observar en la Tabla 20, el cromosoma 22 es el que con más frecuencia se presenta en exceso, ya que lo encontramos en 9 de los 39 casos (23,08%).

Le siguen en frecuencia el cromosoma 9 (7 casos; 17,95%) y el cromosoma 5 (5 casos; 12,82%). Sin embargo, entre nuestros casos, no hemos encontrado ninguno con exceso de material procedente de los cromosomas 1, 4, 7, 11, 12, 14 y 19, probablemente debido al efecto deletéreo que conllevan las anomalías cromosómicas que implican éstos cromosomas sobre el desarrollo del feto.

Con respecto al sexo, lo conocemos en 38 de los 39 casos incluidos en el grupo I, ya que como muestra la Tabla 23, el caso n^o 11 presenta una "trisomía 9" (el cariotipo no fue realizado en el ECEMC), siendo éste el único dato que se refleja en la historia del caso, sin que podamos saber si es de sexo masculino o femenino. De los 38 casos, el 57,89 % (22/38) son de sexo femenino, y el 42,11% restante (16/38) son de sexo masculino (Tabla 23), dando una proporción M/F:0,73, frente al 1,06 de la población general.

Tabla 20

Resultados del estudio citogenético de los 39 casos con exceso de material cromosómico **autosómico conocido** (Grupo I)

- 1° : 46,XX,dup(2)(q11.2q31)
- 2° : 46,XX,add(14)(pter).ish der(14)t(3;14)(q25.1;pter)(WCP3+)
- 3° : 46,XX,inv dup(5)(p15.1-p12)
- 4° : 46,XX/47,XX,+i(5p)(98,8%/1,2%)sangre;
46,XX/47,XX,+i(5p)(63%/37%)piel
- 5° : 46,XY,-19,+der(19)ins(19;5)(p11;p11p13)mat
- 6° : 46,XX,add(1)(p36)dup(5)(q31-qter)(map5+);
46,XX,1p+(Amniocentesis)
- 7° : 46,XY,dup(6)(p12p12.3)
- 8° : 46,XX/47,XX+8 (70%/30%)
- 9° : 46,XX,invdup(8)8p23.1-p11.2)
- 10° : 46,XX,dup(8)(p23-p11)?
- 11° : trisomía 9
- 12° : 47,XY,+der(9)t(9;16)(q13;p13)mat
- 13° : 47,XX,+9q-
- 14° : 47,XX,+9q-
- 15° : 47,XX,+9q-
- 16° : 46,XX(25%)/47,XX+idic(9)(pter-q13;q13pter)(75%)
- 17° : 47,XY,+9q+
- 18° : 46,XX,14p+/trisomía parcial cromosoma 10
- 19° : 46,XY, dup(10)(q23-q24)
- 20° : 47,XX,+der(15)(pter-q15)mat
- 21° : 46,XY,dup(15)(q11q12)(wcp is+)
- 22° : 46,XY(50%)+46,XY,dup(15q)(50%)
- 23° : 47,XY,+idic15(q11-q12?)
- 24° : 47,XY,+mar.ish der (16)(WCP 16+)
- 25° : 46,XY,(17q+)(WCP 17+)dup(17)
- 26° : 46,XY,-18+D(18)t(18;18)[48]/47,XY,-8+D(18)t(18,18),+r(18)[52]
- 27° : 46,XX,dup(18)(q12.2-qter)
- 28° : 46,XX,dup(18)(q12.2-qter)
- 29° : 46,XY,+mar. ish i(18p)(WCP 18+)
- 30° : 46,XX/47,XX,+20 (amniocentesis)
- 31° : 47,XY,+22
- 32° : 47;XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11)
- 33° : 47,XX,+der(22)t(11;22)(q23;q21)mat
- 34° : 46,XX,dup22(q11,q13)
- 35° : 47,XX,+idic(22)
- 36° : 46,XX/47,XX,+mar(36%/64%)(22)
- 37° : 47,XX,+del(22q)
- 38° : 47,XY,1qh-,+del(22)
- 39° : 47,XY,+22

4.1.1.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo I (exceso de material cromosómico autosómico conocido).

CASO 1.- *Corresponde al 2º de la Tabla 20.*

*Se trata de una niña que nació con un peso de 2.540 gr. una longitud de 49 cm. y un perímetro cefálico de 31 cm. Al nacimiento presentaba una fisura de paladar blando con micrognatía, microcefalia, polidactilia, fosita supracoxígea y comunicación interventricular (Fig.9). Al realizar el cariotipo de alta resolución de la niña, observamos un cromosoma 14 con material “extra” adherido a sus brazos cortos (Fig. 10). El cariotipo de los padres resultó normal. Con la aplicación de técnicas de hibridación “in situ”, pudimos comprobar que el material extra era derivado del cromosoma 3 (Fig 11), por lo que la niña era **“portadora de una trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 3”**. El cariotipo por tanto, de la paciente resultó:*

46,XX,add(14)(pter).ish der(14)t(3;14)(q25.1;pter)(WCP3+) de novo.

FIGURA 9.
Foto clínica del caso 1



Caso 1.- rasgos faciales dismórficos con retrognatia, boca en carpa con labios finos y narinas antevertidas.

FIGURA 10
Cromosomas de alta resolución del caso 1

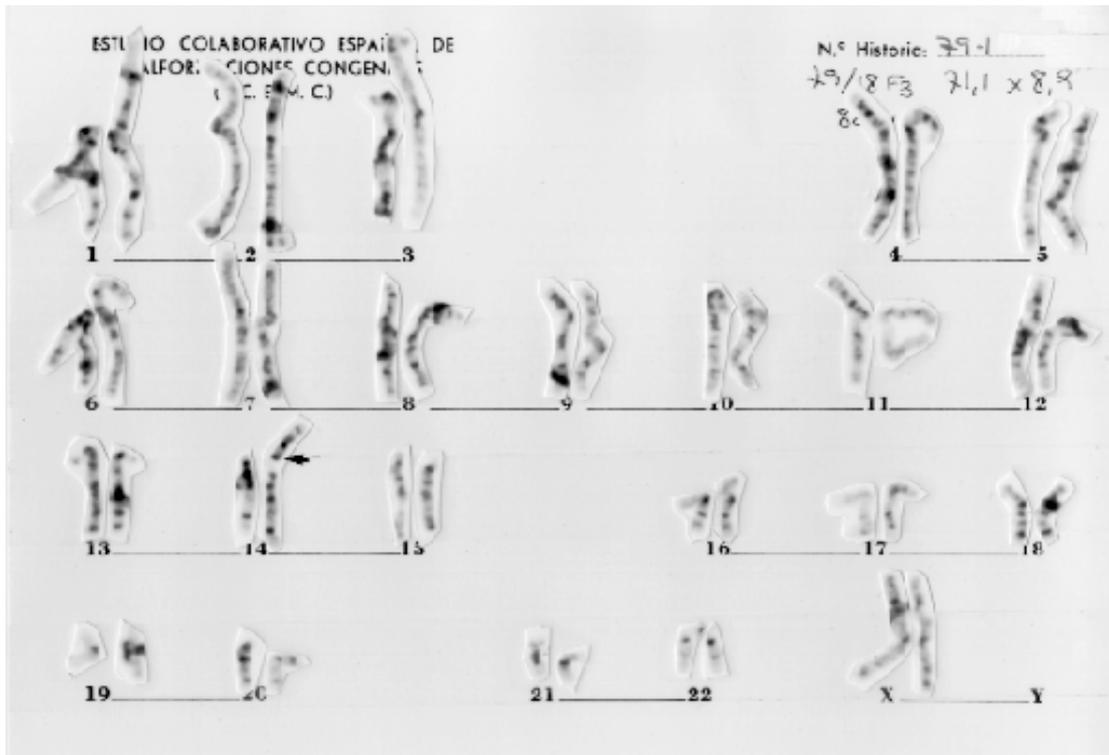
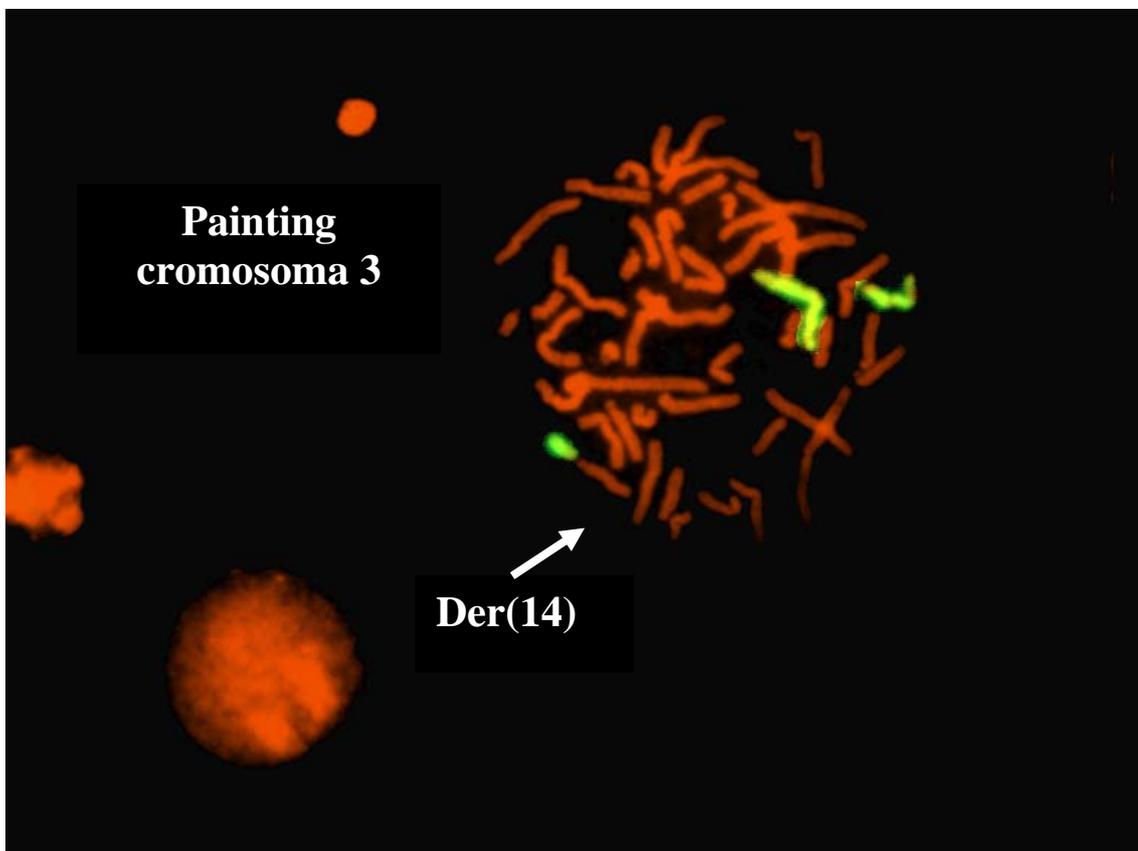


FIGURA 11
FISH con la sonda painting del cromosoma 3, en el caso 1



CASO 2.- Corresponde al 4º de la Tabla 20.

Se trata de una recién nacida que al nacer presentaba piel redundante en cuello, torax en campana, hipoplasia severa de músculos abdominales, clinodactilia del 5º dedo (ambas manos), pies equinovaros y alteraciones del sistema nervioso central (Dandy-Walker). Murió a los 6 meses por insuficiencia cardiorrespiratoria (Fig.12). Al realizar el cariotipo de alta resolución en linfocitos de sangre periférica, fibroblastos de piel y condrocitos, observamos un cromosoma marcador extra, en mosaico, cuyo patrón de bandas nos parecía similar al brazo corto del cromosoma 5 (Fig.13). Mediante la aplicación de bandas C, pudimos identificar que el cromosoma marcador extra, era monocentrométrico. Aplicando técnicas de hibridación "in situ", con la sonda painting del cromosoma 5, pudimos confirmar que se trataba de una **tetrasomía del brazo corto del cromosoma 5 en mosaico**. (Fig.14) quedando por tanto el cariotipo:

46,XX/47,XX+i(5p).ish (WCP 5+) con distintos grados de mosaicismo en los distintos tejidos.

FIGURA 12
Foto clínica del caso 2



Caso 2.- Piel redundante en cuello, hipoplasia de músculos abdominales, clinodactilia de 5º dedos y pies equinovaros.

FIGURA 13

Cromosomas de alta resolución del caso 2

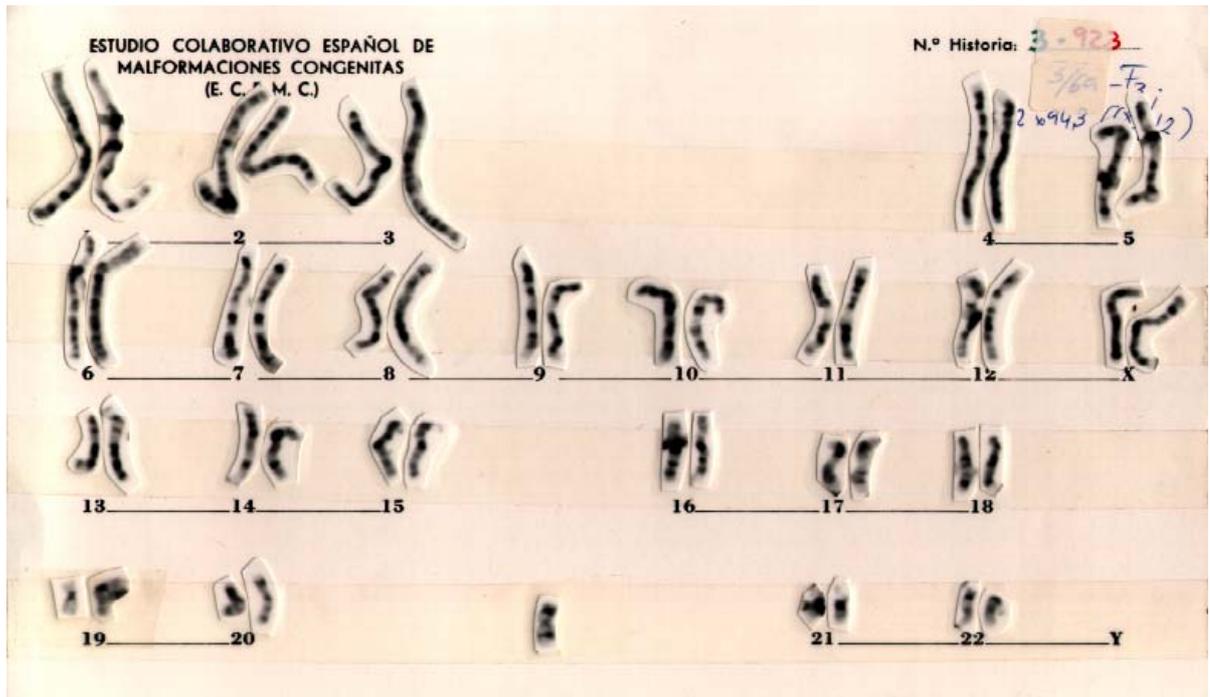
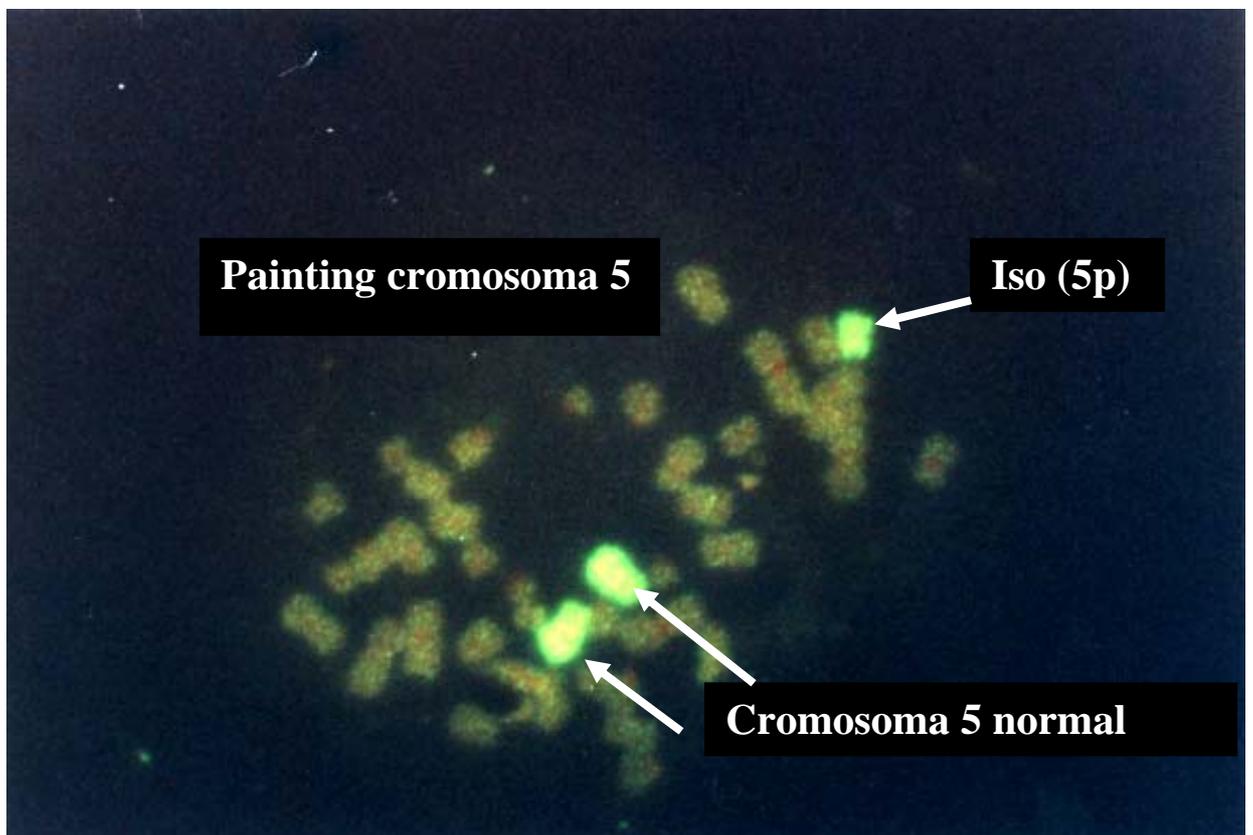


FIGURA 14

FISH con la sonda painting del cromosoma 5, en el caso 2



CASO 3.- Corresponde al caso 24º de la Tabla 20

Se trata de un varón polimalformado (Fig.15), que presentaba lisencefalia parcial del lóbulo temporal y turbidez de córnea. El cariotipo reveló un cromosoma extra en todas las metafases excepto en 3, cuyo patrón de bandas nos parecía similar al brazo largo del cromosoma 16 (Fig.16). Mediante la aplicación de técnicas de hibridación "in situ", con la sonda painting del cromosoma 16, pudimos confirmar que se trataba de un cromosoma extra derivado del cromosoma 16 (Fig.17), que generaba en el niño una **trisomía parcial del cromosoma 16, concretamente del brazo largo del cromosoma 16**. Con una fórmula de cariotipo:

47, XY, +mar.ish der(16)(WCP16+) [97]/46,XY[3]de novo.

FIGURA 15

Foto clínica del caso 3



Caso 3: Asimetría de cara con epicantus, oreja displásica, opacidad corneal y clinodactilia.

FIGURA 16

Cromosomas de alta resolución del caso 3

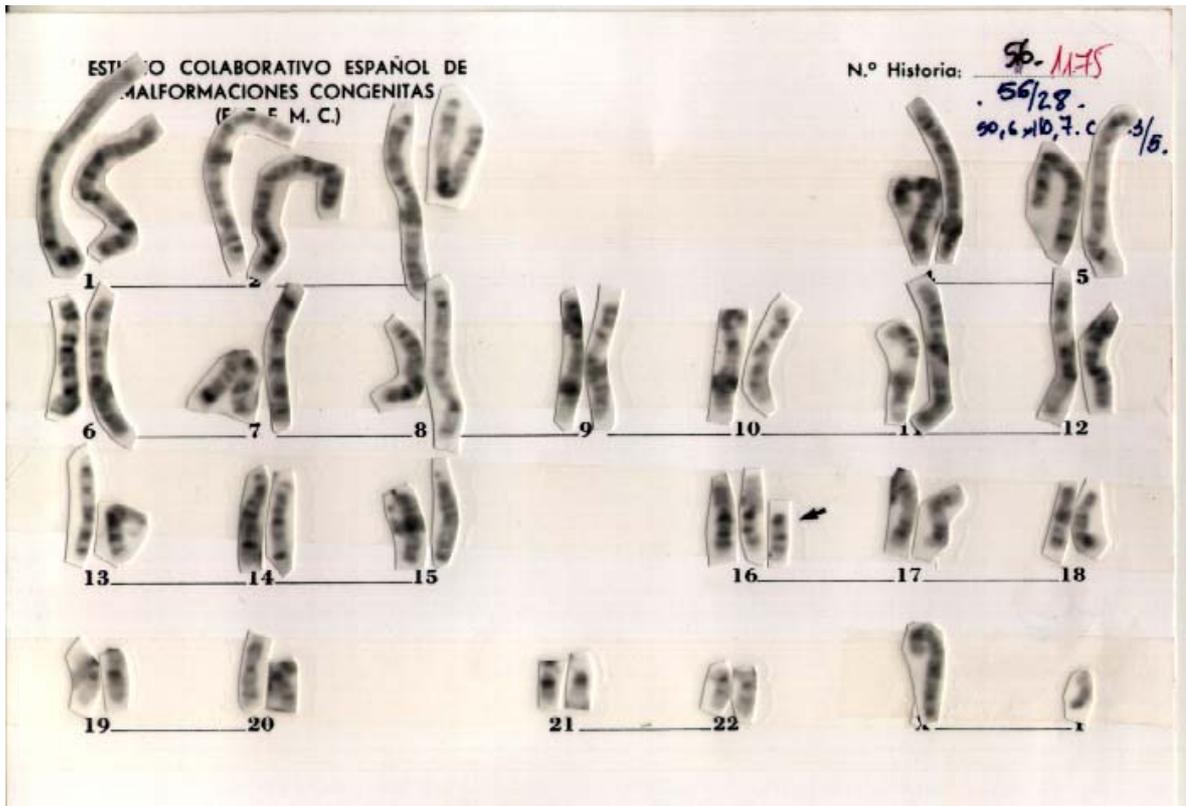
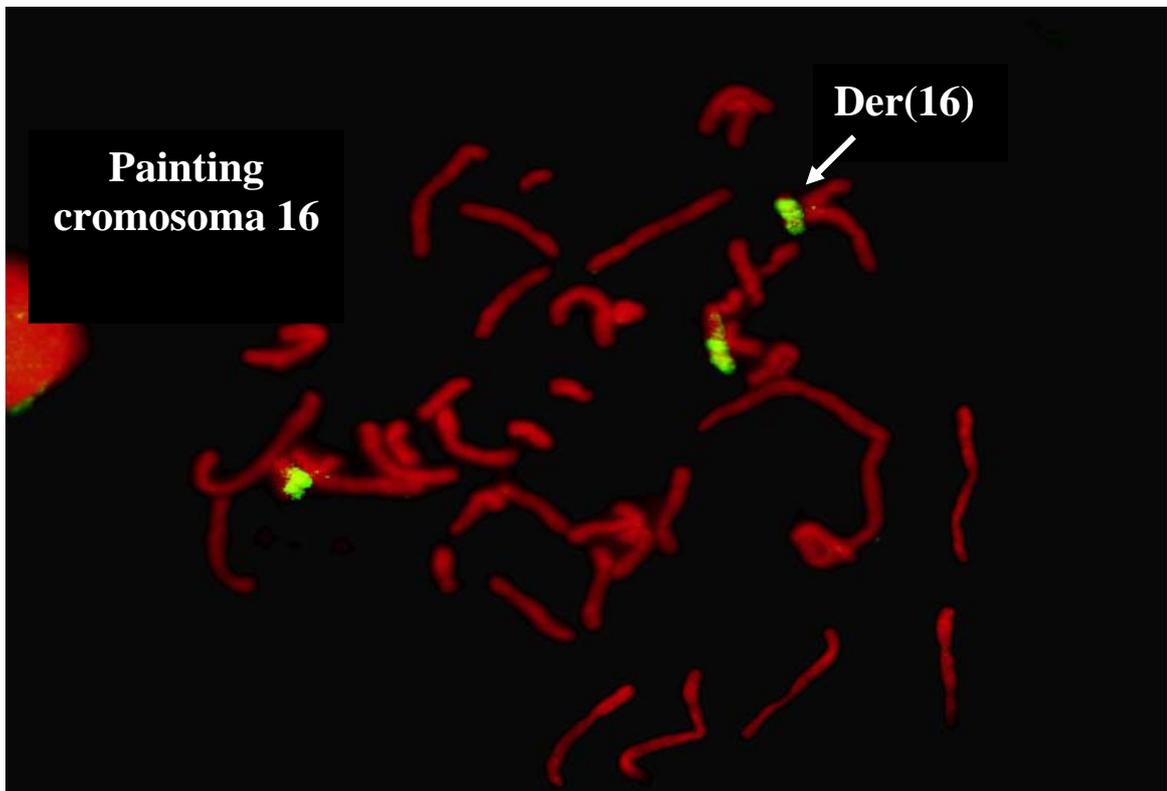


FIGURA 17

FISH con la sonda painting del cromosoma 16, en el caso 3



4.1.2.- GRUPO II: Casos con un exceso de material cromosómico gonosómico conocido.

En la Tabla 21, se presenta el cariotipo de los 42 casos (28,19% del total) incluidos en el Grupo II, por presentar exceso de material **gonosómico conocido**. En el subgrupo II.a, encontramos 28 casos (66,67%) con cromosoma **Y**, y en el subgrupo II.b, 14 casos (33,33%) con varios cromosomas **X** y sin cromosoma **Y**.

Dentro del subgrupo II.a, el 67,86% de los casos (19/28) presentan dos cromosomas **X** y un cromosoma **Y**, (Síndrome de Klinefelter); dos de los casos de este subgrupo presentan un cromosoma **X** y dos cromosomas **Y** (7,14%); un caso tiene 4 cromosomas **X** y un cromosoma **Y** (3,57%), y seis casos presentan un cromosoma **Y** anómalo (21,43%). Todos los casos incluidos en el subgrupo II.a son cromosómicamente varones, ya que poseen un cromosoma **Y**, aunque uno de ellos se describe *clínicamente* como *intersexo*, presentando genitales ambiguos. En el subgrupo II.b, todos los casos son de sexo femenino, presentando el 92,86% de ellos (13/14) un **Triple X** y el caso restante (7,14%) 5 cromosomas **X** (**Penta X**).

Es llamativo el alto porcentaje de niños que presentan alteraciones por exceso de los cromosomas sexuales en los que tradicionalmente no se observan defectos físicos.

Tabla 21

Resultados del estudio citogenético de los 42 casos con exceso de material cromosómico **gonosómico conocido** (Grupo II)

<p>* Casos con cromosoma Y (Subgrupo II.a)</p> <ul style="list-style-type: none">- 19 casos con cariotipo 47,XXY- 2 casos con cariotipo 47,XYY- 1 caso con cariotipo 49,XXXXY- 6 casos con el cromosoma Y anómalo (formando isocromosoma Y) <p>* Casos sin cromosoma Y (Subgrupo II.b)</p> <ul style="list-style-type: none">- 13 casos presentaron un cariotipo con al menos una línea celular con triple X (47,XXX)- 1 caso con cariotipo (49,XXXXX).

4.1.2.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo II (exceso de material cromosómico gonosómico conocido).

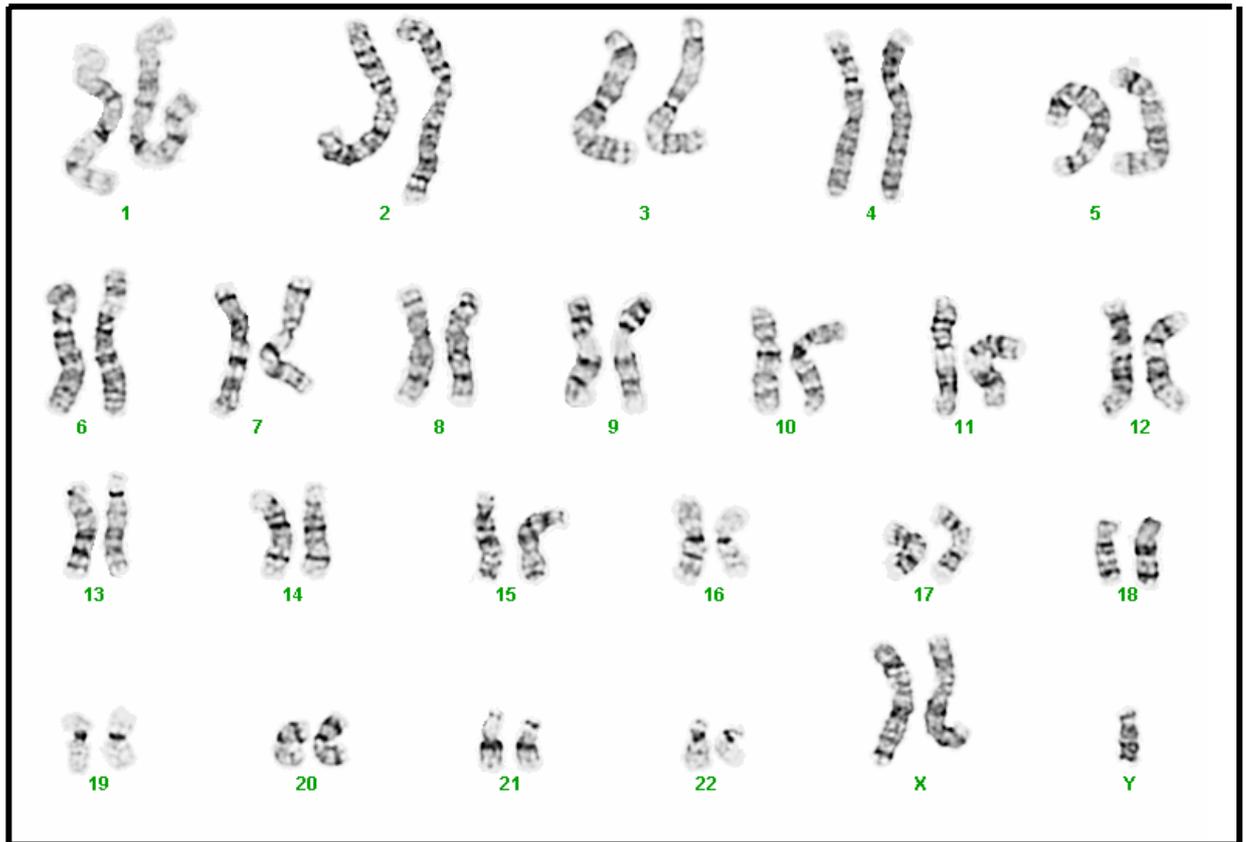
CASO 4.- *Corresponde a un caso incluido en el Subgrupo II.a.*

se trata de una varón que presentó al nacimiento un hipospadias escrotal y un escroto en bufanda. Al realizarle el cariotipo, observamos que era portador de un cromosoma sexual extra (Fig. 18), siendo su cariotipo:

47,XXY.

FIGURA 18

Cariotipo de alta resolución del caso 4 (47 cromosomas: 47,XXY)



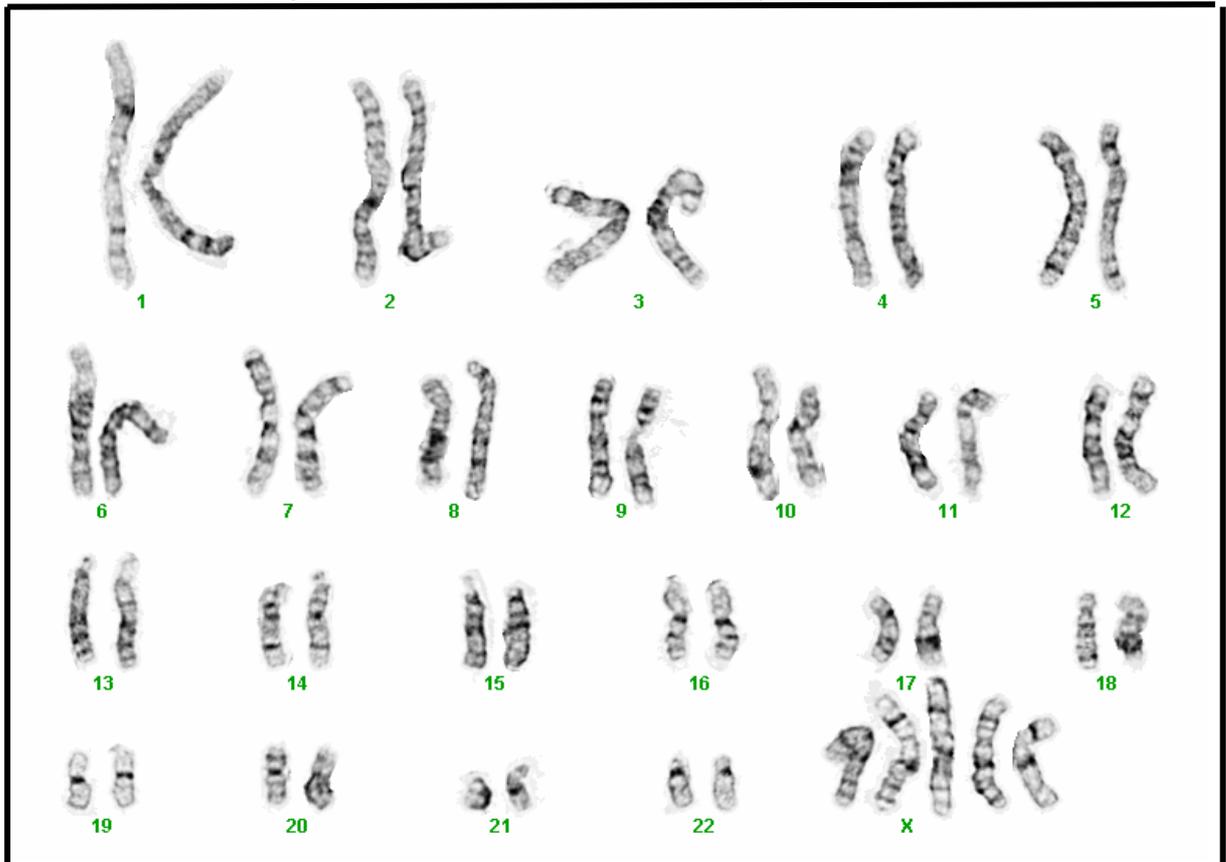
CASO 5.- *Corresponde a un caso incluido en el Subgrupo II.b.*

Se trata de una niña que al nacer presentó un desplazamiento del esfínter anal, con luxación congénita de caderas y agenesia renal unilateral. Al realizarle el cariotipo de alta resolución, observamos que era portadora de 5 cromosomas sexuales, todos ellos cromosomas X (Fig 19), por lo que su fórmula de cariotipo era:

49,XXXXX

FIGURA 19

Cariotipo de alta resolución del caso 5 (49 cromosomas: 49,XXXX)



4.1.3.- GRUPO III: Casos con exceso de material cromosómico de origen desconocido.

En la Tabla 22, se presentan los cariotipos de los 31 casos (20,81% del total) incluidos en el Grupo III, por presentar un exceso de material cromosómico de **origen desconocido**. En el primer subgrupo encontramos 22 casos (54,55% varones y 45,45% hembras) con un derivado que les supone un exceso de material, pero manteniendo 46 cromosomas, y en el segundo subgrupo encontramos 9 casos (55,55% varones y 44,44% hembras) con un cromosoma marcador o microcromosoma extra, cuyo origen está sin tipificar.

Sólo uno de los casos incluidos en el subgrupo III.b, presentó el cromosoma marcador extra de forma homogénea en todas sus células, el resto de los casos de éste subgrupo presentaron el cromosoma marcador en mosaico, es decir

presentaron una línea celular normal y otra línea celular con el cromosoma marcador (Tabla 22).

Tabla 22

Resultados del estudio citogenético de los 31 casos con exceso de material cromosómico de **origen desconocido** (Grupo III)

* Casos con un derivado que les supone un exceso de material, con 46 cromosomas (Subgrupo III.a)

- 1° : 46,XY,5p+
- 2° : 46,XY,13q+ (Funiculocentesis)
- 3° : 46,XY,4q+
- 4° : 46,XY,4p+
- 5° : 46,XYq+
- 6° : 46,XY,10q+
- 7° : 46,XY,2p+
- 8° : 46,XY,22p+
- 9° : 46,XX,1q+
- 10° : 46,XX,11q+
- 11° : 46,XX,7q+
- 12° : 46,XX,2q+
- 13° : 46,XY,4p+
- 14° : 46,XY,17p+
- 15° : 46,XX,12p+
- 16° : 46,XY,1q+
- 17° : 46,XY,16p+
- 18° : 46,XX,del(9)(p22)/46,XX,9p+ (73%/27%)
- 19° : 46,XX,11q+
- 20° : 46,XX,4q+
- 21° : 46,XX,4p+
- 22° : 46,XX,22q+

* Casos con un cromosoma marcador (Subgrupo III.b)

- 1° : 46,XY/47,XY,+mar
- 2° : 47,XX,+mar
- 3° : 46,XX,t(4;8)(q27;p12)pat./47,XX,+mar, t(4;8)(q27;p12)pat(14%/86%)
- 4° : 46,XY/47,XY+mar
- 5° : 46,XY/47,XY+mar (Amniocentesis) /46,XY/47,XY,+mar (47%/53%)
- 6° : 46,XY(2%) /47,XY + mar (98%)
- 7° : 46,XX(42%/)/47,XX,+mar(58%)
- 8° : 46,XY/ 47,XY,+mar (98% / 2%)
- 9° : 46,XX / 47, XX, +mar (42% / 58%)

4.1.3.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo III (exceso de material cromosómico de origen desconocido).

CASO 6.- *Corresponde un caso incluido en el subgrupo III.a.*

Se trata de un recién nacido varón que presentó al nacimiento una cara peculiar con retrognatia y piel sobrante en cuello (Fig.20). Al realizar el cariotipo de este paciente, observamos que existía un exceso de material en el brazo corto de uno de los cromosomas del par 17 (Fig 21). El cariotipo de los padres era normal, por lo que la alteración se había producido “de novo”. No obstante, debido al pequeño tamaño de dicha anomalía y a que en ese momento no disponíamos de técnicas de FISH, no se pudo diagnosticar el origen del material extra adherido a los brazos cortos del cromosoma 17. Su cariotipo quedó como:

46, XY, 17p+.

Fig. 20
Foto clínica del caso 6



Caso 6.- Cara peculiar con retrognatia.

Fig. 21

Cariotipo de alta resolución del caso 6

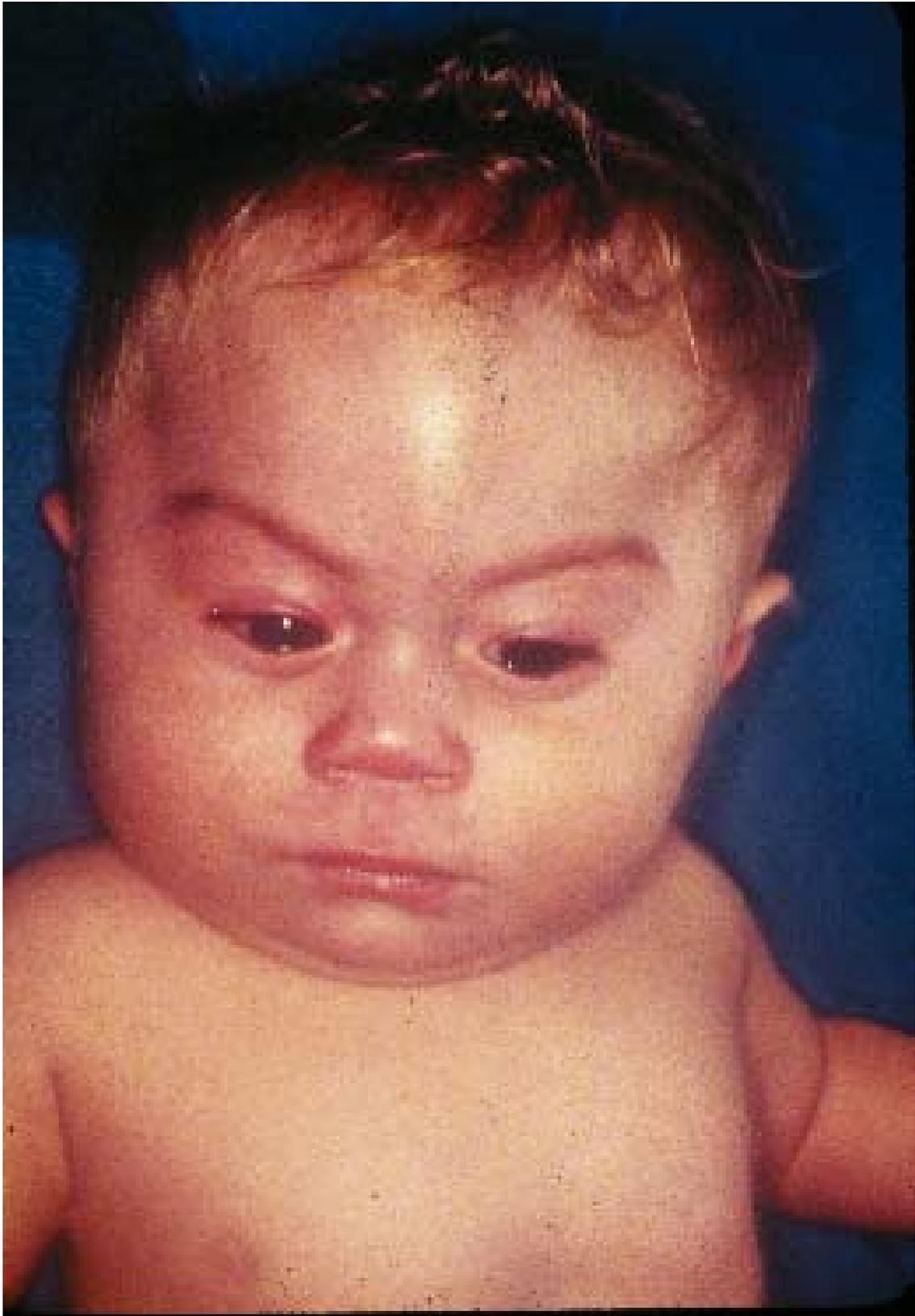


CASO 7.- *Corresponde un caso incluido en el subgrupo III.a.*

Se trata de una niña que al nacimiento presentó una cara peculiar con trigonocefalia, agenesia renal unilateral y pie zambo (Fig. 22). Al realizar el cariotipo se observó que existían dos líneas celulares, ambas con fórmula sexual XX. La primera de ellas presentaba una deleción terminal de brazo corto de uno de los cromosomas del par 9, mientras que la segunda presentaba un exceso de material en uno de los cromosomas del par 9. Ambas alteraciones eran excluyentes, de modo que siempre existía un cromosoma 9 normal y otro alterado (con falta o con exceso de material) generando en la niña un mosaico con monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 9 y con exceso de material desconocido (Fig. 23 y 24). El cariotipo de los padres fue normal, por lo que la alteración se produjo “de novo”. El cariotipo fue por tanto:

46,XX,del (9)(p22)/46,XX,9p+(73%/27%).

Fig. 22
Foto clínica del caso 7



Caso 7: Cara peculiar con trigonocefalia, suturas metópica prominente y dismorfias faciales.

Fig. 23

Cariotipo de alta resolución del caso 7 (mostrando el 9p-)

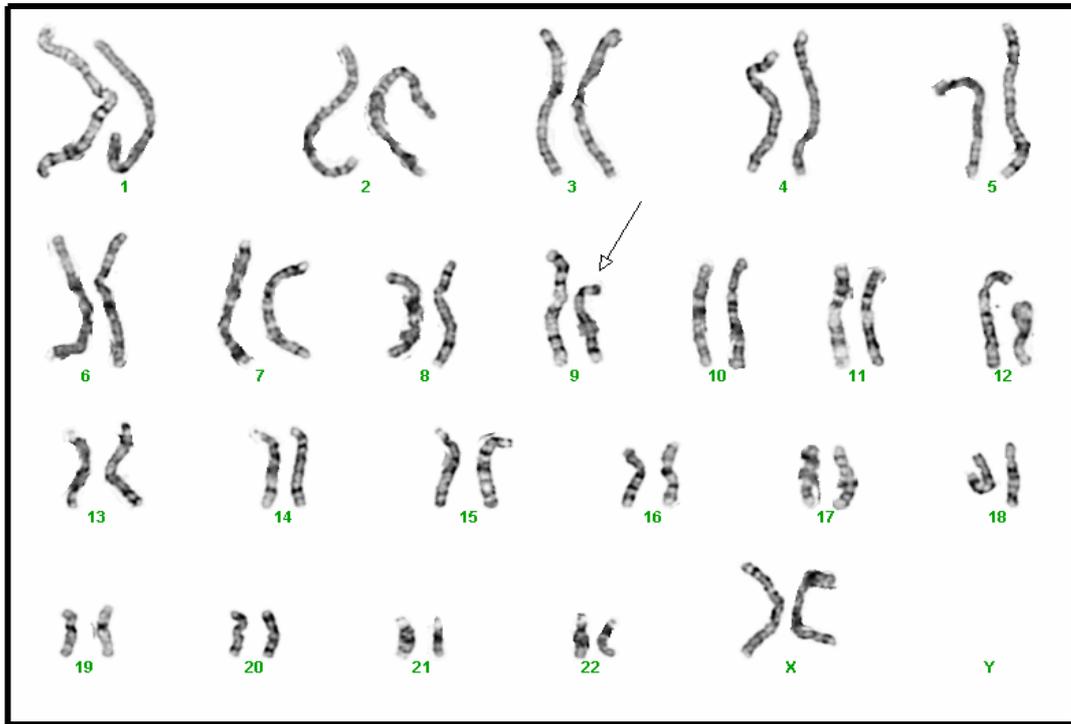
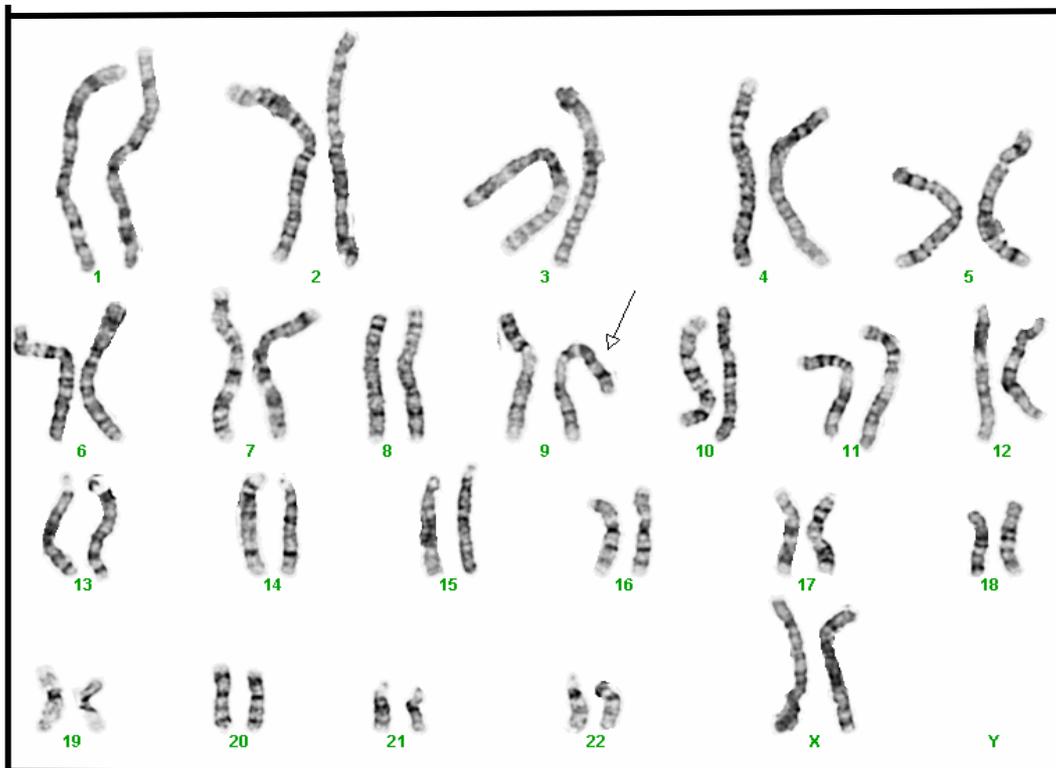


Fig. 24

Cariotipo de alta resolución del caso 7 (mostrando el 9p+)



4.1.4.- GRUPO IV: Casos cuyo reordenamiento cromosómico implica a dos cromosomas diferentes de origen conocido.

En la Tabla 23 se presentan los cariotipos de los 21 casos (14,09% del total) incluidos en el Grupo IV, por presentar reordenamientos cromosómicos que implican a **dos cromosomas diferentes de origen conocido**. Los tres casos incluidos en el subgrupo IV.a (66,67% hembras y 33,33% varones), presentan un exceso de material de origen conocido de dos cromosomas diferentes, de modo que el caso 1º tiene exceso de material procedente de los **cromosomas 11 y 22**, el 2º caso tiene exceso de material del **cromosoma 4** y del **cromosoma 10**, y el 3º caso presenta exceso de material de los **cromosomas 15 y 16** (Tabla 23). Con respecto al Grupo IV.b, se incluyen 18 casos (12,08% del total) que presentan al mismo tiempo exceso de material de un cromosoma y defecto de material de otro, ambos de origen conocido. El cariotipo de cada uno de estos casos se detalla en la Tabla 23, donde encontramos 13 varones (72,22%), y 5 hembras (27,78%).

Tabla 23

Resultados del estudio citogenético de los 21 casos con reordenamientos cromosómicos de **dos cromosomas diferentes de origen conocido** (Grupo IV)

* Casos con un exceso de material de dos cromosomas diferentes (**Subgrupo IV.a**)

- 1º : 47,XY,+der(22)t(11;22)(q23;q11.2)mat/47,XY,+mar
- 2º : 47,XX,+der(10),t(4;10)(q31;q11)mat
- 3º : 47,XX,+der(16)t(15;16)(q13;p11.2)

* Casos con un exceso de material de un cromosoma y defecto de otro cromosoma (**Subgrupo IV.b**)

- 1º : 46,XX,-8,+der(8)t(8;13)(p23;q22)mat.
- 2º : 46,XY,rec(4)dup q,inv(4)(p15.2q27)mat.
- 3º : 46,XX,-18,+der(18)t(13;18)(q14;q21)pat.
- 4º : 46,XYqs,-6,+der(6)t(4;6)(q23;p23)mat.
- 5º : 46,XY,-15,+der(15)t(10;15)(q11.2;q11.2).
- 6º : 46,XY,-22,+der(22),t(11;22)(q23;q13)mat.
- 7º : 46,XY,-11,+der(11)t(2;11)(11pter-1q25::2p21-2pter)pat.
- 8º : 46,XX,-5,+der(5)t(5;16)(p15;q13)mat.
- 9º : 46,XY,-5,+der(5)t(5;16)(p15;q13)mat.
- 10º : 46,XY,-17,+der(17)t(16;17)(p13.3;p13.3)pat.
- 11º : 46,XY,-21,+der(21)t(8;21)(p21;p11)pat.
- 12º : 46,XY,der(9)t(5;9)(q33;p21)mat.
- 13º : 46,XX,der(15)t(9;15)(p22;q26.2)pat.
- 14º : 46,XX,-15,+der(15)t(9;15)(p121;q225)pat.
- 15º : 46,XY,-21,+der(9)t(9;21)(q21;q21)mat.
- 16º : 46,XY,-4,+der(4),t(4;12)pat.
- 17º : 46,XY,der(5)(5;13)(p15;q22)pat.
- 18º : 46,XY,-4,+der(4),t(4;12)(p16;p12.2)pat.

4.1.4.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo IV (Casos cuyo reordenamiento cromosómico implica a dos cromosomas diferentes de origen conocido).

CASO 8.- *Corresponde al primer caso del subgrupo IV.a.*

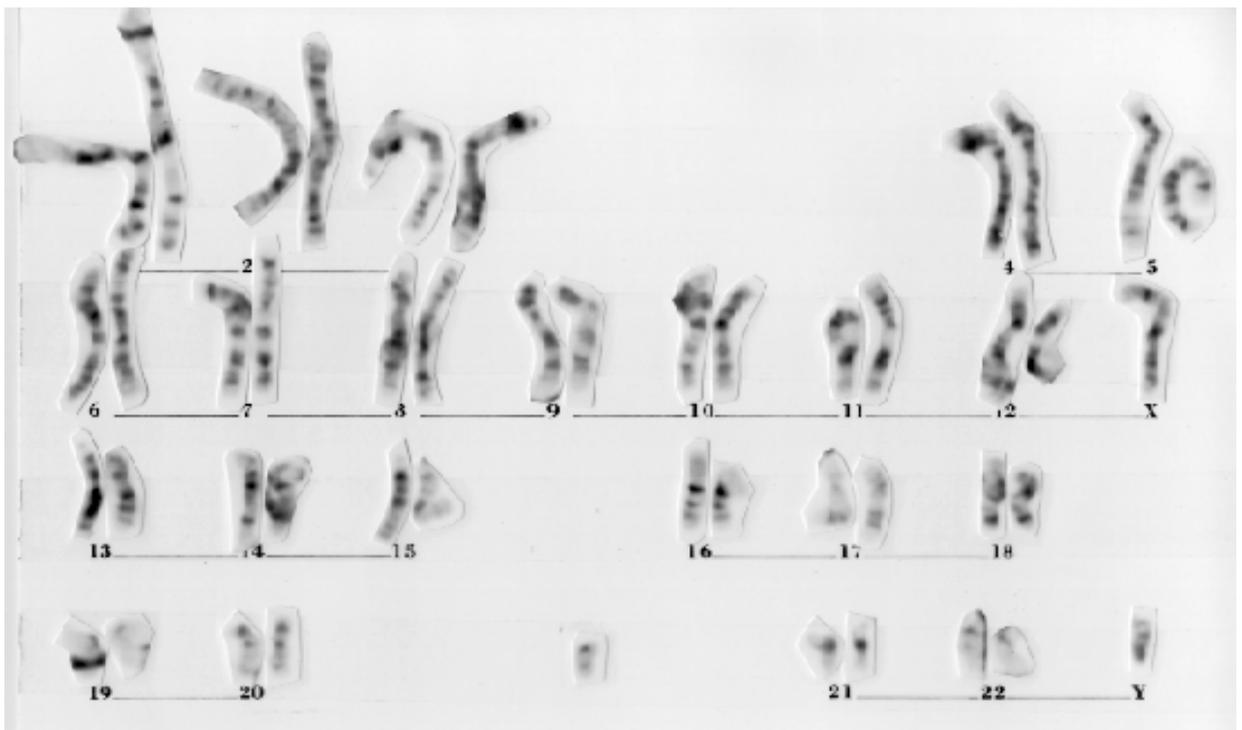
Se trata de un niño que presentó al nacimiento una cara peculiar con fisura de paladar blando, retrognathia y macrotia, con hernia inguinal, seno pilonidal, hipoplasia de pene, hipoplasia de renal y cardiopatía (CIV y CIA), desarrollando

un retraso psicomotor importante. (No disponemos de foto clínica de este paciente).

Al realizarle el cariotipo de este niño, observamos que todas las células analizadas presentaban 47 cromosomas, con fórmula sexual XY. El cariotipo del padre resultó normal, pero la madre resultó ser portadora de una traslocación aparentemente balanceada entre los cromosomas 11 y 22, por lo que el cromosoma extra presente en el niño era el derivado extra de la traslocación (11; 22) materna, produciéndole a la niña una trisomía parcial de los cromosomas 11 y 22 (Fig.25). Siendo su cariotipo:

47, XY,+der(22)(11;22)(q23;q11.2)mat,

Fig. 25
Cariotipo del caso 8



CASO 9.- *Corresponde al segundo caso del subgrupo IV.b.*

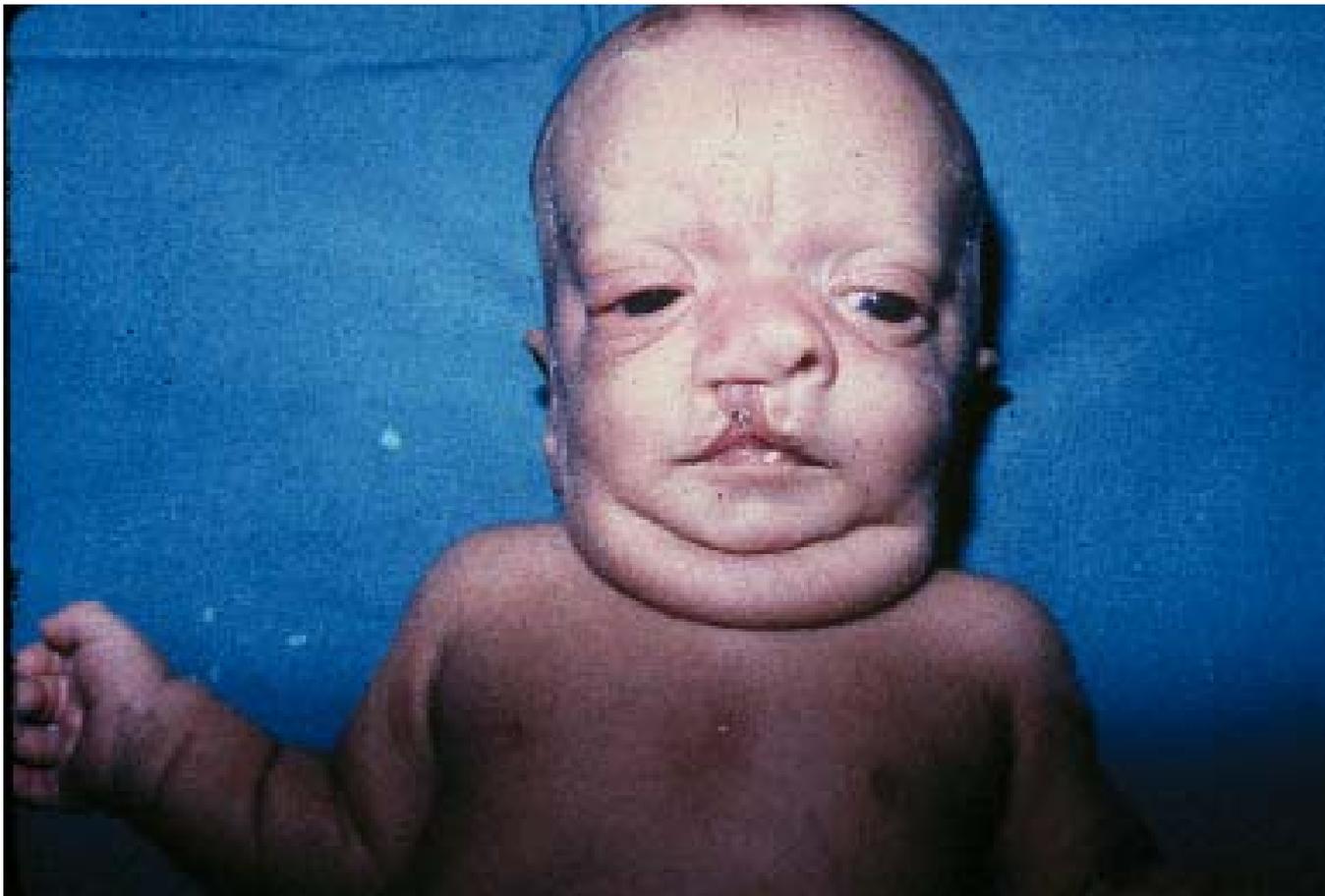
Se trata de un recién nacido varón que nació a las 35 semanas de gestación con un peso de 1.460 gr. presentando un labio leporino con fisura de paladar,

*micrognathia, oreja displásica, hipoplasia nasal, hipertelorismo, exoftalmos y piel sobrante en cuello, con persistencia de conducto arterioso, escroto en bufanda, hipoplasia renal, alteraciones vertebrales y torax en campana (Fig.26). Al realizarle el cariotipo pudimos observar que uno de los cromosomas del par 4 era anómalo. El cariotipo de su padre era normal, pero la madre era portadora de una inversión aparentemente balanceada del brazo largo del cromosoma 4. Esto generaba en el niño un recombinante de inversión que producía **una delección parcial del brazo corto del 4 y una duplicación parcial del brazo largo del 4.** Siendo el cariotipo por tanto:*

46,XY, rec (4)dup(q),inv(4)(p15.2q27)mat.(Fig.27)

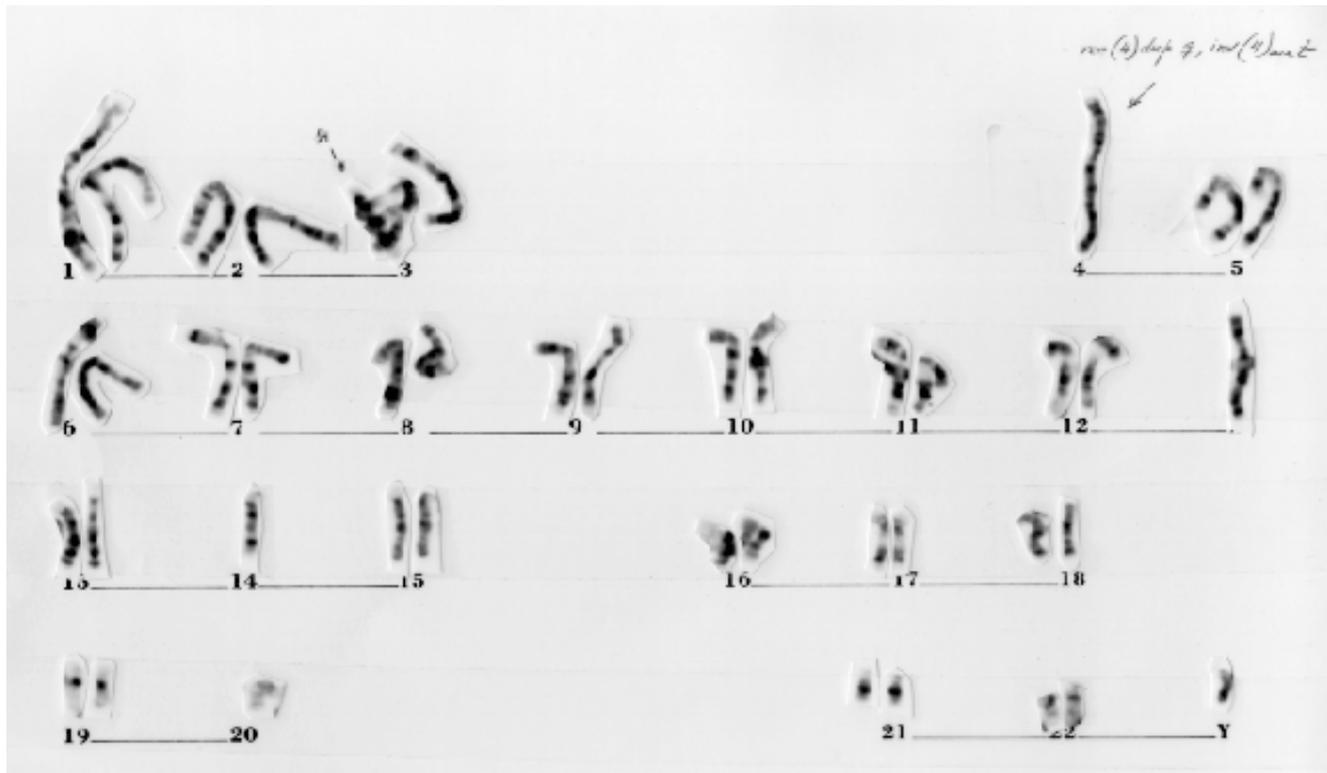
Fig. 26

Foto clínica del caso 9



Caso 9.- labio leporino unilateral con fisura de paladar, micrognathia, oreja displásica, hipoplasia nasal, hipertelorismo, exoftalmos y piel sobrante en cuello, cara peculiar con trigonocefalia.

Fig. 27
Cariotipo del caso 9



4.1.5.- GRUPO V: Casos que presentan poliploidías.

En la Tabla 24, se presentan los cariotipos de los 16 casos (10,74%), incluidos en el Grupo V, por presentar **poliploidías**. En el subgrupo V.a, se incluyen 12 casos con triploidías, de los cuales el 58,33% son hembras, con cariotipo 69,XXX (7/12) y el 41,66% son varones con cariotipo 69,XXY (5/12) (dos de éstos cinco casos presentaron genitales ambiguos), mientras que en el subgrupo V.b, se incluyen 4 casos con tetraploidías, con una distribución de sexos al 50%.

Tabla 24
Resultados del estudio citogenético de los 16 casos
con **poliploidías** (Grupo V)

- | |
|---|
| <p>* Casos con triploidías (Subgrupo V.a)
- 12 casos
* Casos con tetraploidías (Subgrupo V.b)
- 4 casos</p> |
|---|

4.1.5.1.- Ejemplos de los aspectos clínicos y citogenéticos de los casos incluidos en el Grupo V (Casos que presentan poliploidías).

CASO 10.- *Corresponde un caso incluido en el subgrupo V.a.*

*Se trata de una recién nacida con muy bajo peso y múltiples malformaciones, tales como retrognathia, sindactilia, anomalías de pies, protrusión ocular e hipertelorismo, con un ciego móvil, hipoplasia de timo y de glándulas suprarrenales (Fig.28). La niña murió en el periodo perinatal. Al realizar el cariotipo, este reveló la presencia de una triploidía, o sea **todas las células eran triploides, presentando en lugar de 46 cromosomas, 69 cromosomas** (Fig. 29). Siendo el cariotipo por tanto:*

69, XXX.

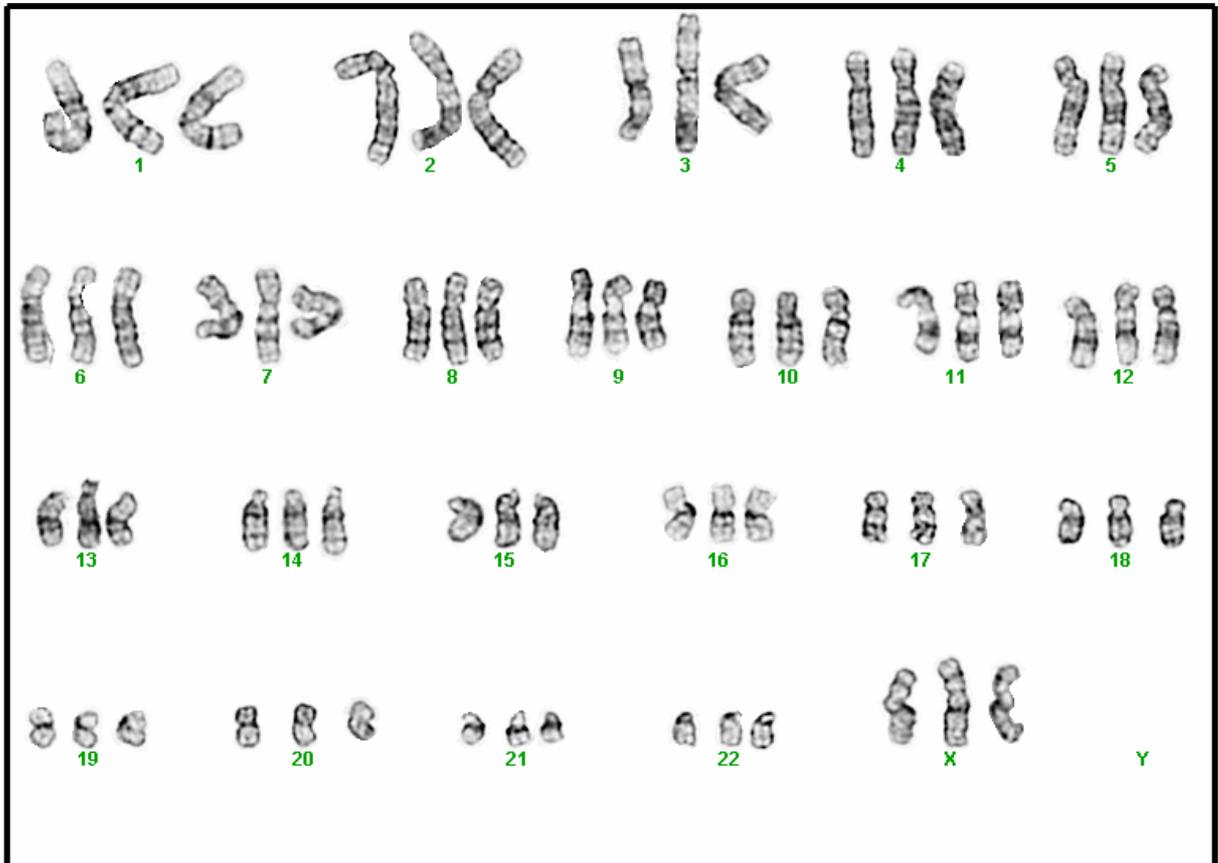
Fig. 28

Foto clínica del caso 10



Caso 10.- retrognathia, sindactilia, anomalías de pies, protrusión ocular e hipertelorismo.

Fig. 29
Cariotipo del caso 10



CASO 11.-

Se trata de un recién nacido con muy bajo peso y múltiples malformaciones, tales como hipoplasia de vermix cerebeloso, lisencefalia, coloboma de iris y de coroides, blefarofimosis y apéndice preauricular con oreja displásica y labio leporino con fisura de paladar, con contracturas de miembros y tricomegalia (Fig. 30). El niño murió en el periodo perinatal. Al realizar el cariotipo, este reveló la presencia de una tetraploidía, o sea **todas las células eran tetraploides, presentando en lugar de 46 cromosomas, 94 cromosomas** (Fig. 31). Siendo el cariotipo por tanto:

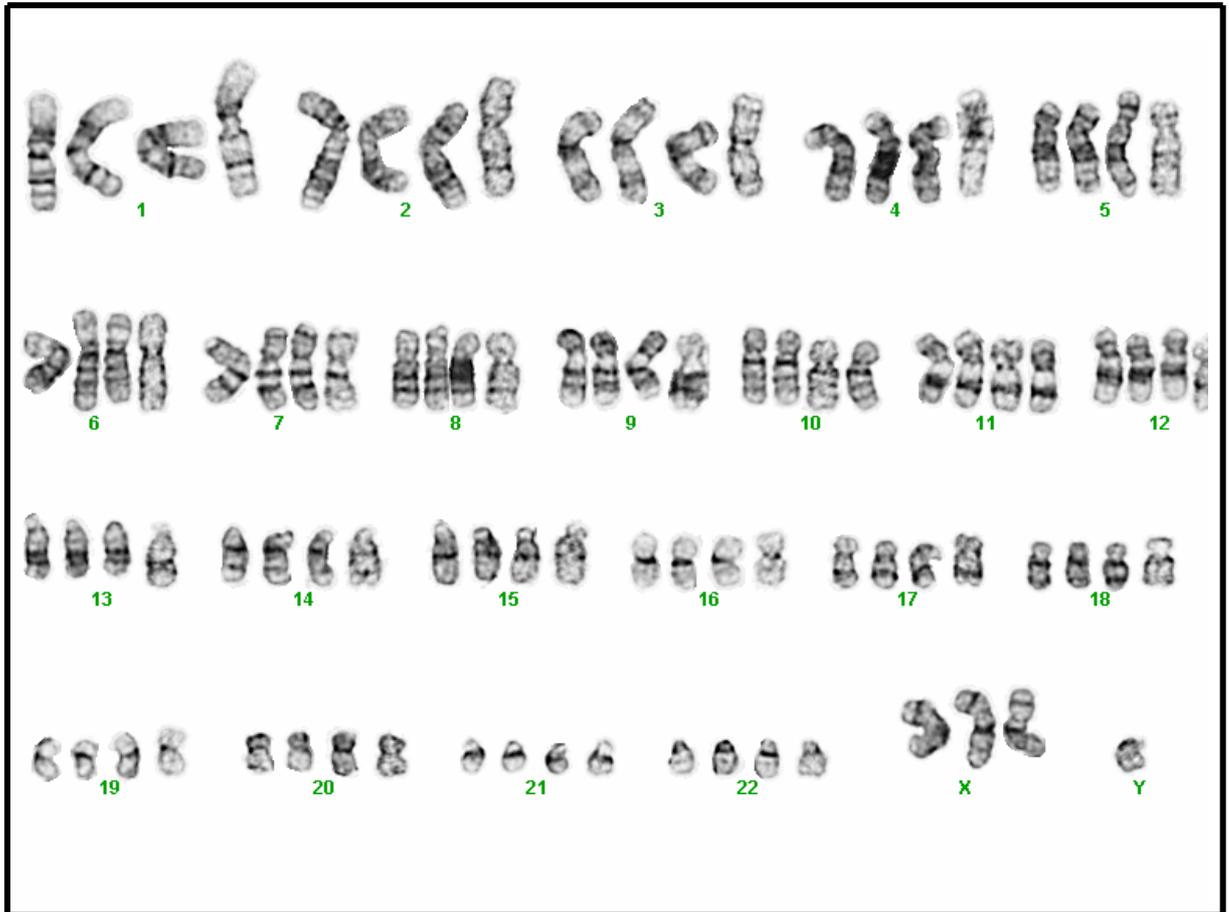
94, XXXY.

Fig. 30
Foto clínica del caso 11



Caso 11.- Coloboma de iris y de coroides, blefarofimosis y apéndice preauricular con oreja displásica y labio leporino con fisura de paladar,

Fig. 31
Cariotipo del caso 11



4.2.- ANALISIS DE VARIABLES.

Las variables seleccionadas, las hemos estudiado en primer lugar, en los grupos y subgrupos que hemos establecido. Luego se incluyó en el análisis el grupo de niños malformados con cariotipo normal y por último se incluyó el grupo de niños controles sanos.

4.2.1.- VARIABLES CONTINUAS.

4.2.1.1.- PESO.

En la Tabla 25, se presentan los resultados de comparar las medias del peso en gramos, de todos los 5 grupos y subgrupos que hemos establecido con anomalías cromosómicas por exceso. Como podemos observar por el valor de la ANOVA, las diferencias entre los valores medios de peso de los distintos grupos de estudio, son estadísticamente significativas ($p < 0,01$). El valor extremo máximo corresponde al Grupo III.b (cromosoma marcador extra), que presenta una media de peso normal; mientras que el mínimo corresponde al Grupo V.a (triploidías).

Tabla 25

Comparación de medias del peso (en gramos) de los distintos grupos

PESO	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	2.675,3	713,8
Grupo II.a	16	2.578,0	1.272,1
Grupo II.b	10	2.620,5	673,3
Grupo III.a	18	2.366,4	724,1
Grupo III.b	7	3.512,9	737,2
Grupo IV.a	2	2.445,0	233,3
Grupo IV.b	17	2.310,5	1.156,8
Grupo V.a	12	799,7	470,2
Grupo V.b	3	2.123,3	422,5

ANOVA : F= 7,31; $P < 0,01$

En la Tabla 26 comparamos las medias del peso de todos los grupos de estudio, incluyendo el grupo de niños malformados con cariotipo normal. Según se observa por el valor de la ANOVA, las diferencias entre las medias del peso de los distintos grupos son estadísticamente muy significativas ($p << 0,01$), manteniéndose los valores extremos máximos y mínimos iguales que en la Tabla anterior, de modo que el valor máximo lo mantiene el Grupo III.b (cromosoma marcador extra), y el mínimo el Grupo V.a (triploidías).

Por último en la Tabla 27 se muestran los resultados de comparar las medias del peso de todos los grupos de estudio incluyendo a los controles sanos, y encontramos, que se mantienen las diferencias estadísticamente muy significativas ($p << 0,01$) entre las medias del peso. Además, los valores extremos no se modifican, de modo que el valor extremo máximo lo sigue manteniendo el Grupo III.b (cromosoma marcador extra), que incluso supera al peso medio del grupo de controles sanos, y el valor mínimo el grupo de las triploidías (Grupo V.a).

Tabla 26

Comparación de medias del peso (en gramos) de los distintos grupos incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas

PESO	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	2.675,3	713,8
Grupo II.a	16	2.578,0	1.272,1
Grupo II.b	10	2.620,5	673,3
Grupo III.a	18	2.366,4	724,1
Grupo III.b	7	3.512,9	737,2
Grupo IV.a	2	2.445,0	233,3
Grupo IV.b	17	2.310,5	1.156,8
Grupo V.a	12	799,7	470,2
Grupo V.b	3	2.123,3	422,5
Niños malformados	2.408	2.819,73	770,93

ANOVA : $F=11,69$; $P << 0,01$

Tabla 27

Comparación de medias del peso (en gramos) de los distintos grupos incluyendo a los controles sanos

PESO	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	2.675,3	713,8
Grupo II.a	16	2.578,0	1.272,1
Grupo II.b	10	2.620,5	673,3
Grupo III.a	18	2.366,4	724,1
Grupo III.b	7	3.512,9	737,2
Grupo IV.a	2	2.445,0	233,3
Grupo IV.b	17	2.310,5	1.156,8
Grupo V.a	12	799,7	470,2
Grupo V.b	3	2.123,3	422,5
Controles sanos	24.916	3.309,11	478,08

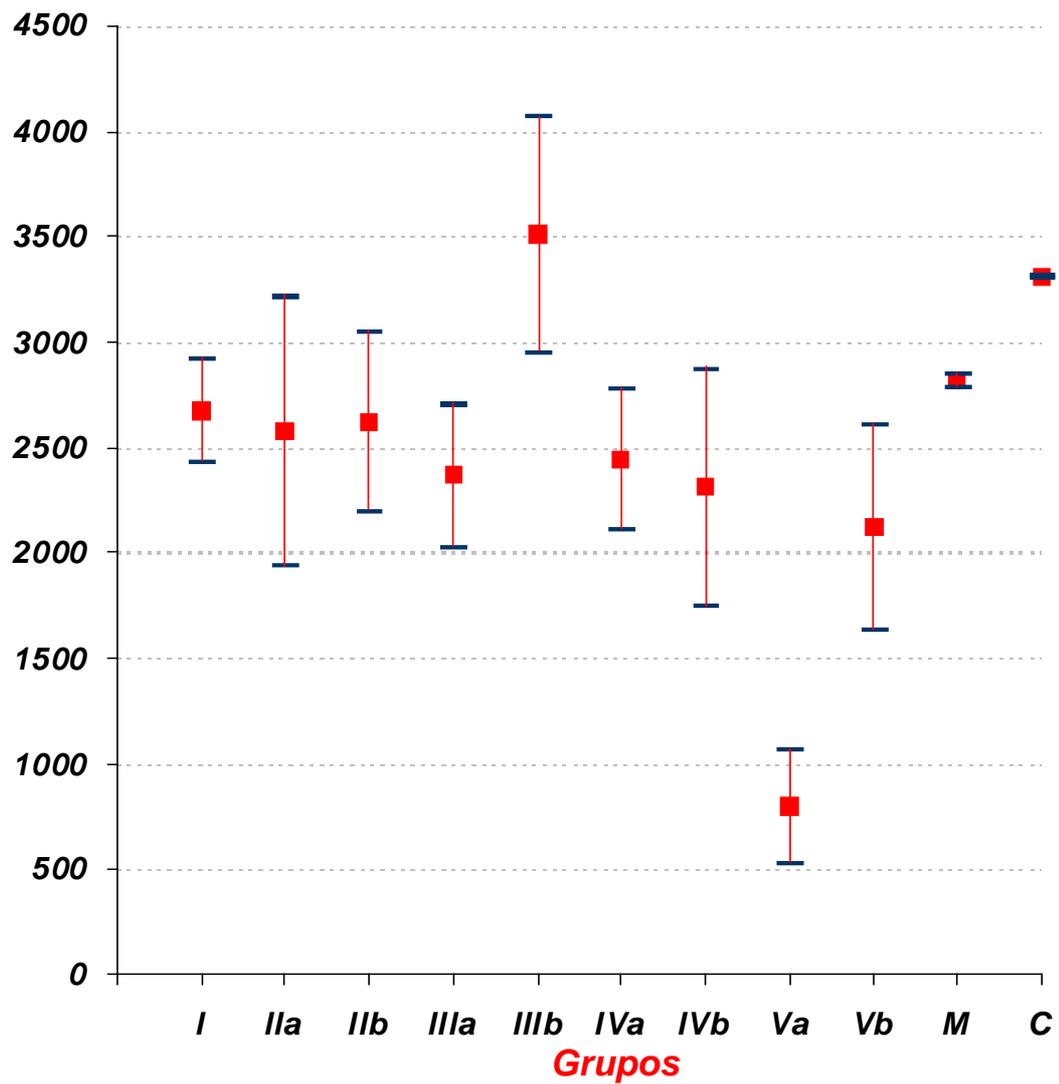
ANOVA : F= 67,88 ; **P<<<0,01**

En la Gráfica 1, hemos representado los valores de las medias del peso, +/- 2 errores estándar, incluyendo el total de los grupos de estudio así como el grupo de niños malformados con cariotipo normal y el grupo de controles sanos. Como podemos apreciar, las diferencias de peso que existen entre los distintos grupos estudiados, se producen sobre todo en función de los Grupos III.b (cromosoma marcador extra) y V.a (triploidías). Además, las diferencias que se observan entre los grupos y el grupo de niños malformados con cariotipo normal, son debidas fundamentalmente al Grupo III.b (cromosoma marcador extra) que tiene mayor peso y a los Grupos V.a (triploidías) y V.b (tetraploidías) que tienen un peso menor. Por otro lado, comparando con el grupo de controles sanos, todos los grupos presentan un peso inferior, excepto el grupo III.b (cromosoma marcador extra) que no se diferencia de los controles sanos.

GRAFICA 1

**MEDIA DEL PESO DEL RECIEN NACIDO
± 2 ERRORES ESTANDAR POR GRUPOS**

Media del Peso



M = Niños Malformados con Cariotipo Normal
C = Niños Controles Sanos

4.2.1.2.- EDAD GESTACIONAL.

Los resultados de comparar las medias de la edad gestacional, en semanas, de todos los grupos de niños con exceso de material cromosómico que estamos estudiando, los presentamos en la Tabla 28. El valor de la ANOVA nos indica que las diferencias entre las medias de la edad gestacional de los grupos estudiados son estadísticamente significativas ($p < 0,01$). La edad gestacional más larga corresponde al Grupo III.b (cromosoma marcador extra), que como vimos anteriormente es el que tiene el mayor peso al nacimiento, mientras que la edad gestacional más corta, corresponde sin embargo, al Grupo IV.b (exceso de material de un cromosoma y defecto de otro cromosoma) y no al Grupo IV.a (triploidías) que era el grupo con menor peso de todos.

Tabla 28

Comparación de medias de edad gestacional (en semanas)

EDAD	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	25	39,5	1,9
Grupo II.a	15	33,9	9,9
Grupo II.b	9	38,4	1,9
Grupo III.a	17	37,8	3
Grupo III.b	7	40,9	2
Grupo IV.a	2	39,5	2,1
Grupo IV.b	15	25,3	8,2
Grupo V.a	8	30,3	5,2
Grupo V.b	3	34,7	4,9

ANOVA : $F = 10,61$; $P < 0,01$

En la Tabla 29, mostramos los resultados de comparar las medias de la edad gestacional de todos los grupos, pero incluyendo también al grupo de niños malformados sin anomalías cromosómicas. El valor de la ANOVA, nos indica que las diferencias entre las medias de la edad gestacional de los distintos grupos

siguen siendo estadísticamente significativas ($p < 0,01$). Además, podemos observar que los valores extremos superior e inferior, corresponden a los mismos grupos de la tabla anterior, es decir al Grupo III.b (cromosoma marcador extra), y al Grupo IV.b (exceso de material de un cromosoma y defecto de otro cromosoma).

Tabla 29

Comparación de medias de edad gestacional (en semanas) incluyendo a los niños malformados sin anomalías cromosómicas.

EDAD	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	25	39,5	1,9
Grupo II.a	15	33,9	9,9
Grupo II.b	9	38,4	1,9
Grupo III.a	17	37,8	3
Grupo III.b	7	40,9	2
Grupo IV.a	2	39,5	2,1
Grupo IV.b	15	25,3	8,2
Grupo V.a	8	30,3	5,2
Grupo V.b	3	34,7	4,9
Niños malformados	2.217	38,06	3,60

ANOVA : $F=26,82$; $P < 0,01$

En la Tabla 30, se presentan los resultados de comparar las medias de la edad gestacional de todos los grupos de estudio, incluyendo además a los controles sanos. Según podemos observar, existen diferencias entre las medias de edad gestacional, que son estadísticamente muy significativas ($p < 0,01$), y al igual que en las tablas anteriores, la gestación más larga sigue correspondiendo al Grupo III.b (cromosoma marcador extra) y la más corta al Grupo IV.b.(exceso de material de un cromosoma y defecto de otro cromosoma).

Tabla 30

**Comparación de medias de edad gestacional (en semanas)
incluyendo a los controles sanos**

EDAD GESTACIONAL	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	25	39,5	1,9
Grupo II.a	15	33,9	9,9
Grupo II.b	9	38,4	1,9
Grupo III.a	17	37,8	3
Grupo III.b	7	40,9	2
Grupo IV.a	2	39,5	2,1
Grupo IV.b	15	25,3	8,2
Grupo V.a	8	30,3	5,2
Grupo V.b	3	34,7	4,9
Controles sanos	23.560	39,43	1,79

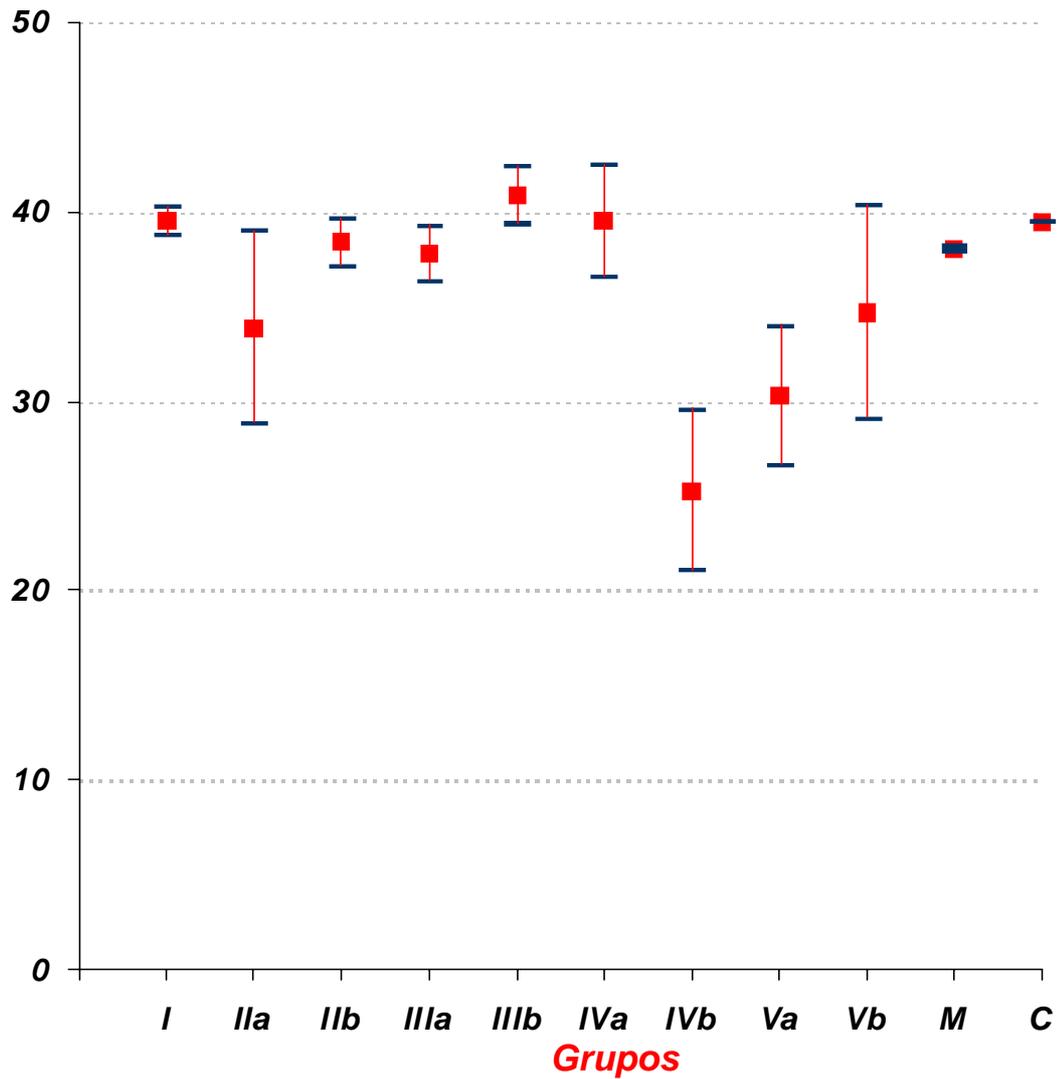
ANOVA : F= 142,61; **P<<<0,01**

En la Gráfica 2, podemos apreciar los valores de las medias de la edad gestacional, +/- 2 errores estándar, para cada uno de los grupos de estudio, así como para el grupo de niños malformados sin anomalías cromosómicas y para el grupo de controles sanos. Como podemos observar, las diferencias podrían deberse sobre todo a que las medias de edad gestacional de los Grupos IV.b (exceso de material de un cromosoma y defecto de otro cromosoma) y V.a (triploidías), son muy inferiores a las del resto de los grupos y al Grupo III.b que presenta una mayor edad gestacional. Por otro lado, las diferencias con respecto al grupo de controles sanos, se deben sobre todo, a que salvo los Grupos I, (casos con exceso de material cromosómico autosómico conocido) III.b, (casos con un cromosoma marcador extra) y IV.a (casos con exceso de material de origen conocido de dos cromosomas diferentes), el resto de los grupos poseen unas medias de edad gestacional inferiores a la de los controles sanos.

GRAFICA 2

**MEDIA DE LAS SEMANAS DE GESTACION
± 2 ERRORES ESTANDAR POR GRUPOS**

Media de Semanas de Gestación



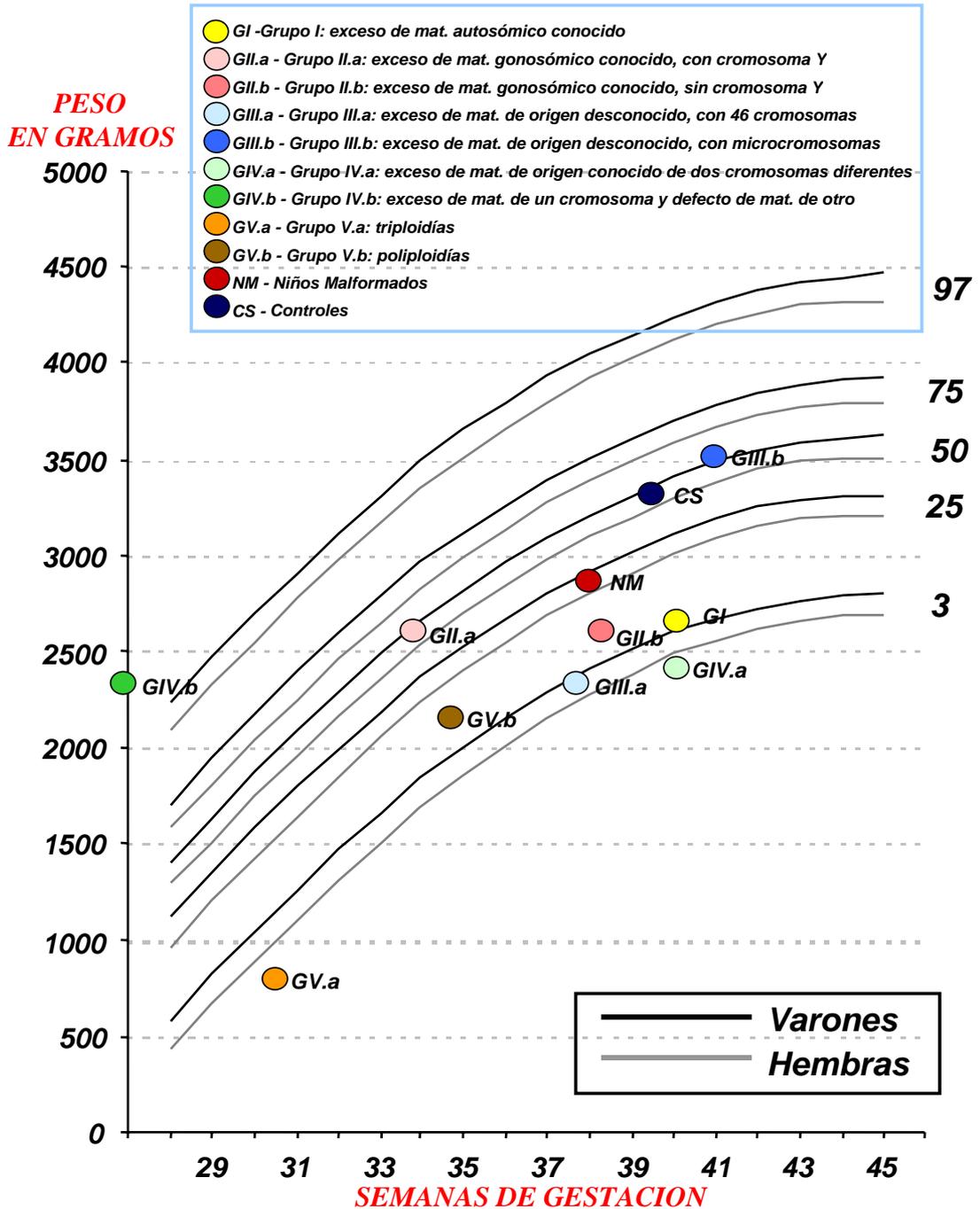
M = Niños Malformados con Cariotipo Normal
C = Niños Controles Sanos

En la Gráfica 3, se muestran las medias del peso para las medias de la edad gestacional en cada uno de los grupos estudiados, observándose que el Grupo V.a (triploidías), presenta una edad gestacional baja y el menor peso ($p < 3$) que, además, es bajo para su edad gestacional, por lo que presenta retraso del crecimiento intrauterino. El grupo IV.b (exceso de material de un cromosoma y defecto de otro cromosoma) presenta la menor edad gestacional de todos los grupos, aunque con un peso medio por encima del percentil 97. El Grupo II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y) y el Grupo V.b (tetraploidías) también presentan prematuridad, pero con un peso en el percentil 50 y por debajo del percentil 25, respectivamente. Los casos incluidos en los Grupos I, (exceso de material cromosómico autosómico conocido), II.b (sin cromosoma Y), III.a (derivado con exceso con 46 cromosomas) y IV.a (exceso de material de origen conocido de dos cromosomas diferentes), presentan una edad gestacional adecuada, pero con bajo peso (percentil 3). El grupo de niños malformados con cariotipo normal (NM) también presentan una edad gestacional adecuada pero con un peso en el percentil 25, y sólo los casos incluidos en los Grupos III.b (cromosoma marcador extra) y los controles sanos presentan una edad gestacional y un peso adecuados (percentil 50).

Es destacable que sólo el Grupo III.b (cromosoma marcador extra) presente una edad gestacional y un peso adecuado, similar a los controles sanos, probablemente porque en el Grupo III.b (cromosoma marcador extra) están incluidos casos con cualquier tipo de marcadores cromosómicos extras, alguno de los cuales genera probablemente manifestaciones clínicas sólo menores.

GRAFICA 3

Medias del peso para las medias de la edad gestacional en cada grupo estudiado



4.2.1.3.- EDAD MATERNA.

La Tabla 31, presenta los resultados de comparar las medias de edad materna de todos los grupos. El valor de la ANOVA, refleja que las diferencias entre las medias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Los valores extremos de edad materna corresponden, el superior al Grupo II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y), y el inferior, al Grupo V.b (tetraploidías).

Tabla 31

Comparación de medias de edad materna (años)

EDAD MATERNA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	29,1	5,1
Grupo II.a	17	34,6	7,3
Grupo II.b	8	30,4	6,3
Grupo III.a	19	27,7	7,5
Grupo III.b	7	30,4	7,6
Grupo IV.a	2	29,0	0,0
Grupo IV.b	17	27,4	4,5
Grupo V.a	10	25,9	5,9
Grupo V.b	3	24,3	5,0

ANOVA : F= 2,66; **P<0,05**

La Tabla 32, muestra los resultados de comparar las medias de edad materna de todos los grupos de estudio, incluyendo del grupo de niños malformados con cariotipo normal. Las diferencias siguen siendo estadísticamente significativas ($P < 0,01$), manteniéndose los valores extremos de edad materna iguales que en la tabla anterior. Es decir, en el Grupo II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y) se mantiene el valor superior, y en el Grupo V.b (tetraploidías) el valor inferior.

Tabla 32

Comparación de medias de edad materna (años) incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas

EDAD MATERNA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	29,1	5,1
Grupo II.a	17	34,6	7,3
Grupo II.b	8	30,4	6,3
Grupo III.a	19	27,7	7,5
Grupo III.b	7	30,4	7,6
Grupo IV.a	2	29,0	0,0
Grupo IV.b	17	27,4	4,5
Grupo V.a	10	25,9	5,9
Grupo V.b	3	24,3	5,0
Niños malformados	2.446	28,79	5,83

ANOVA : $F=2,65$; $P<0,01$

En la Tabla 33 se comparan las medias de la edad materna de todos los grupos de estudio, y el grupo de controles sanos, observándose que las diferencias siguen siendo significativas ($p<0,01$), manteniéndose el Grupo II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y) y el Grupo V.b (tetraploidías) con los valores extremos, al igual que en las tablas anteriores.

Tabla 33

**Comparación de medias de edad materna (años) incluyendo
a los controles sanos**

EDAD MATERNA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	29,1	5,1
Grupo II.a	17	34,6	7,3
Grupo II.b	8	30,4	6,3
Grupo III.a	19	27,7	7,5
Grupo III.b	7	30,4	7,6
Grupo IV.a	2	29,0	0,0
Grupo IV.b	17	27,4	4,5
Grupo V.a	10	25,9	5,9
Grupo V.b	3	24,3	5,0
Controles sanos	24.943	27,56	5,33

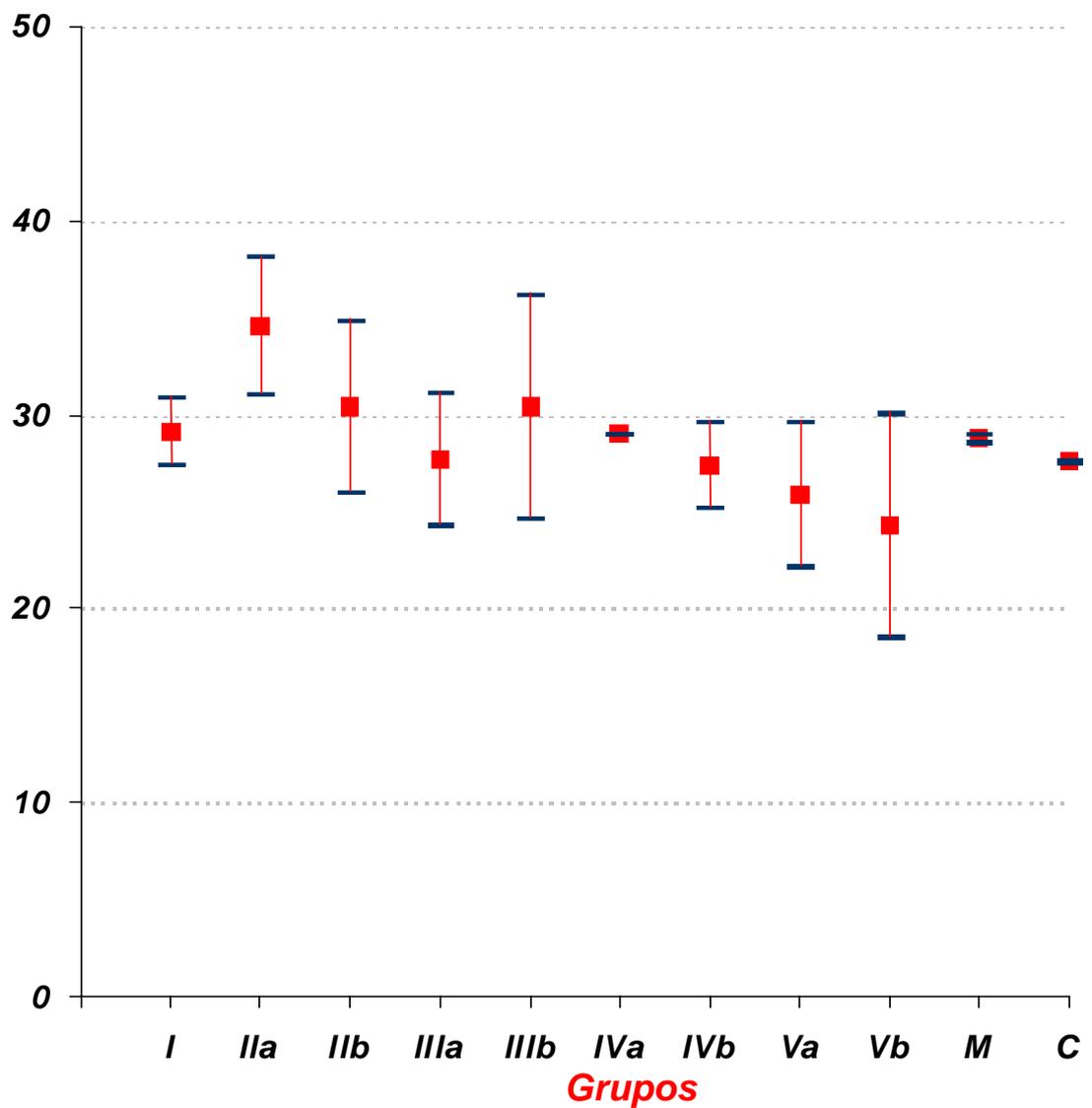
ANOVA : F= 4,32; **P<0,01**

La Gráfica 4, muestra los valores de las medias de la edad materna +/- 2 errores estándar, de cada uno de los grupos de estudio, del grupo de niños malformados con cariotipo normal y del grupo de niños controles sanos. Es destacable que las medias de edad materna de los niños malformados con cariotipo normal son superiores a la de las madres del grupo de controles sanos. Esto se debe sin duda a los hijos de madres que tienen más edad y a las de los niños con otras malformaciones.

GRAFICA 4

**MEDIA DE LA EDAD MATERNA
± 2 ERRORES ESTANDAR POR GRUPOS**

Media de Edad Materna



M = Niños Malformados con Cariotipo Normal
C = Niños Controles Sanos

4.2.1.4.- EDAD PATERNA.

En la Tabla 34, se presentan los resultados de comparar las medias de edad paterna de todos los grupos de estudio, sin que podamos encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Lo mismo ocurre cuando comparamos las medias de edad paterna de todos los grupos incluyendo el grupo de niños malformados con cariotipo normal (Tabla 35). Sin embargo, cuando comparamos las medias de edad paterna de todos los grupos de estudio con el grupo de controles sanos (Tabla 36), el valor de la ANOVA, nos indica que las diferencias entre las medias son estadísticamente significativas ($p < 0,01$), ya que la media de edad los padres de los niños sanos, es menor que la de los niños malformados con anomalías cromosómicas que conllevan exceso de material cromosómico. Sin embargo, el Grupo II.a que corresponde a los casos con exceso de cromosomas sexuales con la presencia de, al menos, un cromosoma Y, y que se consideran de origen paterno, es el grupo que muestra la mayor edad paterna en todas las tablas. Esta mayor edad paterna, condiciona una mayor edad materna ya que en nuestra población el padre es un promedio de 3 años de edad mayor que la madre. De ahí que este grupo fuera el que tenía mayor edad materna.

Tabla 34

Comparación de medias de edad paterna (años)

EDAD PATERNA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	32	31,7	4,6
Grupo II.a	14	35.9	7,9
Grupo II.b	8	33.6	6,7
Grupo III.a	17	33.8	8,14
Grupo III.b	7	33.9	8,8
Grupo IV.a	2	32.0	2,8
Grupo IV.b	14	29.3	4,7
Grupo V.a	8	29.3	4,3
Grupo V.b	3	32.7	8.0

ANOVA : F= 1,43; P=NS

Tabla 35

Comparación de medias de edad paterna (años) incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas.

EDAD PATERNA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	32	31,7	4,6
Grupo II.a	14	35,9	7,9
Grupo II.b	8	33,6	6,7
Grupo III.a	17	33,8	8,14
Grupo III.b	7	33,9	8,8
Grupo IV.a	2	32,0	2,8
Grupo IV.b	14	29,3	4,7
Grupo V.a	8	29,3	4,3
Grupo V.b	3	32,7	8,0
Niños malformados	2.356	31,82	6,31

ANOVA : F=1,38; P=NS

Tabla 36

Comparación de medias de edad paterna (años) incluyendo a los controles sanos

EDAD PATERNA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	32	31,7	4,6
Grupo II.a	14	35,9	7,9
Grupo II.b	8	33,6	6,7
Grupo III.a	17	33,8	8,14
Grupo III.b	7	33,9	8,8
Grupo IV.a	2	32,0	2,8
Grupo IV.b	14	29,3	4,7
Grupo V.a	8	29,3	4,3
Grupo V.b	3	32,7	8,0
Controles sanos	24.427	30,43	5,73

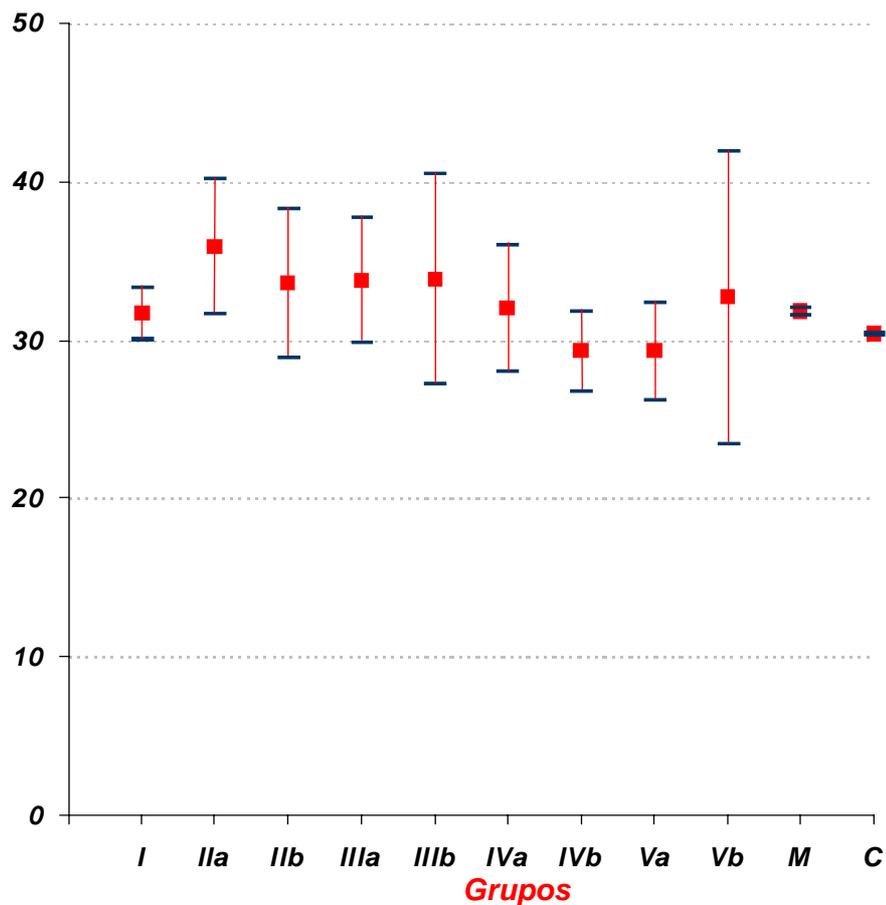
ANOVA : F=2,96; **P<0,01**

La Gráfica 5, nos muestra los valores de las medias de la edad paterna, ± 2 errores estándar de cada uno de los grupos de estudio, del grupo de niños malformados con cariotipo normal y del grupo de controles sanos. En esta gráfica podemos observar que las diferencias con los controles sanos podrían ser en función, esencialmente, del Grupo II.a, (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y).

GRAFICA 5

MEDIA DE LA EDAD PATERNA ± 2 ERRORES ESTANDAR POR GRUPOS

Media de Edad Paterna



M = Niños Malformados con Cariotipo Normal
C = Niños Controles Sanos

4.2.1.5.- MEDIA DE LAS DIFERENCIAS DE EDADES DE LOS PADRES.

La Tabla 37 muestra las medias de las diferencias entre las edades del padre y de la madre de todos los grupos. Como podemos observar por el valor de la ANOVA, las diferencias entre ellas no son estadísticamente significativas. Lo mismo ocurre cuando incluimos en ésta comparación el grupo de niños malformados con cariotipo normal (Tabla 38). Sin embargo, cuando incluimos el grupo de controles sanos (Tabla 39), encontramos que las diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). No obstante, dado el gran número de análisis realizados, y el pequeño tamaño de las muestras de algunos grupos, no podemos descartar totalmente que los resultados se deban al azar. Sin embargo, nos parece que es destacable las diferencias observadas en los Grupos III.a (derivado que supone un exceso de material, manteniendo 46 cromosomas) y V.b (tetraploidías) que sugieren un efecto con la edad paterna y, por tanto, con potenciales agentes ambientales.

Tabla 37

Comparación de medias de las diferencias de edades (en años)

DIFERENCIA DE EDADES	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	30	3,1	3,9
Grupo II.a	14	2,6	5,9
Grupo II.b	8	3,3	7,0
Grupo III.a	17	5,6	6
Grupo III.b	7	3,4	4
Grupo IV.a	2	3	2,8
Grupo IV.b	14	2,2	2,4
Grupo V.a	8	3,9	4,1
Grupo V.b	3	8,3	6,8

ANOVA : F= 0,99; P=NS

Tabla 38

**Comparación de medias de las diferencias de edades (en años)
incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas**

DIFERENCIA DE EDADES	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	30	3,1	3,9
Grupo II.a	14	2,6	5,9
Grupo II.b	8	3,3	7,0
Grupo III.a	17	5,6	6
Grupo III.b	7	3,4	4
Grupo IV.a	2	3	2,8
Grupo IV.b	14	2,2	2,4
Grupo V.a	8	3,9	4,1
Grupo V.b	3	8,3	6,8
Niños malformados	2.353	2,93	3,94

ANOVA : F=1,59; P=NS

Tabla 39

**Comparación de medias de las diferencias de edades (en años)
incluyendo a los controles sanos**

DIFERENCIA DE EDADES	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	30	3,1	3,9
Grupo II.a	14	2,6	5,9
Grupo II.b	8	3,3	7,0
Grupo III.a	17	5,6	6
Grupo III.b	7	3,4	4
Grupo IV.a	2	3	2,8
Grupo IV.b	14	2,2	2,4
Grupo V.a	8	3,9	4,1
Grupo V.b	3	8,3	6,8
Controles sanos	24.423	2,83	3,47

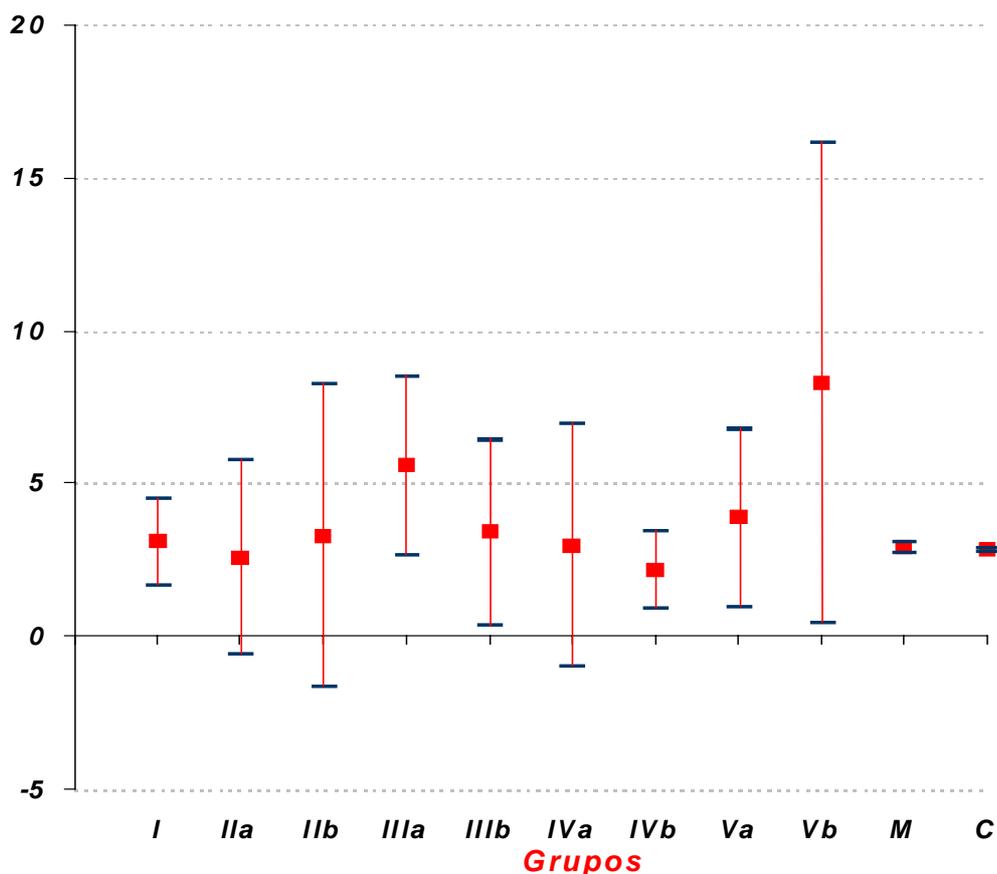
ANOVA : F=2,22; **P<0,05**

En la Gráfica 6, se representan los valores de las medias de las diferencias de edades paternas, \pm 2 errores estándar, de todos los grupos de estudio, así como del grupo de niños malformados con cariotipo normal y de controles sanos. En la gráfica, podemos observar como ya comentamos antes, que sólo el Grupo III.a (derivado que supone un exceso de material, manteniendo 46 cromosomas) y el Grupo V.b (tetraploidías) tienen una media cuyo valor es superior a la del resto de los grupos. No obstante, los límites de confianza en especial los del Grupo V.b (tetraploidías) son muy amplios dado que la muestra es muy pequeña.

GRAFICA 6

DIFERENCIA ENTRE EDAD PATERNA Y EDAD MATERNA \pm 2 ERRORES ESTANDAR POR GRUPOS

Diferencia EP-EM



M = Niños Malformados con Cariotipo Normal
C = Niños Controles Sanos

4.2.1.6.- NUMERO DE EMBARAZOS ANTERIORES.

En la Tabla 40, se muestran las medias del número de embarazos anteriores en las madres de los niños de todos los grupos. El análisis de varianza (ANOVA) nos indica que las diferencias observadas son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Tabla 40

Comparación de medias del número de embarazos anteriores

Nº DE EMBARAZOS	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	2,4	1,2
Grupo II.a	17	3,0	1,5
Grupo II.b	8	1,9	1,0
Grupo III.a	19	2,2	1,4
Grupo III.b	7	2,4	1,1
Grupo IV.a	2	2,5	0,7
Grupo IV.b	17	3	1,4
Grupo V.a	10	1,4	0,5
Grupo V.b	3	1,0	0,0

ANOVA : $F = 2,49$; $P < 0,05$

En la Tabla 41 se presentan las medias del número de embarazos anteriores de las madres de los niños de todos los grupos de estudio, junto con las del grupo de niños malformados con cariotipo normal, y en la Tabla 42, incluyendo el grupo de controles sanos. El valor de la ANOVA, nos indica que las diferencias observadas en ambas Tablas son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) y ($p < 0,01$), respectivamente.

Tabla 41

Comparación de medias del nº de embarazos anteriores incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómico.

Nº DE EMBARAZOS	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	2,4	1,2
Grupo II.a	17	3,0	1,5
Grupo II.b	8	1,9	1,0
Grupo III.a	19	2,2	1,4
Grupo III.b	7	2,4	1,1
Grupo IV.a	2	2,5	0,7
Grupo IV.b	17	3	1,4
Grupo V.a	10	1,4	0,5
Grupo V.b	3	1,0	0,0
Niños malformados	2.429	2,11	1,38

ANOVA : $F=2,32$; $P<0,05$

Tabla 42

Comparación de medias del nº de embarazos anteriores incluyendo a los controles sanos

Nº DE EMBARAZOS	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	34	2,4	1,2
Grupo II.a	17	3,0	1,5
Grupo II.b	8	1,9	1,0
Grupo III.a	19	2,2	1,4
Grupo III.b	7	2,4	1,1
Grupo IV.a	2	2,5	0,7
Grupo IV.b	17	3	1,4
Grupo V.a	10	1,4	0,5
Grupo V.b	3	1,0	0,0
Controles sanos	24.882	2,04	1,28

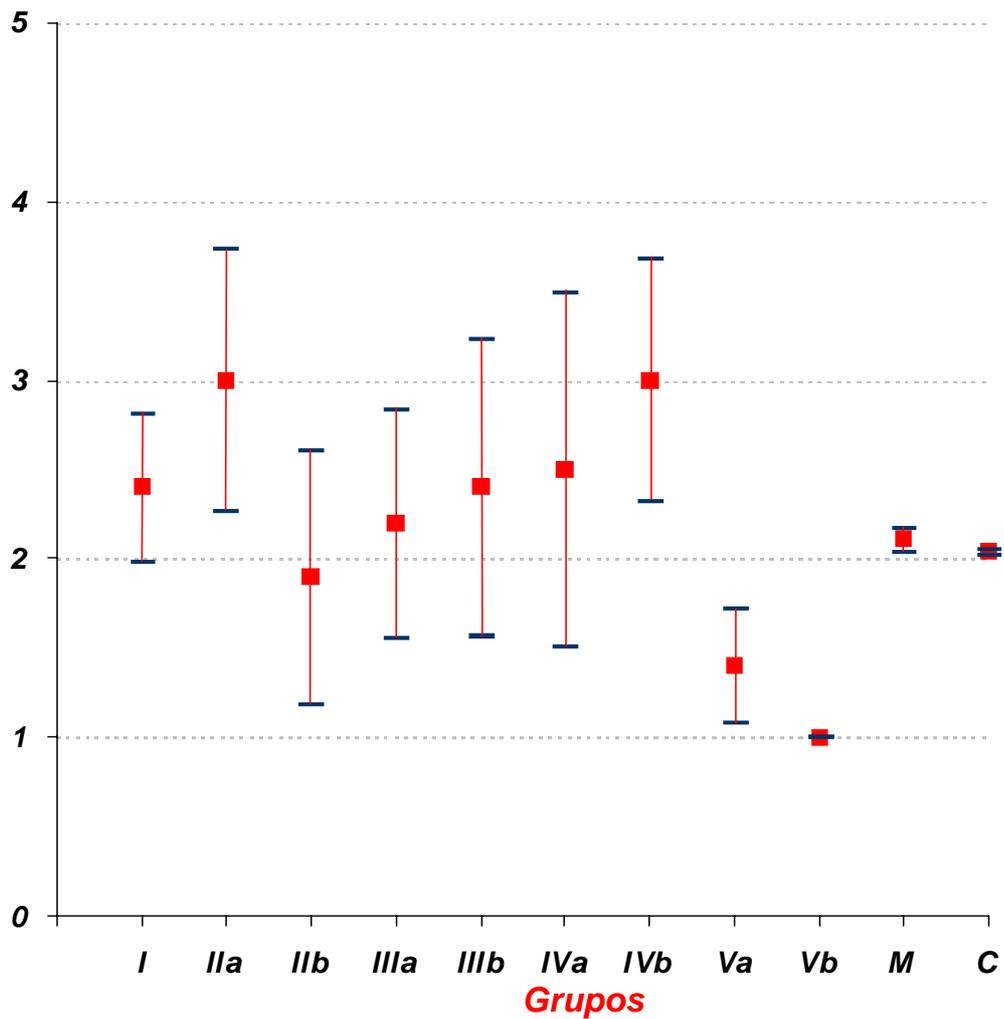
ANOVA : $F=3,05$; $P<0,01$

La representación de los valores de las medias del número de embarazos anteriores, ± 2 errores estándar, de cada uno de los grupos de estudio, del grupo de niños malformados con cariotipo normal y de controles sanos, aparece en la Gráfica 7. En dicha gráfica podemos observar que las diferencias entre los grupos con anomalías cromosómicas que suponen un exceso de material se deben esencialmente a los Grupos V.a (triploidías) y V.b (otras poliploidías), cuyas madres tienen menor nº de embarazos de promedio que las del resto de los grupos. Estos grupos se corresponden con los grupos que tenían una menor edad materna, lo que justifica, e influye, en el menor número de embarazos. Por otra parte, las madres de los grupos II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y), y IV.b (exceso de material de un cromosoma y defecto de otro) tienen una media de embarazos superiores a la del resto de los grupos.

Dado que el número de gestaciones está íntimamente ligado a la edad de la madre y, como las edades maternas de los distintos grupos de estudio son diferentes, hemos realizado el análisis del número de gestaciones por grupos de edad materna. Para ello, hemos obtenido dentro de cada uno de nuestros grupos (grupo de niños con cariotipo con exceso de material cromosómico, grupo de niños malformados con cariotipo normal, y el grupo de controles sanos), dos subgrupos, según las madres fueran primigestas o multigestas. De este modo, en el primer grupo se incluyen aquellas madres con una sola gestación (primigestas), y en el segundo grupo, las madres con dos o más gestaciones (multigestas). Estos dos grupos los dividimos en seis grupos de edad materna. Las distribuciones y los resultados de la comparación pueden observarse en las Gráficas 8 y 9.

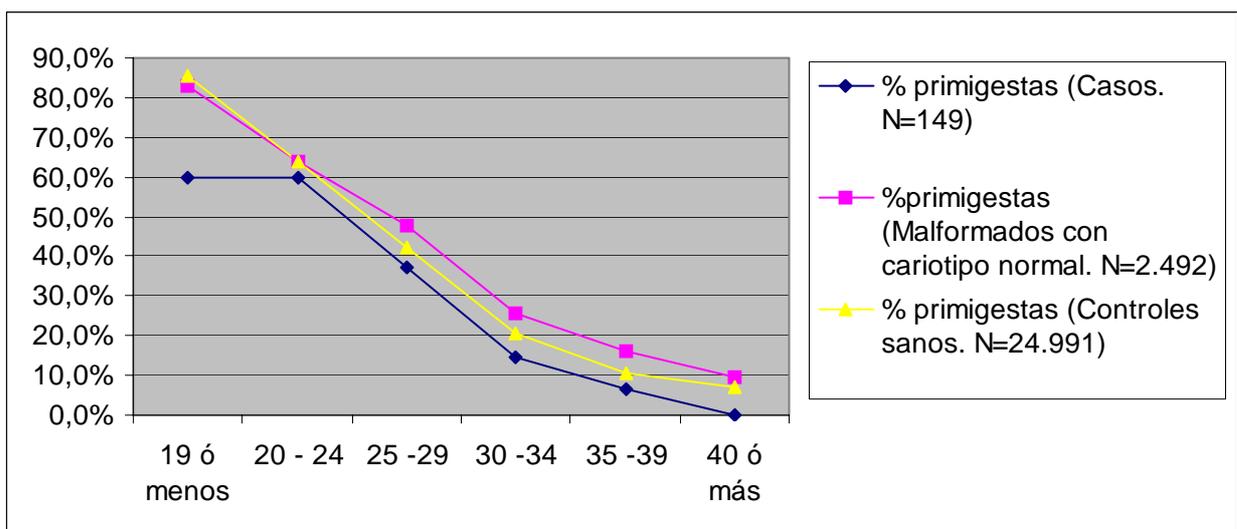
La Gráfica 8, nos refleja los porcentajes de madres primigestas en los tres grupos estudiados, siendo la distribución igual para las madres de los tres grupos. Como es lógico, la mayor proporción de madres primigestas se da en las madres jóvenes. Es de destacar que las madres cuyos hijos presentaron alguna alteración cromosómica por exceso son menos primigestas que las de los otros

grupos.

GRAFICA 7**MEDIA DEL NUMERO DE EMBARAZOS
± 2 ERRORES ESTANDAR POR GRUPOS****Media del Nº de Embarazos****M = Niños Malformados con Cariotipo Normal****C = Niños Controles Sanos**

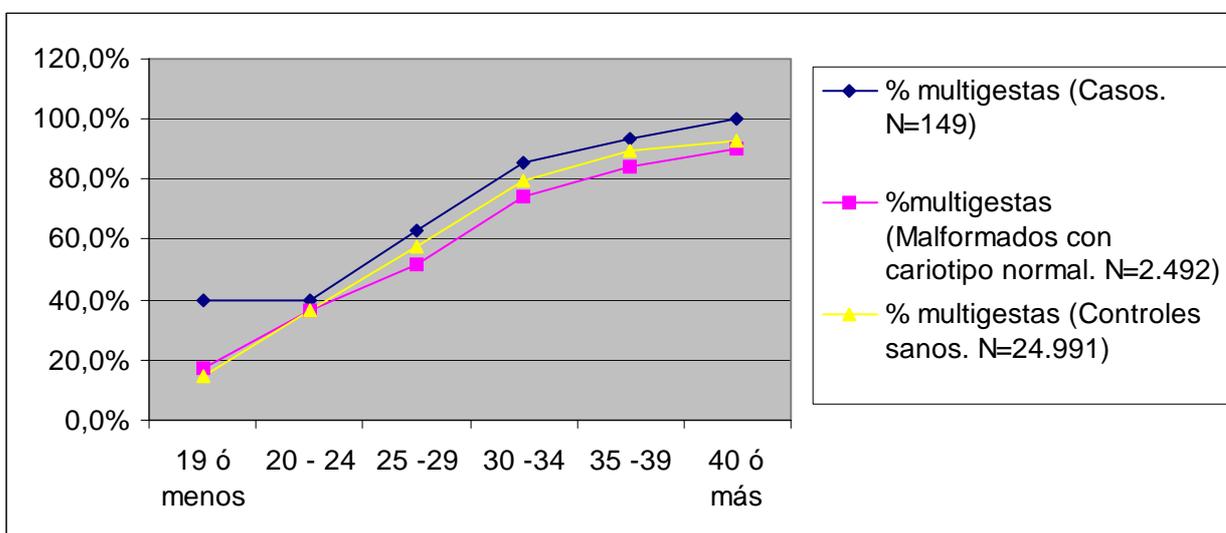
Lo mismo ocurre cuando estudiamos las madres multigestas (Gráfica 9). A medida que las madres son más añosas, aumenta el porcentaje de multigestas, siendo las distribuciones similares en los tres grupos estudiados. En esta gráfica se observa lo contrario que en la anterior. Es decir, que las madres del grupo con las anomalías cromosómicas estudiadas, son más multigestas que las de los otros dos grupos. El hecho de que las de los niños malformados con cromosomas normales sean más primigestas, podría deberse a dos circunstancias: a) que cuando tienen un hijo malformado deciden no tener más hijos o b) que tengan más abortos espontáneos muy precoces debidos a anomalías tanto génicas como cromosómicas.

Gráfica 8



Porcentaje de madres primigestas distribuidas en distintos estratos de edad materna. $\chi^2_2 = NS$

Gráfica 9



Porcentaje de madres multigestas distribuidas en distintos estratos de edad materna. $X^2_2 = NS$

4.2.1.7.- EDAD DE LA MENARQUIA.

Las medias de la edad de la menarquia de todos los grupos, se muestran en la Tabla 43, donde el valor de la ANOVA nos indica que las diferencias no son estadísticamente significativas. Lo mismo ocurre cuando se incluye el grupo de niños malformados con cariotipo normal (Tabla 44), y el grupo de controles sanos (Tabla 45).

Tabla 43

Comparación de medias de la edad de menarquia (en años)

EDAD MENARQUIA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	25	12,7	1,1
Grupo II.a	15	12,3	1,3
Grupo II.b	7	12,6	1,1
Grupo III.a	13	12,3	0,9
Grupo III.b	7	13,9	1,6
Grupo IV.a	2	12,5	2,1
Grupo IV.b	14	13,0	0,9
Grupo V.a	5	13,0	1,0
Grupo V.b	2	12,5	0,7

ANOVA : F= 1,60; P=NS

Tabla 44

Comparación de medias de la edad de menarquia (en años) incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas.

EDAD MENARQUIA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	25	12,7	1,1
Grupo II.a	15	12,3	1,3
Grupo II.b	7	12,6	1,1
Grupo III.a	13	12,3	0,9
Grupo III.b	7	13,9	1,6
Grupo IV.a	2	12,5	2,1
Grupo IV.b	14	13,0	0,9
Grupo V.a	5	13,0	1,0
Grupo V.b	2	12,5	0,7
Niños malformados	1.886	12,66	1,43

ANOVA : F=0,92; P=NS

Tabla 45

**Comparación de medias de la edad de menarquia (en años)
incluyendo los controles sanos**

EDAD MENARQUIA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	25	12,7	1,1
Grupo II.a	15	12,3	1,3
Grupo II.b	7	12,6	1,1
Grupo III.a	13	12,3	0,9
Grupo III.b	7	13,9	1,6
Grupo IV.a	2	12,5	2,1
Grupo IV.b	14	13,0	0,9
Grupo V.a	5	13,0	1,0
Grupo V.b	2	12,5	0,7
Controles sanos	12.554	12,69	1,73

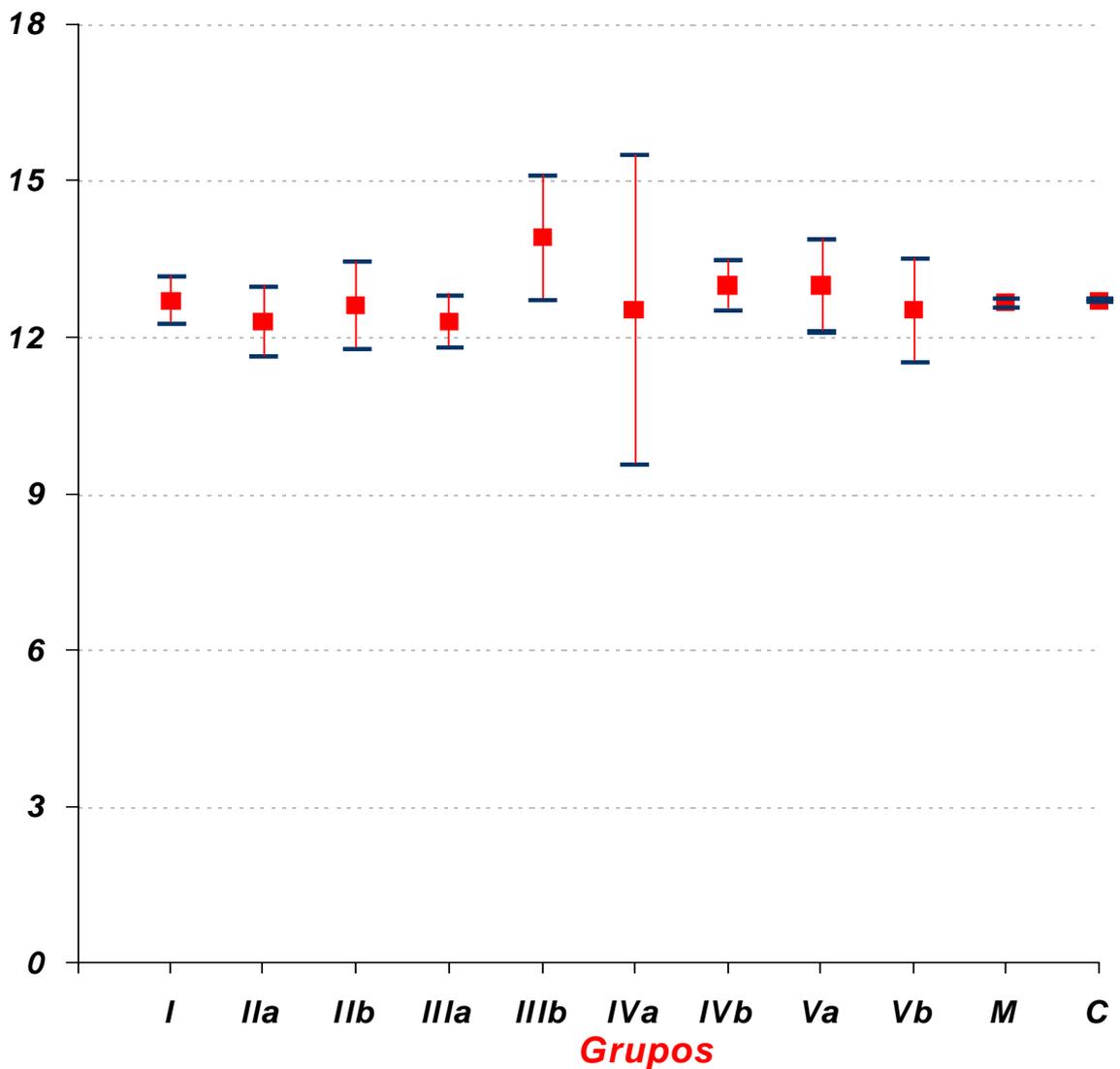
ANOVA : F= 0,62; P=NS

La Gráfica 10, nos muestra la representación de los valores de las medias de la edad de menarquia \pm 2 errores estándar, de cada uno de los grupos de estudio así como de los grupos de niños malformados con cariotipo normal y de los controles sanos.

GRAFICA 10

**MEDIA DE EDAD MENARCA
± 2 ERRORES ESTANDAR POR GRUPOS**

Media de Edad Menarca



M = Niños Malformados con Cariotipo Normal
C = Niños Controles Sanos

4.2.1.8.- PESO DE LA PLACENTA.

En la Tabla 46 podemos observar el valor de las medias del peso de la placenta de todos los grupos, y en la Tabla 47 incluyendo el grupo de niños malformados con cariotipo normal. El valor de la ANOVA, nos indica que las diferencias entre las medias en ambas Tablas, no son estadísticamente significativas.

Tabla 46

Comparación de medias de peso de la placenta (en gramos)

PESO	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	6	514,2	105,8
Grupo II.a	3	342,5	213,1
Grupo II.b	2	600,0	0,0
Grupo III.a	5	462,0	148,1
Grupo III.b	3	616,7	104,1
Grupo IV.a	1	410,0	0,0
Grupo IV.b	2	165,0	399,5
Grupo V.a	6	383,3	386,9
Grupo V.b	2	450,0	212,1

ANOVA : F= 0,82; P=NS

Cuando analizamos las medias de peso de la placenta de todos los grupos de estudio y el grupo de controles sanos (Tabla 48), obtenemos un valor de ANOVA que refleja que las diferencias entre éstas medias, son estadísticamente significativas (**p<0,01**), probablemente debido a que la media del grupo de controles sanos es mayor a la de la mayoría de los grupos.

Tabla 47

**Comparación de medias de peso de la placenta (en gramos),
incluyendo al resto de niños malformados sin anomalías cromosómicas.**

PESO PLACENTA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	6	514,2	105,8
Grupo II.a	3	342,5	213,1
Grupo II.b	2	600,0	0,0
Grupo III.a	5	462,0	148,1
Grupo III.b	3	616,7	104,1
Grupo IV.a	1	410,0	0,0
Grupo IV.b	2	165,0	399,5
Grupo V.a	6	383,3	386,9
Grupo V.b	2	450,0	212,1
Niños malformados	684	576,54	205,89

ANOVA : F= 2,23; P=NS

Tabla 48

**Comparación de medias de peso de la placenta (en gramos)
incluyendo a los controles sanos**

PESO PLACENTA	Nº de casos	Media	D.S.
Grupo I	6	514,2	105,8
Grupo II.a	3	342,5	213,1
Grupo II.b	2	600,0	0,0
Grupo III.a	5	462,0	148,1
Grupo III.b	3	616,7	104,1
Grupo IV.a	1	410,0	0,0
Grupo IV.b	2	165,0	399,5
Grupo V.a	6	383,3	386,9
Grupo V.b	2	450,0	212,1
Controles sanos	7.186	618,0	133,36

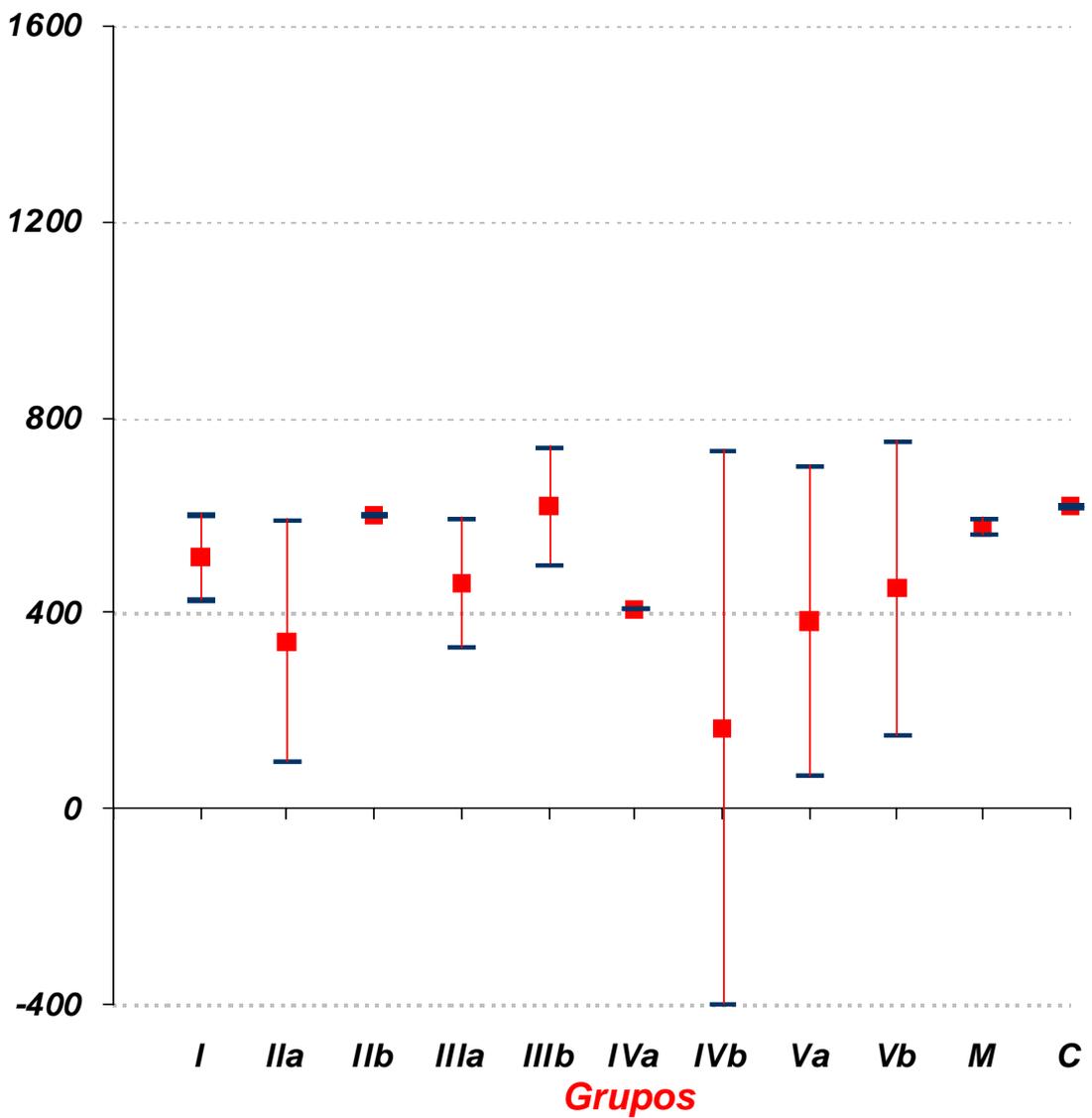
ANOVA : F= 7,77; **P<0,01**

En la gráfica 11, podemos observar la distribución de las medias de peso de la placenta, +/- dos errores estándar, de todos los grupos de estudio, del grupo de niños malformados con cariotipo normal y del grupo de controles sanos. Todos los valores oscilan en un rango entre 150 y 600 gramos, y probablemente las diferencias con respecto al grupo de controles sanos se deban sobre todo al Grupo IV.b (exceso de material de un cromosoma y defecto de otro) y posiblemente a los Grupos I (exceso de material cromosómico autosómico conocido) II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y) y III.a (derivado que supone exceso de material).

GRAFICA 11

**MEDIA DEL PESO DE LA PLACENTA
± 2 ERRORES ESTANDAR POR GRUPOS**

Media del Peso de la Placenta



M = Niños Malformados con Cariotipo Normal
C = Niños Controles Sanos

4.2.2.- VARIABLES DISCONTINUAS.

4.2.2.1.- SEXO.

Para el análisis de ésta variable no podemos utilizar los controles que hemos establecido para este estudio, ya que fueron seleccionados por el sexo del niño malformado del que eran control. Por éste motivo, y dado que en el ECEMC se recogen el total de nacimientos separados por sexo, para el estudio de ésta variable se ha utilizado el valor poblacional de la proporción entre varones y hembras del total de recién nacidos vivos (RNV) controlados.

En la Tabla 49, podemos observar la distribución de los casos de todos los grupos por sexo, sin que encontremos diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 49
Distribución por sexo de los casos de los distintos grupos

	Masculino	Femenino	(M/F)
Grupo I	16	22	0,73
Grupo II	28	14	2
Grupo III.a	12	10	1,2
Grupo III.b	5	4	1,25
Grupo IV.a	1	2	0,5
Grupo VI.a	13	5	2,6
Grupo VI.b	5	7	0,71
Grupo V.b	2	2	1
Total RNV	722.854	682.385	1,06

$$X^2_7 = 8,50; p: NS$$

4.2.2.2.- NUMERO DE VASOS DEL CORDON.

En la Tabla 50, se muestran los resultados de comparar el número de vasos del cordón umbilical de todos los grupos de estudio. Las diferencias no son estadísticamente significativas. Lo mismo ocurre cuando incluimos en la comparación al grupo de niños malformados con cariotipo normal (Tabla 51). Sin embargo, cuando comparamos el número de vasos del cordón umbilical de todos los grupos, con el grupo de controles sanos (Tabla 52), los resultados son, ahora, estadísticamente significativos ($P < 0,005$), ya que la frecuencia de esta anomalía en la población de recién nacidos sanos es muy baja.

Tabla 50

Número de vasos del cordón umbilical de los distintos grupos

GRUPOS	Nº DE VASOS DEL CORDON		
	2	%	3
Grupo I	1	5	19
Grupo II.a	0	-	3
Grupo II.b	0	-	4
Grupo III.a	2	16,67	10
Grupo III.b	0	-	4
Grupo IV.a	0	-	1
Grupo IV.b	0	-	6
Grupo V.a	1	14,28	6
Grupo V.b	0	-	2

$$X^2_8 = 4,0348; p = NS$$

Tabla 51

Comparación del número de vasos del cordón umbilical de los distintos grupos, incluyendo a los niños malformados

GRUPOS	Nº DE VASOS DEL CORDON		
	2	%	3
Grupo I	1	5	19
Grupo II.a	0	-	3
Grupo II.b	0	-	4
Grupo III.a	2	16,67	10
Grupo III.b	0	-	4
Grupo IV.a	0	-	1
Grupo IV.b	0	-	6
Grupo V.a	1	14,28	6
Grupo V.b	0	-	2
Niños malformados	81	5,4	1.419

$X^2_9 = 5,1563$; p:NS

Tabla 52

Comparación del número de vasos del cordón umbilical de los distintos grupos, incluyendo a los controles sanos

GRUPOS	Nº DE VASOS DEL CORDON		
	2	%	3
Grupo I	1	5	19
Grupo II.a	0	-	3
Grupo II.b	0	-	4
Grupo III.a	2	16,67	10
Grupo III.b	0	-	4
Grupo IV.a	0	-	1
Grupo IV.b	0	-	6
Grupo V.a	1	14,28	6
Grupo V.b	0	-	2
Controles sanos	162	1,11	14.448

$X^2_9 = 39,6820$; **P < 0,005**

4.2.2.3.- CONCIBE FACIL.

Los problemas de fertilidad de la pareja, se han relacionado con la aparición de defectos congénitos y en concreto, con la aparición de aneuploidías. En el momento actual no es posible saber si el factor causal de los problemas de fertilidad, es también responsable de la aparición de cromosomopatías, o si éstas son consecuencia directa de los problemas de fertilidad, independientemente de cuales sean los agentes que los generen.

Es posible indagar la existencia o no de problemas de fertilidad a través de ciertos indicadores, como podría ser el número de embarazos habidos, o bien, a través de preguntas directas a la pareja, como podría ser si tienen o no, facilidad para concebir o alguno de ellos ha sido sometido a estudios o tratamientos para mejorar su fertilidad.

El número de gestaciones ya ha sido analizado en el apartado 4.2.1.6, y observamos que las madres de los niños con las anomalías cromosómicas que estamos estudiando son más multíparas que las de los sanos. En el presente apartado intentaremos valorar la facilidad para concebir de la pareja en relación con las anomalías cromosómicas que conllevan un exceso de material. Para ello, nos basamos en la pregunta a la madre de si tiene facilidad para concebir o han recibido algún tratamiento por problemas de fertilidad, preguntas existentes en el protocolo de recogida de información del ECEMC. En caso afirmativo, se especifica el tipo de estudio y/o tratamiento a los que han sido sometido.

En la Tabla 53, se ha comparado la respuesta afirmativa y negativa en cuanto a la facilidad para concebir. Las diferencias observadas no son estadísticamente significativas. Lo mismo ocurre al incluir en la comparación al grupo de niños malformados con cariotipo normal (Tabla 54), y al grupo de controles sanos (Tabla 55).

Tabla 53
Comparación de la capacidad de concebir fácilmente de los
distintos grupos.

GRUPOS	CONCIBE FACIL			
	SI	%	NO	%
Grupo I	26	86,67	4	13,33
Grupo II.a	12	85,71	2	14,28
Grupo II.b	6	85,71	1	14,28
Grupo III.a	14	87,5	2	12,5
Grupo III.b	6	85,71	1	14,28
Grupo IV.a	1	50	1	50
Grupo IV.b	9	81,81	2	18,18
Grupo V.a	7	100	-	-
Grupo V.b	1	50	1	50

$$X^2_8 = 5,4327; P=NS$$

Tabla 54
Comparación de la capacidad de concebir fácilmente de los
distintos grupos, incluyendo al resto de niños malformados.

GRUPOS	CONCIBE FACIL			
	SI	%	NO	%
Grupo I	26	86,67	4	13,33
Grupo II.a	12	85,71	2	14,28
Grupo II.b	6	85,71	1	14,28
Grupo III.a	14	87,5	2	12,5
Grupo III.b	6	85,71	1	14,28
Grupo IV.a	1	50	1	50
Grupo IV.b	9	81,81	2	18,18
Grupo V.a	7	100	-	-
Grupo V.b	1	50	1	50
Niños malformados	2.065	89,51	242	10,49

$$X^2_9 = 8,7322; P=NS$$

Tabla 55
Comparación de la capacidad de concebir fácilmente de los
distintos grupos, incluyendo a los controles sanos

GRUPOS	CONCIBE FACIL			
	SI	%	NO	%
Grupo I	26	86,67	4	13,33
Grupo II.a	12	85,71	2	14,28
Grupo II.b	6	85,71	1	14,28
Grupo III.a	14	87,5	2	12,5
Grupo III.b	6	85,71	1	14,28
Grupo IV.a	1	50	1	50
Grupo IV.b	9	81,81	2	18,18
Grupo V.a	7	100	-	-
Grupo V.b	1	50	1	50
Controles sanos	21.892	90,49	2.302	9,51

$X^2_9 = 10,69$; P=NS

4.3.- ANÁLISIS CLÍNICO DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS.

Dentro de éste apartado, analizamos los defectos congénitos que presentaron todos los casos incluidos en el estudio por tener exceso de material cromosómico. El análisis lo hemos realizado en cada uno de los grupos en los que hemos clasificado nuestros casos, e incluye la descripción clínica de todos los defectos congénitos detectados y su frecuencia respecto al total de los casos de los que disponemos de su descripción clínica de cada grupo.

Para la mejor interpretación de las tablas, hemos agrupado por áreas de localización los defectos que presentaron los casos, de modo que estudiamos 9 áreas:

1. Área craneofacial (incluyendo defectos como fisuras orales , anomalías de orejas, de la boca, etc)
2. Sistema Nervioso Central y ojos (se han separado las anomalías del sistema Nervioso central y de los ojos)
3. Área de cuello y/o cuerpo (incluyendo alteraciones vertebrales, ausencia de costillas, etc).
4. Extremidades (donde se incluyen alteraciones desde la cintura escapular y pélvica hasta las falanges).
5. Sistema Cardiovascular (incluyendo defectos cardíacos y vasculares).
6. Riñón y vías urinarias.
7. Genitales.
8. Otras alteraciones (que afectan al estado general del paciente, tales como la hipotonía, y la hipertonia, le elefantiasis o las anomalías de piel, pelo y uñas, y las hernias inguinales y umbilicales, etc).

4.3.1.- Frecuencia de afectación de las diferentes áreas por grupos de estudio.

La Tabla 56, muestra la frecuencia con que se afecta cada área, dentro de cada uno de los grupos de las cromosomopatías estudiadas, indicando el número de

casos que presentaron defectos en cada área, y la frecuencia sobre el total de los casos incluidos en cada grupo.

Todos los grupos presentaron anomalías en el **área craneofacial** (Tabla 56 y Gráfica 12). Todos los casos incluidos en los Grupos IV.a (exceso de material de dos cromosomas diferentes) y V.b, (tetraploidías) presentaron algún defecto en éste área, y más del 90% de los casos incluidos en los Grupos I, (exceso de material cromosómico autosómico conocido) y V.a (triploidías), presentaron también anomalías craneofaciales.

Con respecto a los defectos del **S.N.C.**, hemos observado (Tabla 56 y Gráfica 12) que a excepción de los Grupos II.a y II.b (con cromosoma Y, y sin cromosoma Y) que no presentaron ninguna anomalía que afectase al S.N.C., el resto de los grupos tenía defectos en éste área. Los dos casos incluidos en el Grupo IV.a, (exceso de material de dos cromosomas diferentes) presentaron defectos del **S.N.C.**, mientras que de los casos incluidos en el Grupo V.a (triploidías) sólo en 1 (9,1%) se encontró alguno de éstos defectos. Hemos de aclarar no obstante, que nos referimos a anomalías físicas del SNC, que son detectables en los primeros años de vida, y no a otros defectos funcionales del SNC.

Las anomalías de **ojos** no son muy frecuentes en los grupos de anomalías cromosómicas estudiados (Tabla 56 y Gráfica 12). En los Grupos II.a (exceso de material gonosómico con cromosoma Y), II.b (exceso de material gonosómico sin cromosoma Y), y III.b. (cromosoma marcador), no se describe afectación de esta área. Pero hemos de considerar que no todos los niños son sometidos a un examen oftalmológico al nacimiento, salvo que tengan alteraciones morfológicas de los ojos. Por tanto, este dato debe considerarse con prudencia.

En todos los grupos se observaron defectos en **cuello y/o cuerpo** (Tabla 56 y Gráfica 12), no obstante, los grupos que presentan menos defectos congénitos en éste área, son los Grupos II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y) y V.a (triploidías), presentándose con una frecuencia de 8,3% y 9,1% respectivamente.

Gráfica 12
Porcentaje de casos con defectos en las distintas áreas

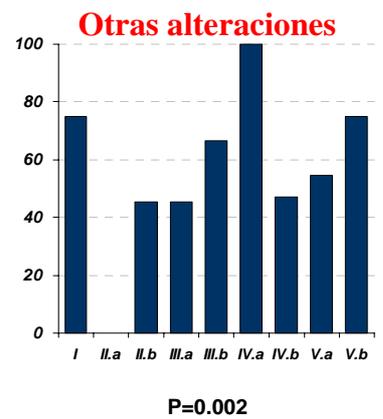
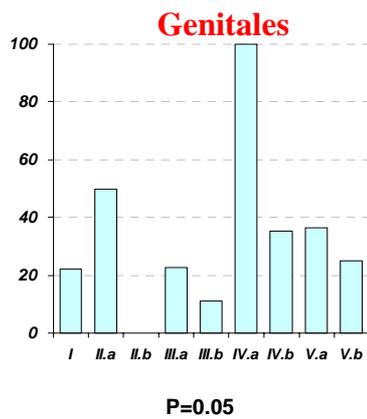
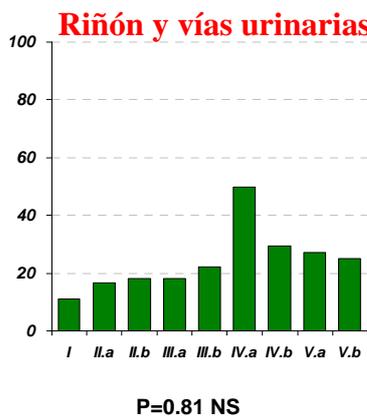
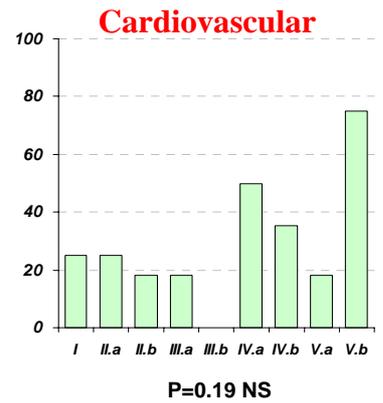
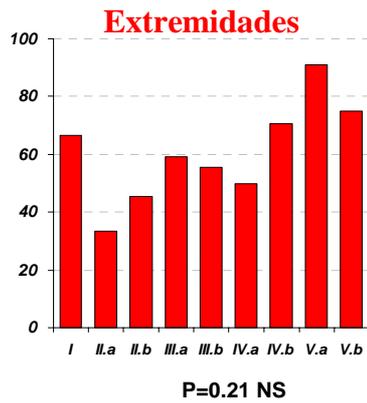
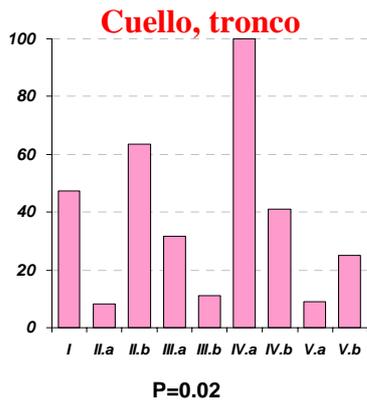
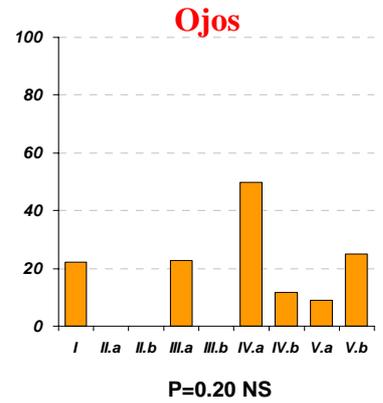
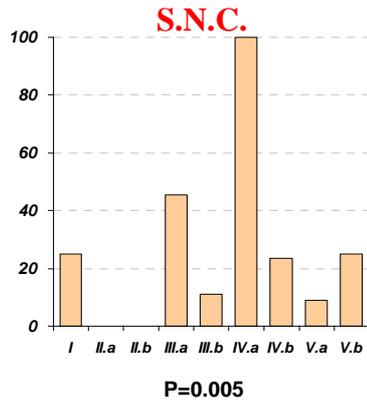
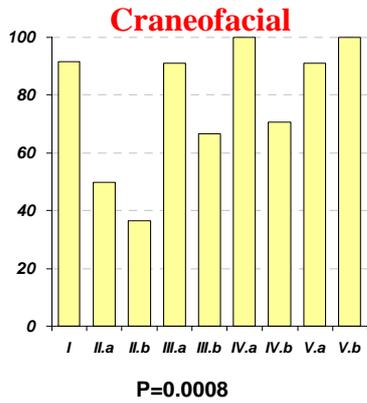


Tabla 56.- Defectos congénitos clasificados por áreas, dentro de cada grupo

Grupos	Craneofacial		S.N.C.		Ojos		Cuello, cuerpo		Extremidades		Cardiovascular		Riñón y vías urinarias		Genitales		Otras alteraciones	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Grupo I (N=36)	33	91,6	9	25	8	22,2	17	47,3	24	66,6	9	25	4	11,1	8	22,2	27	75
Grupo II.a (N=12)	6	50	-	-	-	-	1	8,3	4	33,3	3	25	2	16,6	6	50	-	-
Grupo II.b (N=11)	4	36,4	-	-	-	-	7	63,6	5	45,5	2	18,2	2	18,2	-	-	5	45,5
Grupo III.a (N=22)	20	90,9	10	45,45	5	22,7	7	31,7	13	59	4	18,2	4	18,2	5	22,7	10	45,5
Grupo III.b (N=9)	6	66,6	1	11,1	-	-	1	11,1	5	55,5	-	-	2	22,2	1	11,1	5	55,5
Grupo IV.a (N=2)	2	100	2	100	1	50	2	100	1	50	1	50	1	50	2	100	2	100
Grupo IV.b (N=17)	12	70,6	4	23,5	2	11,7	7	41,2	12	70,6	6	35,3	5	29,4	6	35,3	8	47,1
Grupo V.a (N=11)	10	90,9	1	9,1	1	9,1	2	18,2	10	90,9	2	18,2	3	27,3	4	36,4	6	54,54
Grupo V.b (N=4)	4	100	1	25	1	25	1	25	3	75	3	75	1	25	1	25	3	75

Los 9 grupos de estudio mostraron defectos de **extremidades**, no obstante el grupo en el que se encontró mayor frecuencia de éstas anomalías, fue el Grupo V.a (triploidías) con un 90,9% de los casos (Tabla 56 y Gráfica 12).

Respecto a las anomalías **cardiovasculares**, la Gráfica 12 muestra que éste tipo de anomalías se encontraron en todos los grupos, menos en el Grupo III.b (cromosoma marcador extra). No obstante, sólo el Grupo V.b (tetraploidías) alcanza una frecuencia de aparición, de éstos defectos, del 75%. No bastante, estos datos podían estar infravalorados dado el alto grado de mortalidad perinatal de estos niños y la falta de estudio post-mortem de muchos de ellos.

Las anomalías **renales o de vías urinarias**, fueron detectadas en todos los grupos, (Tabla 56 y Gráfica 12) con una frecuencia que oscila entre el 11,1% en el Grupo I (casos con exceso de material cromosómico autosómico conocido), y el 50% en el Grupo IV.a, (exceso de material de dos cromosomas diferentes).

Todos los grupos, a excepción del Grupo II.b (exceso de material cromosómico gonosómico sin cromosoma Y), presentaron defectos **genitales** (Tabla 56 y Gráfica 12).

Los defectos clasificados como **otras alteraciones** se encontraron en todos los grupos, excepto en el Grupo II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y), como se observa en la Tabla 56. Para estos defectos ocurre lo mismo que los del párrafo correspondiente a las anomalías cardiovasculares, sobre todo para los niños del Grupo II.b y IV.a.

4.3.2.- Tipo y localización de defectos en el Grupo I.

En la Tabla 57, se muestran la proporción afectada de las distintas áreas entre los casos incluidos en el Grupo I. De éste modo encontramos que el 91,6 % de los casos del Grupo I (exceso de material cromosómico, autosómico conocido) presentaron **anomalías craneofaciales**. Entre estos defectos, la oreja displásica fue el defecto más frecuente, afectando a 9 casos (25%). Los siguientes defectos en orden de frecuencia, fueron la cara peculiar con 8 casos (22,2%), la hipoplasia

nasal, también con 8 casos (22,2%) y el paladar ojival con 7 (19,4%). La fisura de paladar blando (13,8%), la microcefalia, la microretrognatia y las suturas craneales abiertas fueron las siguientes anomalías más frecuentes, presentándolas un 11,18% de los casos de éste grupo.

Tabla 57
Defectos detectados en el Grupo I

Descripción	N 36	% 100,0
1.- Área craneofacial	33	91,6
Abombamiento frontal	1	2,7
Apéndice Preauricular	3	8,3
Asimetría de cara	1	2,7
Atresia de orificios nasales	1	2,7
Ausencia de úvula	1	2,7
Boca incurvada (abajo)	1	2,7
Cara peculiar	8	22,2
Colpocefalia	1	2,7
Cráneo en torre	1	2,7
Craneosinostosis	3	8,3
Desviación del tabique nasal	1	2,7
Epicantus	2	5,5
Escafocefalia	1	2,7
Fistula branquial	1	2,7
Fístula preauricular	1	2,7
Fisura de paladar	1	2,7
Fisura paladar + labio leporino	1	2,7
Fisura paladar blando	5	13,8
Fisura paladar duro	1	2,7
Foseta preauricular	3	8,3
Fosita /fístula de la oreja	1	2,7
Hiperplasia de lengua	1	2,7
Hipertelorismo	3	8,3
Hipertrofia de encías	3	8,3
Hipoplasia Nasal	8	22,2
Hipotelorismo	2	5,5
Macrocefalia	2	5,5
Microcefalia	4	11,1
Micrognatia	6	16,6
Microretrognatia	4	11,1
Microtia II	3	8,3
Nariz pico de loro	1	2,7
Nariz picuda	1	2,7
Oreja displásica	9	25
P.A. de implantación baja	1	2,7
Paladar ojival	7	19,4
Pterigium colli	1	2,7
Rasgos dismórficos	2	5,5

Tabla 57
Defectos detectados en el Grupo I (Cont.)

Retrognatia	1	2,7
Suturas craneales abiertas	4	11,1
2.- S.N.C. y ojos		
S.N.C.	9	25
Age/Disg/Hipog-cuerpo calloso	4	11,1
Dandy-Walker	1	2,7
Hidrocefalia	1	2,7
Hipopl/Apl/ vermix cerebeloso	2	5,5
Lipoma congénito de cuerpo calloso	1	2,7
Lisencefalia	2	5,5
Mielomeningocele lumbar	1	2,7
Ventriculomegalia	4	11,1
Ojos	8	22,2
Anomal. de ojo N.E.	1	2,7
Blefarofimosis	4	11,1
Enoftalmos	1	2,7
Miopía	1	2,7
Opacidad corneal	2	5,5
3.- Cuello y/o Cuerpo		
	17	47,3
Apéndice dérmico en región sacra	1	2,7
Ausencia de costillas	3	8,3
Columna vertebral(N.E.)	1	2,7
Escoliosis	1	2,7
Fosita supracoxígea	1	2,7
Hernia inguinal	1	2,7
Hipoplasia de músculo abdominal	2	5,5
Hipoplasia de costilla	1	2,7
Pectus carinatum	1	2,7
Pectus excavatum	1	2,7
Piel sobrante cuello	5	13,8
Seno pilonidal	3	8,3
Talla corta	1	2,7
Torax en campana	2	5,5
4.- Extremidades		
	24	66,6
Acortamiento rizomélico	2	5,5
Anomalías miembros N.E.	1	2,7
Aracnodactilia	2	5,5
Aus./Hipopl. De algún metacarpiano	1	2,7
Aus./Hipopl. Pulgar	1	2,7
Ausencia de 1 ó 2 dedos (pie)	1	2,7
Ausencia falanges	1	2,7
Clinodactilia	8	22,2
Contractura de miembros	3	8,3
Desviación cubital de mano	1	2,7
Desviación radial de mano	1	2,7
Extremidades cortas	1	2,7
Genu varo o valgo	1	2,7
Hiperlaxitud articular	3	8,3
Hipoplasia de falanges M.Sup	2	5,5
Hipoplasia de uñas	2	5,5
Luxación congénita de cadera	6	16,6

Tabla 57
Defectos detectados en el Grupo I (Cont.)

Luxación de rodilla	2	5,5
Malposición de dedos M.Inf.	1	2,7
Malposición de dedos M. Sup.	3	8,3
Metatarso varo	3	8,3
Pie cavo	1	2,7
Pie en mecedora	1	2,7
Pie talo	3	8,3
Pie varo	1	2,7
Pie zambo	5	13,8
Pliegue palmar único transverso	3	8,3
Pliegue simiesco	1	2,7
Polidactilia	1	2,7
Sindactilia	2	5,5
5.- Cardiovascular.	9	25
Cardiopatía congénita	1	2,7
CIA (Comunicación interauricular)	2	5,5
CIV(Comunicación interventricular)	5	13,8
Estenosis de cualquier válvula	1	2,7
Persistencia de conducto arterioso	1	2,7
6.- Riñón y vías urinarias	4	11,1
Hipoplasia renal (70% reducc. peso)	1	2,7
Megaureter	1	2,7
Nefromegalia	1	2,7
Procesos quísticos NE de riñón	1	2,7
7.- Genitales	8	22,2
Criptorquidia	4	11,1
Hidrocele congénito	1	2,7
Hipertrofia clítoris	2	5,5
Hipertrofia de labios mayores	1	2,7
Hipoplasia labios mayores	1	2,7
Hipoplasia pene	1	2,7
8.- Otras alteraciones	27	75
Cutis laxa	1	2,7
Cutis marmorata telangiectásica congénita	1	2,7
Desplazamiento del esfínter anal	2	5,5
Elefantiasis	2	5,5
Fítula intestinales	1	2,7
Hipertelorismo	3	8,3
Hipertonía	1	2,7
Hipoacusia	1	2,7
Hipotonía	7	19,4
Imperforación del ano	1	2,7
Laringomalacia	1	2,7
Macrostomía	1	2,7
Microstomía	1	2,7
Polimicrogiria	1	2,7
Retraso mental	2	5,5
Retraso psicomotor	9	25
Sinofridia	2	5,5
Trigonocefalia	1	2,7

El 25% de los casos del Grupo I, tenían defectos del **S.N.C.**, siendo los más frecuentes la agenesia, disgenesia o hipogenesia de cuerpo calloso y la ventriculomegalia, presentes ambos en el 11,1% de los casos (4/36).

Con respecto a las **anomalías oculares**, estaban presentes en el 22,2% de los casos de este grupo, siendo el defecto más frecuente la blefarofimosis (11,1%) (Tabla 57).

El 47,3% de los casos presentaron algún defecto en **cuello y/o cuerpo**, siendo el más frecuente la piel sobrante en cuello, presente en el 13,8% de los casos (5/36).

El 66,6% de los casos del Grupo I, tenían algún defecto de **extremidades**, siendo el más frecuente la clinodactilia, que se observó en el 22,2% (8/36) de los casos, seguida de la luxación congénita de caderas en el 16,6% (6/36) y del pie zambo que se observó en el 13,8% (5/36) de los casos. Otros defectos, como la contractura de miembros, hiperlaxitud articular, metatarso varo o pie talo, se observaron en el 8,3% de los casos.

La Tabla 57, también muestra que el 25% de los casos del Grupo I, tenían anomalías **cardiovasculares**, siendo la CIV (Comunicación interventricular), el defecto más frecuente, presente en el 13,8% de los casos (5/36), seguido en frecuencia por la CIA (comunicación interauricular) que la presenta el 5,5% de los casos (2/36).

Respecto a los defectos **renales y de vías urinarias**, éstos se observaron en el 11,1% de los casos, siendo igual de frecuentes defectos como hipoplasia renal, megaureter, nefromegalia y procesos quísticos de riñón sin más especificación, presentes todos ellos en el 2,7% de los casos (1/36).

Ocho casos (22,2%), presentaron **anomalías genitales**, siendo el defecto más frecuente la criptorquidia (11,1%), seguido de la hipertrofia de clítoris (5,5%).

El 75% de los casos tenían **otras alteraciones**, que se detallan en la Tabla 57, donde podemos observar que además de otros defectos, el 25% de los casos (9/36) mostraron retraso psicomotor, y el 19,4% de los casos (7/36), hipotonía.

4.3.3.- Tipo y localización de defectos en el Grupo II.a.

La Tabla 58, muestra los defectos detectados en los casos del Grupo II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y), y el porcentaje de casos que lo presentaban.

La Tabla 58, muestran que el 50% de los casos de éste grupo, tenían anomalías **craneofaciales**, siendo el hipertelorismo, la oreja displásica y los rasgos faciales dismórficos, las más frecuentes, afectando al 16,6% de los casos. Ninguno de los casos incluidos en éste grupo, presentó defectos **oculares** ni del **S.N.C.** (Tabla 58).

El 8,3% de los casos de éste grupo, mostraron algún defecto en **cuello y/o cuerpo** (Gráfica 22), tales como hipoplasia de caja torácica, de mamilas o de pulmón, presentes todos ellos en el mismo caso (Tabla 58). Además, el 33,3% de los casos del grupo, tenían defectos de **extremidades**, tales como clinodactilia, contractura de miembros o sinostosis radio-cubital.

Los defectos **cardiovasculares**, estuvieron presentes en el 25% de los casos (3/12), siendo el más frecuente la CIV (Comunicación interventricular) con una frecuencia del 16,6% (Tabla 58).

Las anomalías **renales y de vías urinarias**, se encontraron en dos de los 12 casos incluidos en éste grupo (16,6%), presentándose con igual frecuencia la agenesia renal bilateral e hipoplasia de vejiga (Tabla 58).

Tabla 58
Defectos detectados en el Grupo II.a.

Descripción	N	%
	12	100,0
1.- Área craneofacial	6	50
Cara peculiar	1	8,3
Epicanto	1	8,3
Fisura de paladar duro	1	8,3
Hendiduras palpebrales antimongoloides	1	8,3
Hipertelorismo	2	16,6
Hipoplasia nasal	1	8,3
Microretrognatia	1	8,3
Microstomia	1	8,3
Nariz antevertida	1	8,3
Oreja displásica	2	16,6
Raíz nasal hundida	1	8,3
Rasgos faciales	2	16,6
Retrognatia	1	8,3
3.- Cuello y/o Cuerpo	1	8,3
Hipoplasia de caja torácica	1	8,3
Hipoplasia de mamilas	1	8,3
Hipoplasia de pulmón	1	8,3
4.- Extremidades	4	33,3
Clinodactilia	1	8,3
Contracturas de miembros	1	8,3
Metatarso varo irreductible	1	8,3
Metatarso varo reductible pasivamente	1	8,3
Pie zambo, reductibilidad NE	1	8,3
Sinostosis radio-cubital	1	8,3
5.- Cardiovascular.	3	25
CIV (Comunicación interventricular)	2	16,6
Coartación de la aorta	1	8,3
Soplo cardíaco	1	8,3
6.- Riñón y vías urinarias	2	16,6
Agenesia renal bilateral	1	8,3
Hipoplasia de vejiga	1	8,3
Orificio común uretra-vagina	1	8,3
7.- Genitales	6	50
Descenso incompleto de testículo	1	8,3
Escroto en bufanda	1	8,3
Genitales ambiguos	1	8,3
Gónadas en bolsa	1	8,3
Hipospadias escrotal	3	25
Meato urinario interescrotal	1	8,3
Perineo escrotal tipo IV	1	8,3

El 25% de los casos (3/12) presentó hipospadias escrotal (Tabla 58), siendo ésta, la anomalía **genital** más frecuente. No obstante, otras anomalías como el escroto en bufanda, o los genitales ambiguos, se detectaron en el 8,3% de los casos.

4.3.4.- Tipo y localización de defectos en el Grupo II.b.

En la Tabla 59, podemos observar los porcentajes de las distintas áreas afectadas entre los casos incluidos en el Grupo II.b (exceso de material cromosómico gonosómico sin cromosoma Y). Además en la Tabla, se detallan cada uno de los defectos encontrados entre los casos incluidos en éste grupo, de modo que el 36,4% de los casos tenían defectos **craneofaciales**, tales como macrocefalia, macrostomía, o hipertelorismo, defectos todos ellos presentes en el 9,1% de los casos (1/11) de este grupo.

No se observaron defectos **oculares**, del **S.N.C.**, ni de **genitales**, entre los casos incluidos en éste grupo.

El 63,6% de los casos tenían defectos en la zona **cuello y/o cuerpo**, siendo la piel sobrante en cuello y el tórax en embudo, los defectos más frecuentes, presentes en el 18,2% de los casos (2/11) (Tabla 59).

Los defectos de **extremidades** se encontraron en el 45,5% de los casos, presentándose todas las malformaciones de ésta zona con la misma frecuencia (9,1%).

Las anomalías **cardiovasculares**, las encontramos en el 18,2% de los casos (2/11), presentándose con igual frecuencia la CIA (comunicación interauricular) y la estenosis de aorta (9,1%) (Tabla 59).

Con respecto a las anomalías **renales y de vías urinarias**, presentes en dos casos, igual que la agenesia renal unilateral y los procesos quísticos de riñón, que encontramos en el 9,1% de los casos (Tabla 59).

Tabla 59
Defectos detectados en el Grupo II.b.

DESCRIPCION	N 11 casos	% 100,0
1.-Área Craneofacial	4	36,4
Hipertelorismo	1	9,1
Macrocefalia	1	9,1
Macrostomía	1	9,1
Macrotia	1	9,1
3.- Cuello, Cuerpo	7	63,6
Apéndice dérmico en región sacra	1	9,1
Desplazamiento del esfínter anal	1	9,1
Mamilas separadas	1	9,1
Piel sobrante en cuello	2	18,2
Pterigion del cuello	1	9,1
Tórax en embudo	2	18,2
Seno pilonidal	1	9,1
4.- Extremidades	5	45,5
Clinodactilia	1	9,1
Luxación congénita de cadera	1	9,1
Malformaciones óseas de dedos	1	9,1
Malposición dedos Miembros Inf.	1	9,1
Miembros cortos	1	9,1
Pie talo y/o valgo reductibilidad NE	1	9,1
Pie zambo rectibilidad NE	1	9,1
5.- Cardiovascular.	2	18,2
CIA (comunicación interauricular)	1	9,1
Estenosis de la aorta	1	9,1
6.- Riñón y vías urinarias	2	18,2
Agenesia renal unilateral	1	9,1
Procesos quísticos NE riñón	1	9,1
8.- Otras alteraciones	5	45,5
Amenorrea y aus. de telarquia	1	9,1
Hipertonia	1	9,1
Retraso crecimiento	3	27,3
Sinofrídida	1	9,1

Hay que destacar que el 45,5% de los casos presentaron **otras alteraciones**, estando el retraso del crecimiento presente en el 27,3% de los casos (Tabla 59).

4.3.5.- Tipo y localización de defectos en el Grupo III.a

En la Tabla 60, podemos observar las proporciones de las distintas áreas afectadas entre los casos incluidos en el Grupo III.a (derivado que supone un exceso). Además, en la Tabla 60, se detallan cada uno de los defectos encontrados entre los casos incluidos en este grupo. El 90,9% de los casos (20/22) del Grupo III.a, tenían algún defecto en el área **craneofacial**, siendo el más frecuente el hipertelorismo, que se encontró en el 27,3% (6/22) de los casos. Los siguientes defectos más frecuentes (18,2%) fueron la cara peculiar, la micrognatia y la oreja displásica presentes cada uno de ellos, en 4 casos.

En éste grupo, los defectos del **S.N.C** y los defectos **oculares**, los encontramos en el 45,45% y el 22,7% de los casos, respectivamente. La microcefalia (4/22) fué el defecto del S.N.C. más frecuente (18,2%), junto con la hidrocefalia presente en el 9,1% de los casos (2/22). La microftalmia fue el defecto ocular más frecuente, encontrado en el 13,6% de los casos (3/22) (Tabla 60).

El 31,7% de los casos, tenían defectos en la zona de **cuello y/o cuerpo**, siendo el más frecuente la piel sobrante en cuello, que se observó en el 9,1% (2/22) de los casos (Tabla 60).

El 59% los casos presentaron anomalías de **extremidades**, siendo igual de frecuentes anomalías como la aracnodactilia, la sindactilia o la malposición de dedos de miembros superiores, entre otras, que se detectaron en el 9,1% de los casos.

La cardiopatía congénita sin más especificación, presente en el 9,1% de los casos de éste grupo (2/22), fue el defecto más frecuente de entre las anomalías **cardiovasculares** (Tabla 60), otras anomalías como alteraciones de la conducción y atresia de cualquier válvula, se encontraron en el 4,5% de los casos (Tabla 60).

Tabla 60
Defectos detectados en el Grupo III.a.

DESCRIPCION	N	%
	22	100,0
1.- Área craneofacial	20	90,9
Abombamiento frontal	1	4,5
Atresia de orificios nasales	1	4,5
Ausencia/Hipoplasia de alas nasales	1	4,5
Ausencia/hipoplasia de lengua	1	4,5
Cara peculiar	4	18,2
Dolicocefalia	1	4,5
Fisura central de la encia	2	9,1
Fisura de paladar blando	1	4,5
Fisura de paladar duro	2	9,1
Fisura paladar+ labio leporino	2	9,1
Hendiduras palpebrales antimongoloides	2	9,1
Hipertelorismo	6	27,3
Hipotelorismo	1	4,5
Macrotia	1	4,5
Micrognatia	4	18,2
Microretrognatia	3	13,6
Nariz picuda	1	4,5
Oreja displásica	4	18,2
Orejas de implantación baja	1	4,5
Orificios nasales antevertidos	1	4,5
Paladar ojival	1	4,5
Retrognatia	2	9,1
Suturas craneales abiertas	1	4,5
2.- S.N.C. y Ojos		
S.N.C	10	45,45
Hidrocefalia NE	2	9,1
Macrocefalia	1	4,5
Microcefalia	4	18,2
Mielomeningocele lumbar (1+5)	1	4,5
Trigonocefalia	1	4,5
Ventrículo cerebral común	1	4,5
Ventriculomegalia cerebral	1	4,5
Ojos	5	22,7
Catarata congénita	1	4,5
Estrabismo convergente	1	4,5
Fisura NE párpado inferior	1	4,5
Hipoplasia de cavidades orbitarias	1	4,5
Microftalmía	3	13,6
3.- Cuello y/o Cuerpo	7	31,7
Angioma capilar en cuello-tronco	1	4,5
Costilla supernumeraria	1	4,5
Cuello corto	1	4,5
Hernia umbilical	1	4,5
Mamilas separadas	1	4,5
Pectus carinatum	1	4,5
Piel sobrante en cuello	2	9,1
4.- Extremidades	13	59
Aracnodactilia	2	9,1
Camptodactilia	1	4,5
Clinodactilia	1	4,5
Dedo gordo muy gordo	1	4,5

Tabla 60
Defectos detectados en el Grupo III.a (Cont.)

Hipoplasia de pulgar mano derch.	1	4,5
Luxación congénita de cadera	2	9,1
Malposición dedos M.Inf/Sup.	2	9,1
Metatarso varo reductibilidad NE	2	9,1
Pie talo reductibilidad NE	2	9,1
Pie zambo reductibilidadNE	1	4,5
Polidactilia postaxial	1	4,5
Sindactilia	2	9,1
5.- Cardiovascular.	4	18,2
Alteraciones de la conducción	1	4,5
Atresia de cualquier válvula	1	4,5
Cardiopatía congénita	2	9,1
CIV+CIA	1	4,5
Hipoplasia Ventric.+ Cabalgamiento aorta	1	4,5
6.- Riñón y Vías urinarias	4	18,2
Agenesia renal unilateral	2	9,1
Ectopia renal+Ectasia pielo-calicial	1	4,5
Hidronefrosis	1	4,5
7.- Genitales	5	22,7
Agenesia/Hipopl. de escroto	1	4,5
Aplasia/hipoplasia de testículo	1	4,5
Criptorquidia	2	9,1
Hipoplasia de pene	1	4,5
Hipospadias peneano	1	4,5
8.- Otras alteraciones	10	45,5
Anomalías de cuerdas vocales	1	4,5
Atresia de esófago	1	4,5
Anoxia prenatal	1	4,5
Angioma NE	1	4,5
Elefantiasis	1	4,5
Hipotonía	2	9,1
Hipotricosis	1	4,5
Retraso psicomotor	1	4,5

Respecto a las anomalías **renales y de vías urinarias** se detectaron en el 18,2% de los casos de éste grupo, siendo la más frecuente de éstas anomalías la agenesia renal unilateral, presente en el 9,1% de los casos (2/22).

La criptorquidia que se encontró en el 9,1% de los casos, fue la anomalía **genital** más frecuente, no obstante también se detectaron casos con hipoplasia de pene y con hipospadias peneano (4,5% de los casos).

El 45,5% presentaron **otras alteraciones** como hipotonía (2/22), anoxia prenatal (1/22), elefantiasis (1/22) o retraso psicomotor (1/22) (Tabla 60).

4.3.6.- Tipo y localización de defectos del Grupo III.b

De los casos incluidos en el Grupo III.b (cromosoma marcador extra), el 66,6% (6/9) tenían defectos en el **área craneofacial**, la hipoplasia nasal aparecía en el 33,3% de los casos (3/9), y el hipertelorismo en el 22,2% de los casos (2/9) (Tabla 61).

Sólo uno de los casos de este grupo tenía defectos del **S.N.C.** (atrofia cerebral cortical) y no se detectaron defectos **oculares** en ninguno de los casos de este grupo (Tabla 61).

Como podemos observar en la Tabla 61, las anomalías que encontramos en la zona de **cuello y/o cuerpo** están presentes en 1 solo (11,1%).

Los defectos de **extremidades** estuvieron presentes en el 55,5% de los casos (5/9), tales como aracnodactilia, contracturas de miembros o sindactilia, defectos presentes cada uno, en 1 de los 9 casos de éste grupo.

Con respecto a las anomalías **renales y de vías urinarias**, estaban presentes en dos casos, un caso (1/9) con dilatación piélica (11,1%) y otro con malformaciones renales (11,1%), siendo éstas las únicas anomalías renales descritas en éste grupo.

El 55,5 % de los casos, mostraron **otras alteraciones**, siendo igual de frecuentes alteraciones como la ascitis, la hipotonía y el retraso psicomotor, presentes todos ellos en el 11,1% de los casos (Tabla 61).

Tabla 61
Defectos detectados en el Grupo III.b.

DESCRIPCION	N 9 casos	% 100,0
1.- Área craneofacial	6	66,6
Abombamiento frontal	1	11,1
Blefarofimosis	2	22,2
Cara peculiar	2	22,2
Cráneo en torre	1	11,1
Foseta preauricular	1	11,1
Fositas preauriculares	1	11,1
Hiperplasia de lengua	1	11,1
Hipertelorismo	2	22,2
Hipoplasia nasal	3	33,3
Oreja displásica	1	11,1
Paladar ojival	1	11,1
Rasgos faciales dismórficos	1	11,1
2.- S.N.C. y ojos		
S.N.C.	1	11,1
Atrofia cerebral cortical	1	11,1
3.- Cuello y/o cuerpo	1	11,1
Pterigium del cuello	1	11,1
Hernia inguinal	1	11,1
Hernia umbilical	1	11,1
4.- Extremidades	5	55,5
Aracnodactilia	1	11,1
Ausen/Hipoplasia algún metacarpiano	1	11,1
Ausencia/Hipopl. Marcada de pulgar	1	11,1
Ausencia/Hipoplasia de radio	1	11,1
Contracturas de miembros	1	11,1
Desviación cubital de mano	1	11,1
Metatarso varo reductbl. Pasivamente	1	11,1
Sindactilia	1	11,1
6.- Riñón y vías urinarias	2	22,2
Dilatación piélica	1	11,1
Malformación renal	1	11,1
7.- Genitales	1	11,1
Criptorquidia	1	11,1
8.- Otras alteraciones	5	55,5
Ascitis	1	11,1
Hipertricosis	1	11,1
Hipotonía	1	11,1
Oligoamnios	1	11,1
Retraso psicomotor	1	11,1

4.3.7.- Tipo y localización de defectos en el Grupo IV.a

Los defectos detectados en los casos incluidos en el Grupo IV.a (exceso de material de dos cromosomas diferentes) los podemos observar en la Tabla 62. Los dos casos de los que tenemos información clínica del Grupo IV.a, presentaron defectos **craneofaciales**, siendo la retrognatía, el único defecto de esta zona común en ambos casos.

Los dos casos tenían también anomalías del **S.N.C.**, mientras que sólo uno de ellos mostró un defecto **ocular**, tratándose concretamente de una obstrucción lacrimal.

Ambos casos, presentaron defectos en **cuello y/o cuerpo**.

Como defectos de **extremidades** encontramos, como se refleja en la Tabla 62, el pliegue palmar único y la luxación congénita de caderas, presente en uno de los casos de éste grupo.

Encontramos varias anomalías **cardiovasculares**, todas ellas descritas en un solo caso (Tabla 62).

La hipoplasia renal, como se observa en la Tabla 62, fue la única **anomalía renal** descrita en éste grupo, sólo presente en uno de los casos.

Los dos casos, tenían anomalías **genitales**, uno de ellos hipoplasia de pene, y el otro anomalías genitales sin especificar.

También se describen **otras alteraciones**, tales como retraso psicomotor (en un caso) y anomalías de piel, pelo y uñas sin especificar (en otro caso).

Tabla 62
Defectos detectados en el Grupo IV.a.

Descripción	N	%
	2	100,0
1.- Área Craneofacial	2	100
Cara peculiar	1	50
Fístula preauricular	1	50
Fisura de paladar sin especificar	1	50
Fisura de paladar blando	1	50
Macrotia	1	50
Oreja displásica	1	50
Retrognatia	2	100
Suturas craneales abiertas	1	50
2.- S.N.C. y ojos		
S.N.C.	2	100
Agnesia/disgen/hipogen del cuerpo calloso	1	50
Hidrocefalia no obstructiva	1	50
Hipoplasia/aplasia del vermix cerebeloso	1	50
Ojos	1	50
Estenosis u obstrucción lacrimonal	1	50
3.- Cuello, cuerpo	2	100
Ausencia de costillas	1	50
Seno pilonidal	1	50
Hernia inguinal	1	50
4.- Extremidades	1	50
Luxación congénita de cadera	1	50
Pliegue palmar único	1	50
5.- Cardiovascular.	1	50
CIV+ CIA	1	50
Estenosis de cualquier válvula	1	50
Persistencia de conducto arterioso	1	50
6.- Riñón y vías urinarias.	1	50
Hipoplasia renal	1	50
7.- Genitales	2	100
Anomalías no especificadas	1	50
Hipoplasia de pene	1	50
8.- Otras alteraciones	2	100
Anomalías NE de piel, pelo y uñas	1	50
Retraso psicomotor	1	50

4.3.8.- Tipo y localización de defectos en el Grupo IV.b

Como podemos observar en la Tabla 63, el 70,6% de los casos del Grupo IV.b, (exceso de material de un cromosoma y defecto de otro) tenían anomalías **craneofaciales**, siendo el hipertelorismo y la oreja displásica los defectos más frecuentes presentes en 4 casos (23,5%), seguido de la microretrognatia en el 17,6%.

El 23,5% de los casos (4/17) de éste grupo, mostraron defectos del **S.N.C.**, siendo la ventriculomegalia cerebral, el defecto más común, ya que apareció en el 17,6% de los casos (3/17) (Tabla 63). Respecto de las alteraciones oculares, cada uno de los casos incluidos en este grupo presentaron afectada esta área, uno de ellos con blefarofimosis y el otro exoftalmos.

Por otro lado, el 41,2% de los casos poseen defectos en **cuello y/o cuerpo**, siendo los más frecuentes la hipoplasia de pulmón y el tórax en campana que aparecieron en 2 de los 17 casos (11,7%) (Tabla 63).

Las anomalías de **extremidades**, las mostraron el 70,6% de los casos (12/17), siendo las más frecuentes las anomalías de pies no especificadas, contracturas de miembros o malposición de dedos en miembros inferiores, defectos todos ellos presentes en el 11,7% de los casos (Tabla 63).

El 35,3% de los casos (6/17), tenían anomalías **cardiovasculares**, siendo la más frecuente la persistencia de conducto arterioso (17,6%). Además, otras anomalías como la cardiopatía congénita, la insuficiencia de cualquier válvula y la CIA, se encontraron en el 11,7% de los casos (Tabla 63).

Tabla 63
Defectos detectados en el Grupo IV.b.

Descripción	N	%
	17	100,0
1.- Área craneofacial	12	70,6
Apéndice preauricular	1	5,8
Asimetría de cara	1	5,8
Cara peculiar	2	11,7
Fisura de paladar + labio leporino	2	11,7
Fisura de paladar blando	1	5,8
Foseta preauricular	1	5,8
Hipertelorismo	4	23,5
Hipoplasia de hueso frontal	1	5,8
Hipoplasia nasal	2	11,7
Hipotelorismo	1	5,8
Labio leporino	1	5,8
Micrognatia	1	5,8
Microretrognatia	3	17,6
Oreja displásica	4	23,5
Paladar ojival	1	5,8
Suturas craneales abiertas	2	11,7
Trigonocefalia	2	11,7
2- S.N.C. y ojos		
S.N.C.	4	23,5
Agenesia/hipogenesia de cuerpo calloso	2	11,7
Agenesia/hipoplasia de bulbo olfatorio	1	5,8
Atrofia cerebral	1	5,8
Calcificaciones cerebrales	1	5,8
Hipopl/aplasia de vermix cerebeloso	1	5,8
Ventriculomegalia cerebral	3	17,6
Ojos	2	11,7
Blefarofimosis	1	5,8
Exoftalmos	1	5,8
3.- Cuello y/o Cuerpo	7	41,2
Agenesia+ hipoplasia de vértebras	1	5,8
Ausencia de costillas	1	5,8
Fusión vertebral	1	5,8
Hernia diafragmática	1	5,8
Hernia inguinal	1	5,8
Hipoplasia de Daom	1	5,8
Hipoplasia de mamilas	1	5,8
Hipoplasia de pulmón	2	11,7
Malrotación intestinal	1	5,8
Piel sobrante en cuello	1	5,8
Pterigium del cuello	1	5,8
Pulmón monolobular	1	5,8
Tórax en campana	2	11,7
4.- Extremidades	12	70,6
Anomalías de miembros NE	1	5,8
Anomalías de pies NE	2	11,7
Ausen./hipopl. Metacarpiano	1	5,8
Clinodactilia	1	5,8

Tabla 63
Defectos detectados en el Grupo IV.b (Cont.).

Contractura de miembros	2	11,7
Dedo gordo, muy gordo	2	11,7
Hipoplasia de falanges M. Sup	1	5,8
Luxación congénita de cadera	1	5,8
Luxación de rodilla	1	5,8
Malposición dedos M. Inf.	2	11,7
Malposición dedos M.Sup.	1	5,8
Mano hendida (en pinza)	1	5,8
Pie talo reductibilidad NE	2	11,7
Pie zambo irreductible	1	5,8
Pie zambo reductible activamente	1	5,8
Polidactilia postaxial	1	5,8
Pulgar en martillo	1	5,8
Sinostosis radio-cubital	1	5,8
5.- Cardiovascular.	6	35,3
Canal atrioventricular	1	5,8
Cardiopatía congénita	2	11,7
CIA (comunicación interauricular)	2	11,7
Drenaja arterial/venoso anómalo	1	5,8
Hipoplasia corazón izq.	1	5,8
Insuficiencia de cualquier válvula	2	11,7
Persistencia de conducto arterioso	3	17,6
6.- Riñón y vías urinarias	5	29,4
Fusion renal	1	5,8
Hidronefrosis congénita	3	17,6
Hipoplasia de glándulas suprarrenales	1	5,8
Hipoplasia renal	1	5,8
Megaureter y dilatación uretral	2	11,7
Obstrucción pielocalicial, ureterovesicular	1	5,8
Procesos quísticos de riñón	1	5,8
7.- Genitales	6	35,3
Criptorquidia	2	11,7
Escroto en bufanda	1	5,8
Hipoplasia de pene	4	23,5
Hipospadias escrotal	1	5,8
8.- Otras alteraciones	8	47,1
Aceleración de la edad ósea	1	5,8
Agnesia/hipoplasia timo	1	5,8
Ausencia vesícula biliar	1	5,8
Desplazamiento del esfínter anal	1	5,8
Esplenomegalia	1	5,8
Hipoacusia	1	5,8
Hipotonía	2	11,7
Hipotricosis	1	5,8
Onfalocele	1	5,8
Retraso psicomotor	1	5,8

Un 29,4% de los casos presentaron defectos renales (Tabla 63), siendo el defecto más frecuente la hidronefrosis congénita, presente en el 17,6% de los casos. Además el 35,3% de los casos presentaron alteraciones genitales, destacando entre ellas la hipoplasia de pene, presente en el 23,5% de los casos.

El 47,1% de los casos (Tabla 63), tenían **otras alteraciones**, tales como hipotonía (11,7%), hipotricosis (5,8%), onfalocele (5,8%) o retraso mental (5,8%).

4.3.9.- Tipo y localización de defectos del Grupo V.a

Como podemos observar en la Tabla 64, el 90,9% de los casos del Grupo V.a (triploidías), tenían anomalías **craneofaciales**. Las suturas craneales abiertas y la retrognatia se detectaron en el 27,3% de los casos (3/11), mientras que el hipertelorismo, la protrusión ocular o la hidrocefalia se encontraron en el 18,2% de los casos (2/11) (Tabla 64).

El mielomeningocele lumbar es el único defecto del **S.N.C** que hemos encontrado entre los casos de éste grupo, presente en un sólo niño (1/11).

Las anomalías de ojos no especificadas son el único defecto de **ojos** observado en este grupo, presente en un sólo caso (9,1%)(Tabla 64).

El 18,2% de los casos mostraron defectos en **cuello y/o cuerpo**, presentándose en el mismo caso defectos como la escoliosis, artrogriposis múltiple y el pectus excavatum (9,1%).

En el 90,9% de los casos, encontramos anomalías de **extremidades**, siendo la sindactilia (63,6%) el defecto más frecuente, seguida de las anomalías de pies no especificadas, presentes en el 27,3% de los casos (Tabla 64).

Tabla 64
Defectos detectados en el Grupo V.a.

DESCRIPCION	N	%
	11	100,0
1.- Área craneofacial	10	90,9
Agenesia/hipoplasia de timo	1	9,1
Apéndice preauricular	1	9,1
Cara peculiar	1	9,1
Fisura de paladar	1	9,1
Fisura de paladar y labio leporino	1	9,1
Hidrocefalia	2	18,2
Hiperplasia de lengua	1	9,1
Hipertelorismo	2	18,2
Hipoplasia nasal	2	18,2
Macrocefalia	1	9,1
Oreja displásica	1	9,1
Paladar ojival	1	9,1
Protrusión ocular	2	18,2
Retrognatia	3	27,3
Suturas craneales abiertas	3	27,3
2.- S.N.C. y Ojos		
S.N.C	1	9,1
Mielomeningocele lumbar	1	9,1
Ojos	1	9,1
Anomalías de ojo NE	1	9,1
3.- Cuello y/o Cuerpo	2	18,2
Artrogriposis múltiple	1	9,1
Ausencia/hipoplasia de clavícula y costilla	1	9,1
Escoliosis	1	9,1
Hernia umbilical	1	9,1
Pectus excavatum	1	9,1
4.- Extremidades	10	90,9
Anomalías de miembros NE	2	18,2
Anomalías de pies NE	3	27,3
Ausencia/hipoplasia de metacarpiano	1	9,1
Ausencia de 1 ó 2 dedos	1	9,1
Desviación cubital de mano	1	9,1
Luxación congénita de caderas	1	9,1
Megadactilia	2	18,2
Pie en mecedora	1	9,1
Pie zambo reductibilidad NE	1	9,1
Sindactilia	7	63,6
5.- Cardiovascular.	2	18,2
CIV (Comunicación interventricular)	1	9,1
Hipertrofia ventricular	1	9,1
Persistencia de conducto arterioso	1	9,1
6.- Riñón y vías urinarias	3	27,3
Displasia renal	1	9,1

Tabla 64
Defectos detectados en el Grupo V.a (Cont.).

Fístulas urinarias	1	9,1
Hipoplasia renal	1	9,1
7.- Genitales	4	36,4
Agenesia/hipoplasia de ovario	1	9,1
Genitales ambíguos	2	18,2
Hipoplasia de pene + hipospadias	1	9,1
Hipospadias balánico	1	9,1
Testículo no descendido	1	9,1
8.-Otras alteraciones	6	54,54
Onfalocele	1	9,1
Atresia/estenosis de duodeno	1	9,1
Ciego móvil	1	9,1
Hipoplasia de glándulas suprarrenales	1	9,1
Pulmón monolobular	1	9,1
Hipoplasia de pulmón	3	27,3

Dos de los 11 casos incluidos en éste grupo mostraron defectos **cardiovasculares** (18,2%). Uno de ellos tenía una CIV (comunicación interventricular) junto con hipertrofia ventricular, y en el otro se detectó una persistencia de conducto arterioso (Tabla 64).

Con respecto a las anomalías de **riñón y vías urinarias**, aparecieron en el 27,3% de los casos del Grupo V.a. Como podemos observar en la Tabla 64, se trataba de un caso con fístulas urinarias (9,1%), otro con hipoplasia renal (9,1%) y un tercero con displasia renal (9,1%).

Las anomalías **genitales** se detectaron en el 36,4% de los niños de éste grupo, encontrándose los genitales ambíguos en el 18,2% de los casos y con igual frecuencia anomalías como la agenesia/hipoplasia de ovario, o el hipospadias balánico (9,1%) (Tabla 64).

El 54,54% de los casos presentaron **otras alteraciones**, siendo la más frecuente la hipoplasia de pulmón que se encontró en 3 casos (27,3%).

4.3.10.- Tipo y localización de defectos en el Grupo V.b (tetraploidías).

En la Tabla 65, podemos observar la proporción de áreas afectadas entre los casos incluidos en el Grupo V.b (tetraploidías). Todos los casos, mostraron anomalías **craneofaciales**, siendo el defecto más frecuente la oreja displásica que se encontró en 2 de los 4 casos.

Uno de los casos tenía anomalías del **S.N.C.**, que consistían en lisencefalia e hipoplasia/aplasia de vermix cerebeloso, siendo éste mismo caso el único que presentó defectos **oculares** (Tabla 65).

Sólo uno de los niños mostró anomalías en **cuello y/o cuerpo**, (1/4) (Tabla 65).

El 75% de los casos (3/4), presentaron anomalías de **extremidades**, siendo la clinodactilia el defecto más frecuente (50%).

Respecto a las anomalías **de riñón y vías urinarias**, un mismo caso tenía hidronefrosis congénita, dilatación calicial y piélica, megaureter, megavejiga y atresia/estenosis de la uretra. Lo mismo ocurrió con las anomalías **genitales**, que como vemos en la Tabla 65, estaban presentes en el mismo niño.

Con respecto a **otras alteraciones** como la imperforación anal, las fístulas intestinales o el polihidramnios, todas ellas aparecieron en el 25% de los casos (1/4) de éste grupo.

Tabla 65
Defectos detectados en el Grupo V.b.

DESCRIPCION	N	%
	4	100,0
1.- Área Craneofacial	4	100
Apéndice preauricular	1	25
Oreja de implantación baja	1	25
Oreja displásica	2	50
Micrognatia central	1	25
Fisura de paladar con labio leporino	1	25
Fisura de paladar duro	1	25
2.- S.N.C. y Ojos		
S.N.C.	1	25
Hipoplasia/aplasia de vermix cerebeloso	1	25
Lisencefalia	1	25
Tricomegalia	1	25
Ojos	1	25
Coloboma de iris	1	25
Coloboma de coroides	1	25
Blefarofimosis	1	25
3.- Cuello y/o Cuerpo	1	25
Torax en campana	1	25
4.- Extremidades	3	75
Contracturas de miembros	1	25
Hipoplasia de falanges M. Sup.	1	25
Clinodactilia	2	50
Pie zambo reductible activamente	1	25
5.- Cardiovascular.	3	75
Cardiopatía	1	25
CIV (Comunicación interventricular)	1	25
Situaciones de Fallot	1	25
Persistencia de conducto arterioso	1	25
Canal atrioventricular	1	25
Insuficiencia de cualquier válvula	1	25
6.- Riñón y Vías urinarias	1	25
Hidronefrosis congénita	1	25
Dilatación calicial	1	25
Dilatación piélica	1	25
Megaureter	1	25
Megavejiga	1	25
Atresia/estenosis de uretra	1	25

Tabla 65
Defectos detectados en el Grupo V.b (Cont.).

7.- Genitales	1	25
Aplasia de próstata	1	25
Criptorquidia	1	25
8.- Otras alteraciones	3	75
Bazo supernumerario	1	25
Fístulas intestinales	1	25
Imperforación del ano	1	25
Cutis marmorata Telangiectásica cong.	1	25
Polihidramnios	1	25
Prune Belli	1	25

4.3.11.- Tipo y localización de defectos más frecuentes en todos los grupos estudiados.

Una vez analizadas las anomalías craneofaciales de todos los grupos, observamos que el defecto más frecuente fue la **oreja displásica**, que apareció en todos los grupos menos en el Grupo II.b (8/9 grupos), seguida de la **cara peculiar**, presente en 7 de los 9 grupos, el **hipertelorismo** (6/9 grupos), el **apéndice preauricular** (5/9 grupos) y la **retrognatia** (5/9 grupos).

Entre las anomalías que afectan al S.N.C. las Tablas 57 a 65, muestran que la más frecuente es la **hipoplásia/aplásia de vermix cerebeloso**, que se encontró en 4 de los grupos de estudio, seguida por anomalías como el **mielomeningocele lumbar**, la **ventriculomegalia** y la **agenesia/disgenesia de cuerpo caloso**, todas ellas presentes en 3 de los 9 grupos que hemos estudiado.

La anomalía ocular más frecuente, fue la **blefarofimosis** que se observó en tres de los cuatro grupos (3/9).

Respecto a las anomalías de cuello y/o cuerpo, las Tablas 57 a 65, muestran que la **piel sobrante en cuello** aparece en 4 de los 9 grupos que hemos analizado.

Encontramos la **luxación congénita de cadera** y la **clinodactilia**, en 6 de los 9 grupos estudiados, siendo las anomalías de extremidades (incluyendo la cintura escapular y pélvica) más frecuentes, seguidas de las **contracturas de miembros** (5/9), la **malposición de dedos de miembro inferior** (4/9) y la **sindactilia** (4/9).

La anomalía cardiovascular más común entre los grupos es la **CIV (comunicación interventricular)** y la **insuficiencia de cualquier válvula**, que aparecen en 6 de los 9 grupos, seguidas en frecuencia por la **persistencia del conducto arterioso** y la **CIA (comunicación interauricular)**, presentes ambas en 5 de los 9 grupos.

En relación a las anomalías de **riñón y vías urinarias**, una vez analizadas las tablas anteriores, encontramos que 4 de los 9 grupos mostraron **hipoplasia renal**, siendo ésta la anomalía más frecuente, seguida por el **megaureter** (3/9).

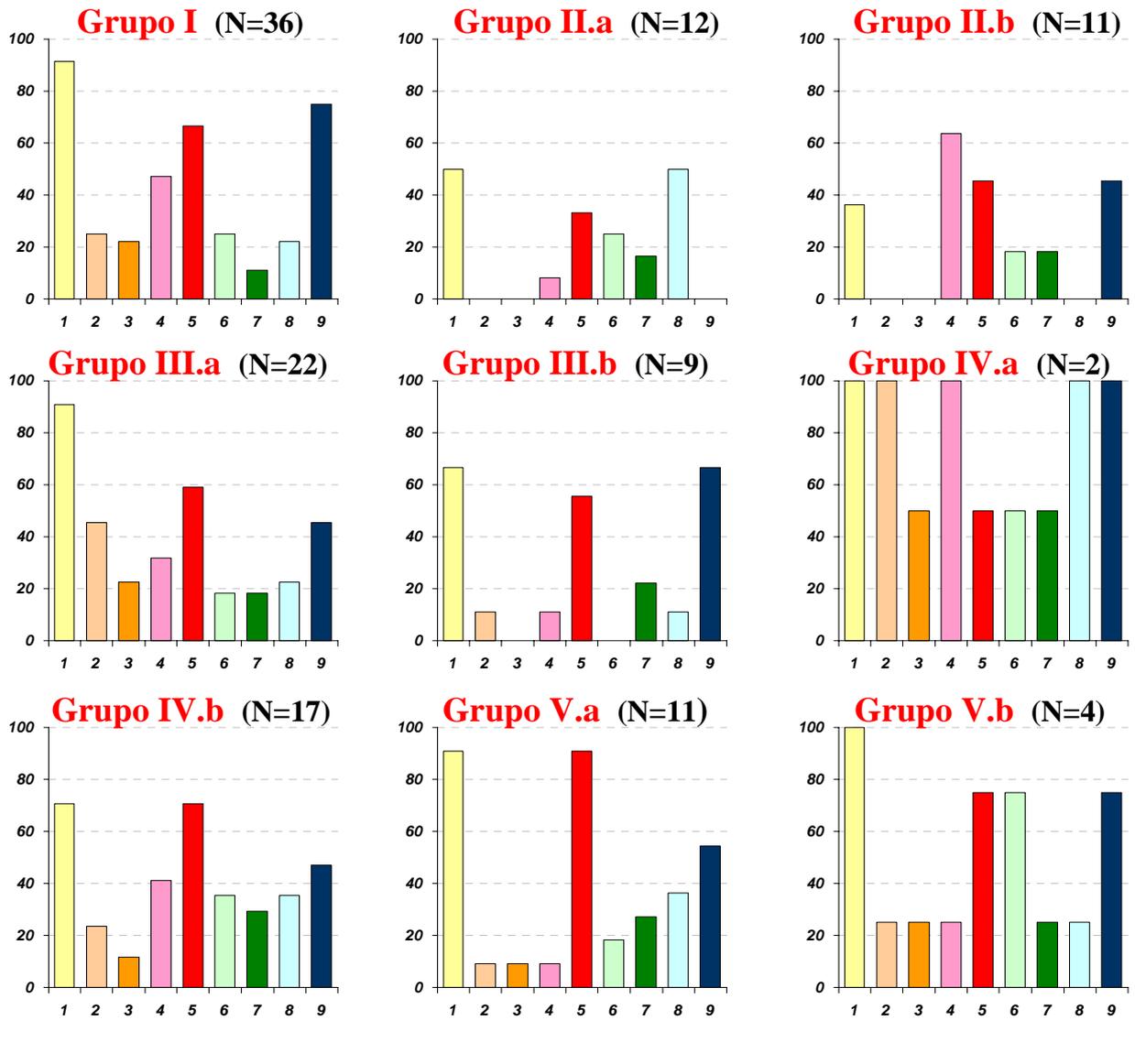
Una vez analizadas las anomalías genitales, observamos que la **criptorquidia** está presente en 5 de los 8 grupos, al igual que la **hipoplasia de pene**, siendo ambos los defectos más frecuentes.

Hay que comentar, por último que en 5 de los 9 grupos estudiados, se describió un **retraso psicomotor**, y que en 3 de los 9 grupos fue descrita una **hipotonía**.

Una vez analizadas las manifestaciones clínicas más comunes en cada uno de los grupos con exceso de material cromosómico, podemos concluir que no existe un defecto específico para cada una de las alteraciones cromosómicas estudiadas, como se refleja en la Gráfica 13, en la que se representa el porcentaje de áreas afectadas en los casos incluidos en los distintos grupos. En la mayoría de los grupos encontramos afectadas, aunque con distinta frecuencia, casi todas las áreas estudiadas, salvo los Grupos II.a (exceso de material cromosómico gonosómico con cromosoma Y), II.b (exceso de material cromosómico gonosómico sin cromosoma Y), y III.b (cromosoma marcador extra) en los que algunas áreas no estaban afectadas.

Gráfica 13

Porcentaje de áreas afectadas en los casos incluidos en los distintos grupos



- | | |
|--------------------|----------------------------|
| 1.- Craneofacial | 6.- Cardiovascular |
| 2.- S.N.C. | 7.- Riñón y vías urinarias |
| 3.- Ojos | 8.- Genitales |
| 4.- Cuello, tronco | 9.- Otras alteraciones |
| 5.- Extremidades | |

A la vista de estos datos, se pone claramente de manifiesto que no se puede efectuar un diagnóstico clínico de éstas cromosomopatías, ya que no existe relación específica entre la anomalía cromosómica y el fenotipo del niño. Por tanto, se podría esperar cualquier defecto (aunque con distinta probabilidad) en cualquier paciente que cromosómicamente presentara alguno de los excesos de material cromosómico estudiado. Por otro lado, ha quedado también claro, que los niños con alteraciones cromosómicas, no presentan una única malformación congénita, sino que presentan múltiples defectos. Es decir, son niños polimalformados. Además, aunque este aspecto no se puede estudiar en nuestros datos, los estudios existentes sobre el seguimiento de niños con alteraciones cromosómicas estructurales reflejan un mal pronóstico, ya que la inmensa mayoría desarrollan diversos tipos de disfunciones siendo las más frecuentes las neurológicas y, sobre todo, el retraso mental.

5.- DISCUSIÓN.

5.- DISCUSIÓN

Este trabajo constituye el primer estudio clínico-epidemiológico de las anomalías cromosómicas que conllevan un exceso de material (excluyendo trisomías 13, 18 y 21), realizado sobre una muestra de la población española. La principal dificultad que existe para realizar estudios de este tipo, sobre anomalías estructurales de los cromosomas, es su baja frecuencia en recién nacidos. A diferencia de los estudios de citogenética experimental, la consecución de la población a estudiar se basa en la obtención de una muestra de los recién nacidos malformados para detectar, tras el análisis cromosómico correspondiente, si presentan algún tipo de anomalía cromosómica responsable de sus malformaciones. Además, también a diferencia de los trabajos experimentales, no es posible determinar a priori el tipo concreto de alteración a estudiar, sino que se tiene que ir acumulando la información según se va identificando para establecer estudios y correlaciones genotipo-fenotipo en los tipos de anomalías que sean más frecuentes. Pero las frecuencias van a ser diferentes según las alteraciones cromosómicas que puedan producirse potencialmente, y las que efectivamente se detecten al nacimiento. Otra dificultad añadida es que muchas de las anomalías cromosómicas estructurales son letales y producen abortos precoces que no llegan a identificarse. A pesar de todos estos problemas, su estudio es esencial tanto para comprender los mecanismos biológicos del desarrollo humano como

para poder informar a las familias afectadas sobre las causas de los problemas de sus hijos y sobre los riesgos de repetición en la familia.

Las repercusiones clínicas de las anomalías cromosómicas son pues un problema tanto sanitario como científico. Sus consecuencias sobre el desarrollo humano son múltiples y generalmente graves, incluyendo pérdidas embrionarias en cualquier momento de la gestación, infertilidad, defectos congénitos, retraso mental, cáncer, etc. constituyendo todas ellas, una fuente de sufrimiento individual para quienes las padecen y sus familias, así como una carga para los servicios médico-sanitarios encargados de su atención, y en general para la sociedad que ha de costearlas.

Detrás de todo trabajo sobre cromosomopatías, subyace el empeño de intentar averiguar cuales fueron las causas o los factores responsables de su aparición. Sin embargo, en ningún momento se planteó, como objetivo primordial del presente trabajo, el desvelar las causas últimas de las anomalías cromosómicas estructurales con exceso de material. Se decidió así, porque la expansión que en la actualidad han alcanzado ciertas ciencias y técnicas que comparten el estudio de estas patologías, nos llevaron al convencimiento de la enorme desventaja, falta de realismo, y alto grado de presuntuosidad, que hubiese supuesto el propósito de abordar dicho objetivo. Pero el hecho de que ésta no sea la idea principal, no significa que se renuncie a colaborar en su consecución, ni que los resultados logrados no sean útiles por haber sido conseguidos con una orientación distinta. Muy al contrario, algunos de los resultados obtenidos, como veremos más adelante, tienen utilidad y aplicación inmediata en el terreno sanitario, y sin duda, contribuyen al entendimiento del comportamiento del material genético extra en las anomalías cromosómicas estudiadas. Al mismo tiempo, otros resultados plantean ciertas interrogantes sobre las que seguir invirtiendo.

Han pasado casi 44 años desde que en 1959 Lejeune y cols., describieron la primera anomalía cromosómica en humanos: "la trisomía 21". En este tiempo ha mejorado notoriamente nuestro conocimiento sobre las dimensiones, la demografía y los riesgos de las anomalías cromosómicas así como la posibilidad

de identificar alteraciones cada vez más pequeñas. Sin embargo, las verdaderas causas y sus mecanismos íntimos de producción, siguen aún estando ocultas. Parece desproporcionado que, con el alto grado de desarrollo que en la actualidad tienen las ciencias biomédicas, en la etiología de unas patologías tan agresivas y frecuentes como las anomalías cromosómicas, se concentre aún tan notable cantidad de desconocimiento.

Ya se indicó en la introducción de este trabajo, que desde la perspectiva global del desarrollo humano, considerado en todas sus fases, no estamos ante una patología tan poco frecuente como a primera vista podría deducirse de los estudios llevados a cabo sólo en recién nacidos vivos. De hecho se ha estimado que el 6% de todas las concepciones humanas reconocidas podrían tener una constitución cromosómica anormal (Carr, 1967; Boué y Boué, 1970), aunque esta frecuencia aumenta en los embarazos que no llegaron a ser reconocidos porque el efecto que supone la alteración cromosómica es tan deletéreo que interrumpe precozmente el embarazo sin que llegue a ser detectado por la mujer.

En este estudio hemos observado que sobre un total de 3.426 cariotipos realizados a RN, 934 (27,26%) presentaron una alteración cromosómica, pero que sólo 149 (4,35%) presentaban un exceso de material una vez excluidas las trisomías 13, 18 y 21. Además hemos constatado que las frecuencias con las que se presentan estos excesos de material cromosómico, son diferentes en los distintos cromosomas. Clemente y cols. (1990) al tratar de reconstruir la filogenia de los cromosomas humanos, observaron que en el proceso de especiación cromosómica del hombre, algunos cromosomas parecen estar protegidos de sufrir reordenamientos estructurales y se han mantenido inalterados a lo largo de la evolución de primates como, por ejemplo, el cromosoma 19 y cromosoma X. Por el contrario, en el desarrollo filogenético se observa que existen otros cromosomas que han intervenido en múltiples reordenamientos en ese proceso de especiación, tales como el cromosoma 1, el cromosoma 3 y el cromosoma 7. En la Gráfica 14, se muestra el número de casos de cada uno de los cromosomas que hemos observado en este trabajo y que estaban implicados en reordenamientos con exceso de material cromosómico en niños recién nacidos.

Hay que especificar que no se estudiaron los reordenamientos que produjeron la muerte del embrión terminando en abortos espontáneos.

Clemente y cols. (1990) mostraron con sus resultados que por razones todavía desconocidas, ciertos cromosomas humanos son más susceptibles de sufrir roturas, que denominaron “Lugares Frágiles del cariotipo (LF)” humano. Estos autores concluyeron que estos “LF” podrían considerarse como “cicatrices”, que serían el resultado de reorganizaciones de tipo evolutivo, por lo que podrían ser más susceptibles a nuevas roturas en determinadas condiciones.

Gráfica 14
Número y frecuencia de casos en los que aparece implicado un determinado cromosoma

3 casos (2%) Cromo.1	4 casos (2,7%) Cromo. 2	1 caso (0,7%) Cromo. 3	10 casos (6,8%) Cromo. 4	10 casos (6,8%) Cromo. 5		
2 casos (1,4%) Cromo. 6	1 caso (0,7%) Cromo. 7	5 casos (3,4%) Cromo. 8	12 casos (8,1%) Cromo. 9	5 casos (3,3%) Cromo. 10	7 casos (4,7%) Cromo. 11	3 casos (2%) Cromo. 12
3 casos (2%) Cromo. 13	2 casos (1,4%) Cromo. 14	7 casos (4,7%) Cromo. 15	7 casos (4,7%) Cromo. 16	3 casos (2%) Cromo. 17	5 casos (3,3%) Cromo. 18	
1 caso (0,7%) Cromo . 19	1 caso (0,7%) Cromo. 20	2 casos (1,4%) Cromo. 21	12 casos (8,1%) Cromo. 22	34 casos (22,9%) Cromo. X	8 casos (5,4%) Cromo. Y	

Dutrillaux y cols. (1980) estudiando reorganizaciones cromosómicas implicadas en la evolución, habían observado que cuatro quintos de éstas afectaban a 7 de los cromosomas, que en orden decreciente de frecuencia correspondían al cromosoma 1, 7, 3, 6, 4, 14 y 20. Cabe, pues, hipotetizar que algunas de las reorganizaciones observadas en nuestros casos (y en otros descritos en la literatura) podrían ser consecuencia de la existencia de cicatrices o “LF”, que se

manifiestan bajo ciertas condiciones aún desconocidas. Sin embargo, excepto para el cromosoma 4, el resto de los cromosomas más frecuentemente implicados en las reorganizaciones evolutivas observadas por Dutrillaux y cols. (1980), no se corresponden con los más frecuentemente implicados en nuestro estudio. Esto podría estar influido por el hecho de que sólo estudiamos excesos de material cromosómico y no las ausencias (deleciones) del mismo.

Por consiguiente, podemos considerar que las diferencias en la frecuencia que hemos observado con los que cada uno de los cromosomas participa en los reordenamientos en relación con los cromosomas más frecuentemente implicados observados en los estudios de Dutrillaux y cols. (1980) y Clemente y cols. (1990) podría deberse a varias causas, a) que en cada uno de los cromosomas que hemos estudiado se incluyen diferentes tipos de anomalías, por lo que algunas podrían ser LF y otros no. b) que los LF sean, o no, los que permitan al feto llegar al nacimiento, siendo más o menos frecuentes las alteraciones que impliquen los lugares frágiles o no frágiles. c) que dependiendo de si la alteración se producía en un LF o no, las malformaciones que produjeran fueran más o menos severas y, por tanto influir en la mortalidad perinatal y en el cuadro clínico que produzcan. Esto explicaría que unas alteraciones (incluso del mismo cromosoma) puedan producir cuadros clínicos muy severos y otros en los que la morfología se altera levemente, aunque el pronóstico de evolución clínica de ambas sea muy malo. Es muy posible que con las nuevas tecnologías se pueda llegar a estudiar este importante aspecto que explicaría los diferentes efectos observados para las distintas alteraciones de los cromosomas humanos y la razón de que las alteraciones de ciertos cromosomas sólo se observen en productos de abortos espontáneos. Nuestra experiencia refleja, una vez realizada esta memoria, que los cromosomas 22, 9, 4 y 5 son los que con más frecuencia están implicados en alteraciones estructurales que suponen un exceso de material en los fetos que llegan a nacer sean vivos o muertos. Por el contrario que los cromosomas 3, 7, 19 y 20, son los que menos presentan alteraciones en niños recién nacidos (Gráfica14). No incluimos al cromosoma X, ya que la mayoría de las alteraciones por exceso de este cromosoma fueron numéricas. En el futuro, analizaremos las alteraciones estructurales que suponen un defecto de material junto con las que suponen un exceso, para tratar de correlacionar los resultados con los procesos

evolutivos y analizar si existe concordancia con los resultados de los estudios sobre los LF (Dutrillaux y cols. 1980; Clemente y cols. 1990).

Con los resultados que presentamos, hemos completado el primer objetivo de esta memoria, que consistía en cuantificar las alteraciones estructurales por exceso en recién nacidos malformados, así como determinar si se afectaban más unos cromosomas que otros. Es importante resaltar que a diferencia de las alteraciones numéricas, la identificación de las alteraciones estructurales siempre va a estar íntimamente ligada a la capacidad resolutoria de las técnicas disponibles en cada momento. Es por tanto, muy probable, que con el avance de las técnicas de citogenética molecular, la frecuencia relativa de las alteraciones estructurales frente al resto de anomalías cromosómicas muestre una tendencia creciente. De hecho, en nuestra experiencia hemos observado que al aumentar el nivel de resolución de los cromosomas hasta una definición de 850 bandas, identificamos un mayor número de alteraciones estructurales cada vez más pequeñas (de hasta 5 megabases). Con la aplicación de sondas moleculares y teloméricas cada vez más desarrolladas, la definición que obtenemos se incrementa día a día.

Otro de los objetivos planteados en este trabajo consistía en tratar de establecer una correlación entre el fenotipo y el genotipo cromosómico de los casos estudiados. Como ya hemos comentado a lo largo de esta memoria, todos los grupos estudiados han presentado alteraciones clínicas que afectaban a cualquier estructura corporal aunque con diferentes frecuencias. Esto no es extraño ya que ciertas alteraciones de la estructura cromosómica son tan importantes, que alteran los procesos de morfogénesis desde el principio del desarrollo. De hecho, una gran mayoría de los defectos que hemos observado se producen durante la blastogénesis lo que va a dar lugar a graves defectos congénitos (Opitz 1993, Martínez-Frías y col. 1998). No obstante, es tan grande la alteración de la información genética de estas anomalías, que su efecto se va a producir durante todo el desarrollo, dando lugar también a disfunciones de los distintos órganos, incluyendo el crecimiento fetal. Además, y como expusimos en el apartado sobre los lugares frágiles, es posible que el efecto sobre el desarrollo tenga distinta severidad dependiendo tanto del tipo de anomalía estructural y de

su tamaño, como de si afecta a uno de los LF o no, en los diferentes cromosomas implicados en la alteración. Estos son aspectos que esperamos poder estudiar en el futuro.

Como hemos mostrado, las anomalías cromosómicas por exceso de material genético tienen una importante repercusión clínica con diferente afectación orgánica entre las distintas alteraciones cromosómicas. En general, podemos destacar que las alteraciones estructurales por exceso, afectan con mayor frecuencia al área craneofacial y extremidades, aunque el resto de estructuras también van a aparecer afectadas con mayor o menor frecuencia en cada tipo de alteración cromosómica. Al margen de que la mayor dificultad para este tipo de estudios es la baja frecuencia con la que se observan estas alteraciones cromosómicas, las diferencias en el tamaño de cada alteración, van a influir en el efecto morfológico y de supervivencia del feto. Sin embargo, basados en la experiencia clínica, tanto propia como de la literatura, la existencia de una alteración estructural de cualquier cromosoma va a producir un cuadro clínico severo, mórbido y de muy mal pronóstico.

Otro problema para la correlación genotipo-fenotipo en estudios de niños malformados, es que a la mayoría de ellos no se les realizan algunas pruebas exploratorias. Es evidente que nuestros resultados aportan una muy buena aproximación en todo lo referente a malformaciones físicas detectables mediante la exploración clínica; pero las cifras de ocurrencia de las anomalías que atañen a la estructura de los órganos internos, sobre todo en niños nacidos muertos o cuya muerte ocurrió en el periodo perinatal, deben ser juzgadas como estimaciones mínimas. Esto se debe esencialmente a que por diferentes motivos, no siempre se realiza una exploración con Rx, o la necropsia en los que mueren perinatalmente. Igual ocurre con las alteraciones funcionales de detección más tardía como el retraso mental, ampliamente descrito en la literatura para este tipo de anomalías cromosómicas. Por otra parte, Kalousek y cols. (1989) sugirieron que la función placentaria podía ser el factor determinante de la supervivencia intrauterina de muchas concepciones, por lo que debía de existir un mayor interés en el estudio de la placenta, ya que en ella pueden radicar importantes claves para entender algunos aspectos de las alteraciones

cromosómicas. Los datos referentes al peso de la placenta en nuestros casos, son muy escasos, lo cual restringe notoriamente una parcela muy sugestiva en la investigación sobre las anomalías cromosómicas. No obstante, en los casos estudiados en este trabajo, se mantuvo un peso placentario significativamente menor en todos los niños que tenían exceso de material cromosómico y en todos los niños malformados, en comparación con el observado en las placentas de los niños sanos. Además, en el análisis del número de vasos del cordón, la arteria umbilical única, es significativamente mayor en los casos que en los controles sanos. Sin embargo, no existen diferencias en cuanto al número de vasos del cordón entre el grupo de niños malformados con cariotipo normal y los controles sanos. Esta anomalía del cordón, ha sido repetidamente asociada con alteraciones cromosómicas, y con cierto tipo de defectos congénitos (Schinzel, 1984; de Grouchy y Turleau, 1984, 1984; Jones, 1988;). Según nuestros resultados, el bajo peso de la placenta y la frecuencia de la arteria umbilical única, junto con otras malformaciones, parecen ser factores coadyuvantes del deterioro del crecimiento intrauterino en estos pacientes, cuyo desarrollo está intrínsecamente mal programado por la presencia del material cromosómico extra.

En cuanto a la posibilidad de relacionar los distintos tipos de anomalías cromosómicas estudiadas, con otras variables y factores de riesgo, nuestros resultados son concordantes con observaciones previas. De hecho, Schinzel en 1994, analizando conjuntamente casos puntuales de pacientes descritos con excesos de material cromosómico procedentes de cualquier cromosoma, observó que predominaban las gestaciones cortas, y el retraso del crecimiento intrauterino. En nuestro estudio hemos podido apreciar que no se observa en todos los grupos el mismo efecto de disminución de peso y/o edad gestacional. Esto puede ser un claro reflejo de que algunas de las alteraciones cromosómicas estudiadas, tienen un efecto más dañino sobre el desarrollo y/o la edad gestacional que otras. Además ese efecto de disminución de peso y/o edad gestacional se ha observado tanto en los casos masculinos como en los femeninos, por lo que no parece que sea dependiente del sexo. Es también muy posible, que esos resultados pudieran estar relacionados, no sólo con la

alteración cromosómica en sí, sino también con el tipo de malformaciones que produzca.

Por otro lado, y al contrario de lo que se ha observado para las trisomías libres autosómicas (13, 18 y 21) que revelan una fuerte asociación con la edad materna avanzada, (Jenkins y Penrose, 1983; Ferguson-Smith y Yates, 1984; Martínez-Frías y cols., 2001), ésta no es tan importante en los casos de alteraciones cromosómicas estructurales con excesos de material. Una causa podría ser que, debido a que estas patologías son menos frecuentes, entraña mayor dificultad poder disponer de muestras de tamaño adecuado para establecer la relación con las edades paternas. En nuestro trabajo hemos podido observar que las edades maternas de alguno los Grupos (II.a, II.b y III.b) son ligeramente superiores, al igual que las de los padres. Es sugerente el resultado de que la edad paterna en el Grupo III.a, era elevada y no iba acompañada de una edad materna avanzada. No es de extrañar ese resultado, ya que la contribución del padre en la producción de muchos de estos tipos de anomalías debe ser más importante que en las aneuploidías. Esto es particularmente relevante en las alteraciones que se han producido “de novo”, ya que puede existir una relación con ciertas exposiciones paternas a determinadas sustancias, como, por ejemplo, las ocupacionales. No hemos de olvidar que la gametogénesis masculina, a diferencia de la femenina, es un proceso continuo desde la pubertad, y por lo tanto siempre joven. La constante replicación del ADN y la extraordinaria cantidad de células que se encuentran en un proceso de meiosis constante, hace más que probable que factores ambientales como sustancias químicas ocupacionales, altas temperaturas, entre otros, alteren los intercambios quiasmáticos dando lugar a alteraciones cromosómicas tanto por exceso como por defecto. Esta hipótesis se apoya también en la teoría de los LF, ya que durante la espermatogénesis humana, se podrían producir, con relativa frecuencia, esas situaciones especiales entre las cuales los LF se rompan. Pero también, la existencia de exposiciones que puedan romper lugares no frágiles que, podrían ser más o menos deletéreos que los LF. Esta situación también se da en la mujer pero dado que la replicación del ADN para la formación de sus futuros óvulos se produce cuando ella es embrión, existen muchísimas más dificultades para su identificación. Estos aspectos serán objeto

de investigaciones futuras, ya que son muy sugestivos desde el punto de vista de la biología de la reproducción humana.

6- CONCLUSIONES

6.- CONCLUSIONES

Una vez analizados todos los grupos estudiados, así como las distintas manifestaciones clínicas presentes en los casos incluidos, podemos concluir que:

1.- Las alteraciones cromosómicas que implican un exceso de material cromosómico excluyendo las trisomías 13, 18 y 21, son menos frecuentes que otros tipos de alteraciones cromosómicas. En este trabajo hemos cuantificado que mientras que el 27,26% de los recién nacidos estudiados presentaron una alteración cromosómica, sólo el 4,35% presentaban una alteración cromosómica con exceso de material una vez excluidas las trisomías antes mencionadas.

2.- Cada vez es más evidente que las anomalías cromosómicas de cualquier tipo son la causa líder de la alteración del desarrollo embrionario y fetal humano. Con la mejora de las técnicas de citogenética las alteraciones que podemos diagnosticar actualmente, son cada vez más pequeñas. Es pues, muy probable que en los años venideros se pueda determinar que pequeñas anomalías cromosómicas estructurales sean la causa de la mayoría de ese 60% de niños malformados de causa desconocida.

3.- Hemos podido constatar que no todos los tipos de alteraciones estructurales tienen el mismo efecto sobre el crecimiento fetal, aunque esto pueda ser un resultado indirecto de los tipos de malformaciones que produzcan.

4.- La función placentaria es un factor importante tanto para el desarrollo como para la supervivencia. De hecho, hemos observado que los pesos de las placentas eran bajos en la mayoría de los casos con exceso de material cromosómico y en los niños malformados con cromosomas normales.

5.- Los recién nacidos con el tipo de alteraciones cromosómicas que hemos estudiado, presentan todas las áreas corporales afectadas. El 100% de los casos presentó múltiples malformaciones que afectaban a todos los sistemas, aunque con diferentes frecuencias y con distinta gravedad entre los distintos grupos. El área craneofacial y las extremidades fueron las áreas más afectadas, destacando además el retraso psicomotor y la hipotonía como características comunes en la mayoría de los Grupos estudiados.

6.- El efecto morfológico de las alteraciones y la supervivencia del feto está influido por el tamaño de cada alteración cromosómica.

7.- Existen diferencias entre los cromosomas en cuanto a la frecuencia con la que se presentan en niños recién nacidos con las alteraciones estructurales por exceso de material. Así, los cromosomas 22, 9, 4 y 5 respectivamente son los que con más frecuencia están implicados en este tipo de alteraciones, mientras que los cromosomas 3, 7, 19 y 20, son los que menos.

8.- Es posible que, según se ha observado en investigación, algunas de las alteraciones estructurales de los cromosomas se relacionen positiva o negativamente con las “cicatrices evolutivas” o “lugares frágiles” que se manifiesten bajo ciertas condiciones aún desconocidas y que tengan diferentes grados de letalidad.

9.- Es posible que las diferencias en cuanto a la frecuencia con la que se observan alteraciones cromosómicas estructurales en niños recién nacidos, se

relacione con la presencia y número de los considerados lugares frágiles en cada uno de los cromosomas.

10.- La posibilidad que tenemos de acumular casos de niños con alteraciones estructurales de todo tipo, nos permitirá seguir indagando la relación de esas alteraciones con los cromosomas que se han mantenido inalterables a lo largo de la evolución de los primates (i.e. crom. 19 y X), así como los que son más susceptibles de sufrir roturas. Esto nos permitirá ir avanzando en la comprensión de las bases biológicas de las alteraciones estructurales de los cromosomas humanos.

7.-BIBLIOGRAFIA

7.- BIBLIOGRAFIA

- Aarskog D:** Case report. A familial 3/18 reciprocal translocation resulting in chromosome duplication-deficiency (3?+-18q-). *Acta paediatr. Scand.* 58,397-406(1969).
- Aase Jm** (1992): Dymorphologic diagnosis: Clinical recognition of birth defect patterns. En: Mastroiacovo P (ed.): "Proceedings of the III ASM International Symposium on Birth Defects". Icaro-ASM Press House, Roma, Italia, pp 209-224.
- Abe T., Morita M., Kawai K., et al.:** Partial tetrasomy 9(9pter 9q2101) due to an extra iso-dicentric chromosome. *Ann.Genet.(Paris)* 20,111-120(1977).
- Abstracts** of the British Medical Genetics Conference. *J.Med.Genet.* 1994;31:162-175.
- Abuelo D., Perl D.P., Henkle C., et al.:** Partial trisomy 8(trisomy 8q2106->8qter). *J.Med.Genet.* 14,463-466(1977).
- Al Saadi A., Yang S.S., Singla P.:** Partial trisomy of chromosome 22 and 16 in a microphthalmic infant. *Am.J.Hum.Genet.* 29,18A(1977).
- Angell RR, Sandison A. Bain AD** (1984): Chromosome variation in perinatal mortality: A survey of 500 cases. *J Med. Genet* 21: 39-44.
- Andrle M., Erlach A., Killian W., et al.:** Two cases of trisomy 4p with translocation t(4p-,7q+) in several members of one family. *Hum.Genet.* 33,155-160(1976).
- Andrle M., Erlach A., Rett A.:** Partial trisomy 4q in two unrelated cases. *Hum. Genet.* 49,179-183(1979).
- Armitage P, Berry G,** (1987): *Statistical methods in medical research.* Blackwell. Oxford.Inglaterra.
- Art Daniel .:** Identification of marker Chromosomes in Thirteen patients using FISH Probing. *Am. J. Med. Gen.* 53:8-18 (1994).
- Arrighi FE, Hsu TC** (1971): Localization of heterochromatin in human chromosomes. *Cytogenetics* 10:81-86.
- Ayme S, Lippman-Hand A** (1982): Maternal-age effect in aneuploidy: does altered embryonic selection play a role? *Am J Hum Genet* 1982 Jul; 34(4):558-65.

- Baccichetti C.**, Tenconi R., Anglani F.: Trisomy 4q32->qter due to a maternal 4/21 translocation. *J.Med.Genet.*12,425-427 (1975).
- Backer LC**, Allen JW (1987): Meiotic origin of aneuploidy: An overview. Vig BK, Sanderg AA (eds): "Aneuploidy. Part A: Incidence and Etiology". Alan R. Liss, New York, EEUU, pp 219-232.
- Bader P.I.**, Jansch M., Hoffman D.: Trisomy 11q (q21->qter). *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XIV,6C,383-392(1978).
- Bajolle F.**, Rullier J., Picard A.M.: Trisomie partielle pour la partie distale du bras court d'un chromosome 11 par translocation 11/5 paternelle. *Ann.Genet.(Paris)* 21,181-185(1978).
- Ballesta F.**, Vehi L.: Trisomie partielle pour la partie distale du bras court du chromosome 3. *Ann.Genet.(Paris)* 17,287-290(1974).
- Ballif BC**, Kashork CD, Shaffer LG. The promise and pitfalls of telomere region-specific probes. *Am J Hum Genet* 2000;67:1356-1359.
- Bannister D.L.**, Engel E.: A G-like trisomy with a major 15 proximal supernumerary component derived from a D/E balanced maternal translocation. *J.Pediatr.* 86,916-917(1975).
- Bartsch-Sandhoff M.**, Schade H.: Zwei subterminale Heterochromatinregionen bei einer seltenen Form einer 21/21-Translocation. *Hum.Genet.* 18,329-336(1973).
- Bauld R**, Sutherland GR, Bain AD (1974): Chromosome studies in investigations of stillbirths and neonatal deaths. *Arch Dis Child* 49: 782-788.
- Beck B.**, Mikkelsen M.: Chromosomes in the cornelia de Lange syndrome. *Hum. Genet.* 59,271-276(1981).
- Benac A.**, Campo B., Montero MR., Domene J, Gil C., Sanchís A. Tres casos de triploidía: el punto de vista clínico. *Revista Iberoamericana de Fertilidad.* Vol XIII-nº1- 55-59 (1996).
- Bendel R.B.**, Baldinger S., Millard C.: Two successive partial trisomies for opposite halves of chromosome 22 in a mather with a balanced translocation. *J.Med.Genet.* 19,313(1982).
- Bender K.**, Reinwein H., Gorman L.Z.: Familiare 2/c-Translocation: 46,XYt(2p-;Cp+) und 46,XX,Cp+. *Hum.Genet.*8,94-104(1969).
- Berberich M.S.**, Carey J.C., Lawce H.J.: Duplication (partial trisomy) of the distal long arm of chromosome 17: a new clinically recognizable chromosome disorder. *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XIV, 6C,287-295(1978).
- Bernheim A.**, Berger R., Vaugier G.: Partial trisomy 6p. *Hum.Genet.* 48,13-16(1979).
- Bernd Eiben**, and cols. Cytogenetic Analysis of 750 Spontaneous Abortions with the Direct-Preparation Method. *Am. J. Hum. Genet.* 47: 656-663,1990.
- Bernsen A.H.**, Rasmussen K., Nielsen.: Trisomy 8 syndrome. *Acta Pediatr.Scand.* 66,397-402(1977).
- Bernstein KE**, Jenkins T, Dawson B. Female phenotype and multiple abnormalities in sibs with a Y chromosome and partial X chromosome duplication: H-Y antigen and Xg blood group findings. *J Med Genet* 17, 291-300 (1980).
- Berry A.C.**, Honey combe J., Macoun S.J.R.: Two children with partial trisomy for 7p. *J.Med.Genet.* 16,320-321(1979).
- Blennow Elisabeth.**: Fifty probands with extra structurally abnormal chromosomes characterized by fluorescence in situ hybridation. *Am. J. Med. Gen.* 55:85-94 (1995).

- Biederman B.**, Bowen P.: Partial trisomy 4q due to familial 2/4 translocation. *Hum.Genet.* 33,147-153(1976).
- Biederman B.**, Bowen P., Robertson C.: Partial trisomy 12p due to t(12;21)pat translocation.*Hum.Genet.*36,35-41(1978).
- Bijlsma J.B.**, Wijffels J.C.H.M., Tegelaers W.H.H.: C8 trisomy mosaicism syndrome. *Helv.Paediatr.Acta* 27,281-298(1972).
- Bodensteiner J.B.**, Zellweger H.: Trisomy E/trisomy G mosaicism. A report of two cases. *Helv. Paediatr.Acta* 26,63-70(1971).
- Boehringer Mannheim.** Biochemica. Nonradioactive In Situ Hybridization Application Manual, 1992.
- Bofinger M.K.**, Digman P., Schmith R.E.: Reduction malformations and chromosome anomalies. *Am.J.Dis.Child.* 125,135-143(1973).
- Bohorfoush J.G.**, Fernandez A.R., Keeler C.: Mosaic 47,XX(Xp-) and the Lyon hypothesis. *J.Hered.* 63, 381-383(1972).
- Bond DJ**, Chandley AC (1983): *Aneuploidy, Oxford Monographs on Medical Genetics*, n1 11. Oxford University Press, Oxford, UK.
- Bonioli E.**, Cordone G., Dellacasa C.: La trisomia parziale del braccio lungo del cromosoma 4: una "nuova" sindrome. *Minerva Pediatr.* 32,1241-1248(1980).
- Bosch M**, Rajmil O, Martínez-Pasarell O, Egozcue J, Templado C: Linear increase of diploidy in human sperm with age: A four-colour FISH study. *Eur. J. Human Gen* 9, 533-538 (2001).
- Borgaonkar D.S.**, Mules E., Char F.: Do the 48,XXYY males have a characteristic phenotype? *Clin. Genet.* 1,272-293(1970).
- Borovik CL**, Brunoni D, Sato AE, Baletta H, Dualibi-Casnova L, Hironaka HC, Brunoni LR, Brock R, Carvalho LA, de Campos Costa E (1989): Chromosome abnormalities in selected newborn infants with malformations in Brazil. *Am J Med Genet* 34:320-324.
- Boué JG**, Boue A.: Chromosome aberrations in human spontaneous abortion. *Presse Med.* 1970; 21; 78(14):635-41.
- Boué A.**, Boué J.: Chromosome anomalies associated with fetal malformations.pp.49-65. In: Scrimgeour J.B.(Ed.): *Towards the prevention of fetal malformaton.* Edinburgh University Press, Edinburgh (1978).
- Brandriff B**, Gordon L, Ashworth L, Watchmaker G, Carrno A, Wyrobek A (1984): Chromosomal abnormalities in human sperm: Comparisons among four healthy men. *Hum Genet* 66:193-201.
- Breslow NE**, Day NE (1980): *Statistical methods in cancer research. Vol 1: The analysis of case-control studies.* Lyon IARC, Scientific Publication n° 32.
- Brogger A.**, Urdal T., Larsen F.B.: No evidence for a correlation between behaviour and the size of the Y chromosome. *Clin. Genet.* 11, 349-358 (1977).
- Buckton K.E.**, O'Riordan ML, Ratcliffe S, Slight J, Mitchell M, McBeath S, Keavy AJ, Barr D, Short M.: A G-band study of chromosomes in liveborn infants. *Ann Hum Genet* 1980;43(3):227-39.
- Buckton K.E.**, Barr D.G.D.: Partial trisomy for long arm of chromosome 16. *J.Med.Genet.* 18,483(1981).
- Buckton K.E.**, Spowart G, Newton MS, Evans HJ.: Forty four probands with an additional "marker" chromosome. *Hum Genet* 1985; 69(4):353-70.

- Butler** LJ, Chantler C, France NE. A liveborn infant with complete triploidy (69,XXX). *J Med Genet* 6, 413-421 (1969).
- Bühler**, E.M.: Cat-eye syndrome, a partial trisomy 22. *Humangenetik*, 15: 150,1972.
- Burich** N., Barr R., Lam-Po-Tang P.R.C.L.: Two transsexuals with 47-XYY Karyotype. *Br. J.Psychiatry* 133,77-81 (1978).
- Byrne** JLB, Korn GA, Dev VG, Bunch GM, Brooks K, Friedman JM, Harrod MJE. Partial trisomy 19p. *Am J Hum Genet* 1980;32:64A.
- Callen** DF, Ringenbergs ML, Fowler JC, Freemantle CJ, Haan EA. Small marker chromosomes in man: origin from pericentric heterochromatin of chromosomes 1, 9, and 16. *J Mes Genet* 1990;27(3):155-9.
- Cantu** JM, Salamanca F, Buentello L. Trisomy 10p. A report of two cases due to familial translocation rcp(10;21)(p11;p11). *Ann Genet. (Paris)* 18,5-11 (1975).
- Carbonell** X., Caballin M.R., Rubio A.: Trisomy 20 mosaicism. *Acta Paediatr. Scand.* 66,787-788(1977).
- Carnevale** A., Frias S., del Castillo V.: Partial trisomy of the short arm of chromosome 7 due to familial translocation rcp(7;14)(p11;p11). *Clin.Genet.*14,202-206(1978).
- Carothers** AD (1983): Letters to the editor: Evidence that altered embryonic selection contributes to maternal age in aneuploidy: A spurious conclusion attributable to pooling of heterogeneous data?. *Am J Hum Genet* 35:1057-1059.
- Carpentier** S., Rethoré M.O., Lejeune J.: Trisomie partielle 7q par translocation familiale t(7;12)(q22;q24). *Ann.Genet.(Paris)* 15,283-286(1972).
- Carr**, D.H., Barr, M.L., and Plunkett, E. R.: An XXXX sex chromosome complex in two mentally defective females. *Can. Med. Ass.J.*, 84: 131,1961.
- Carr** DH (1967): Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 97: 283.
- Carr** D.H.: Chromosome studies in selected spontaneous abortions I. Conception after oral contraceptives. *Can. Med. Assoc. J.* 103, 343-348 (1970).
- Carr**, D.H.: Chromosomes and abortion. *Avd. Hum. Genet.* 2, 201-257. (1971).
- Carrell** R.E., Sparkes R.S.: Partial 20p trisomy associated with familial F/13 translocation detected and identified by parental chromosome studies. *J.Pediatr.* 78,664-672(1971).
- Caspersson** T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonsson E, Wagh U, Zech L (1970): Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp Cell Res* 49: 219-222.
- Cassidy** S.B., Heller R.M., Chazen E.M.: The chromosome 2 distal short arm trisomy syndrome. *J.Pediatr.* 91,934-938(1977).
- Castel** Y., Rivière D., Boucly J.Y.: Trisomie 15q partelle par translocation maternelle t(7;15)(q35;q14). *Ann.Genet.(Paris)* 19,75-79(1976).
- Centerwall** W.R., Morris J.P.: Partial D15 trisomy. A case and general review. *Hum.Hered.* 25,442-452 (1975).
- Centerwall** W.R., Miller K.S., Reeves L.M.: Familial "partial 9p" trisomy: six cases and four carriers in three generations. *J.Med.Genet.* 13,57-61(1976).

- Cervenka** J., Djavadi G.R., Gorlin R.J.: Partial trisomy 4q syndrome: case report and review. Hum.Genet.34,1-7(1976).
- Chandley** A.C., Hargreave T.B., Fletcher J.M.: Trisomy 8. Report of a mosaic human male with near-normal phenotype and normal IQ, ascertained through infertility. Hum.Genet. 55,31-38(1980).
- Chandley** AC (1991): On the parental origin of the novo mutation in man. J Med Genet 28:217-223.
- Chen** H., Tyrkus M., Cohen F.1976: Familial partial trisomy 6q syndromes resulting from inherited ins(5;6)(q33;q15q27).
- Chen** H., Gershanik J.J., Mailhes J.B.: Omphalocele and partial trisomy 1q syndrome. Hum. Genet. 53,1-4 (1979).
- Chen** H., Yu C.W., Wood M.J.: Mosaic trisomy 19 syndrome. Ann.Genet. (Paris) 24,32-33(1981).
- Chitham** R.G., Gibson J., Loesch D.: A probable case of 8q trisomy. J.Ment.Defic.Res. 21,47-54(1977).
- Chiyo** H., Furuyama J., Suehara N.: Possible intrachromosomal duplication in a case of trisomy 9p. Hum.Genet. 34,217-221(1976).
- Clark** C.D., Cowell H.R., Telfer M.A.: Trisomy 6q25->qter in two sisters resulting from maternal 6;11 translocation. Am.J.Med.Genet. 5,171-178(1980).
- Clark** C.E., Telfer M.A., Cowell H.R.: A case of partial trisomy 8p resulting from a maternal balanced translocation. Am.J.Med.Genet. 7,21-25(1980).
- Clasificación Internacional de Enfermedades** (1968): Revisión de 1965, publicada por la Organización Mundial de la Salud, Washington, EEUU.
- Cleide** L. Bovorik, y cols.: Chromosome abnormalities in selected newborn infants with malformations in Brazil. Am. J. Med. Genet. 1989.
- Clemente** IC, Ponsa M, García M, Egozcue J (1990): Evolution of the Simiiformes and the phylogeny of human chromosomes. Hum Genet. May 84(6):493-506.
- Clendenin**, T.M. Benirschke, K: Chromosome studies on spontaneous abortions. Lab. Invest. 12,1281-1282 (1963).
- Coco** R, Penchaszadeh VB (1982): Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown cause. Am J Med Genet 12: 155-173.
- Coco** R., Penchaszadeh V.B.: Partial trisomy 14q and familial translocation (2;14)(q12;q13). Ann.Genet.(Paris) 20,41-44(1977).
- Cohen** M.M., Finch A.B., Lubs H.A.: Trisomy 18 with an E/G translocation 46,XY,21-,t(21q18q)+. Ann.Genet.(Paris) 15,45-49(1972).
- Cohen** M.M., Ornoy A., Rosenmann A.: An inherited translocation t(4;15)(p16;q22) leading to two cases of partial trisomy 15. Ann.Genet.(Paris) 18,99-103(1975).
- Coldwell** S., Fitzgerald B., Semmens J.M.: A case of trisomy of chromosome 15. J.Med.Genet. 18,146-148(1981).
- Cotlier** E., Reinglass H., Rosenthal I.: The eye in the partial trisomy 2q syndrome. Am.J.Ophthalmol. 84,251-258(1977).
- Cordero** J.F., Miller W.A., Liberfarb R.M.: Trisomy 5p: A variable phenotype. Pediatr.Res.11, 525(1977).

- Cottrall** K., Magrath I., Bootes J.A.H.: A case of proximal 14 trisomy with pathological findings. *J.Ment.Defic.Res.*25,1-6(1981).
- Cousineau** A.J., Higgins J.V., Hackel E.: Cytogenetic recognition of chromosomal duplication [dup (1) (p31.4->p22.1)]and the detection of three diferent alleles at the PMG1 locus. *Ann. Hum. Genet.* 45,337-340 (1981).
- Couturier** J., Aurias A., Prieur M.:Trisomie partielle pour la bras long du chromosome 2 par malségrégation d´une insertion maternelle: ins(6;2)(p22;q24q34). *Ann.Genet.(Paris)* 20,52-55(1977).
- Cox** D., Berry C.L.: A patient with 45,X/48XYYY mosaicism. *J.Med.Genet.* \$,132-133 (1967).
- Creasy** MR, Crolla JA, Alberman ED (1976): A Cytogenetic Study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Human Genet.* 31: 177-196.
- Crippa** L., Marcoz J.P., Klein D.: Les trisomies 18 á survie prolongée(au dela de 10 ans), sont-elles toutes des mosaïques? *J.Genet.Hum.*26,145-160(1978).
- Curran** AS, Curran JP (1972): Associated acral and renal malformations: A new syndrome. *Pediatrics* 49: 716-725.
- Czeizel** A (1981): Schisis-association. *Am J Med Genet* 10:25-35.
- Dagmar** K. Kalousek, Irene J. Barrett, and Barbara C. McGillivray. (1989). Placental Mosaicism and intrauterine Survival of Trisomies 13 and 18. *Am. J. Hum. Genet.* 44: 338-343, 1989.
- Dallapicola** B, Borgatti L. Sindrome malformativa associata ad anomalia cromosomica (grande metacentrico C). *Riforma Med.* 81, 112-116 (1967).
- Daniel** A, Malafiej, Preece K, Chia N, Nelson J, Meryl S. Identification of marker chromosomes in thirteen patients using FISH probing. *Am J Med Genet* 53:8_18(1994).
- Darmady** J.M., Seabright M.: A family with an inherited translocation involving the N14/N121 chromosomes. *J.Med.Genet.*12,408-411(1975).
- De Capoa** A., Warburton D., Breg W.R.: Translocation heterozygosis: a cause of five cases of the cri du chat syndrome and two cases with a duplication of chromosome number five in three families. *Am.J.Hum.Genet.*19,586-603(1967).
- De la Chapelle**, A.; Voupio, P.; Icen, A.: Mapping of the gene for glutathione reductase on chromosome 8. *An. Genet.*, 19:253-256,1976.
- Delhanty**, J.A., Ellis, J.R. Rowley, P.T.: Triploid cells in a human embryo. *Lancet* 1961. I, 1286.
- De Muélenaere** A.: partial distal 12q trisomy: *Ann Génét* 1980; 23:251-253.
- Denver** Conference (1960): A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. *Lancet* I:1063-1065.
- Diccionario** de Medicina. Marín. Desarrollo dEnciclopédico de Conceptos Médicos. Terminología Médico-Biológica. Ed. Marín, S.A. 1987.
- Di Liberti** J.H., McKean R., Webb M.J.: Trisomy 5p: Declineation of clinical features. *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XIII, 3C, 185-194(1977).
- Dinno** N.D., Silvery G.L., Weisskopf B.: 47,XY,t(9p+;11q+) in a male infant with multiple malformations. *Clin.Genet.*6,125-131(1974).

- Dorus E.:** The finding of a higher frequency of long Y chromosomes in criminals: Does the Y chromosome play a role in human behavior? *Clin.Genet.*13, 96-98(1978).
- Down, J.L.H.**(1866). Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin. Lect. Rep. Lond. Hosp.*, 3,259.
- Duca D., Bene M., Ioan D.:** Familial partial trisomy: 6q25->6qter. *J.Genet.Hum.*28,31-37(1980).
- Dutrillaux B, Lejeune J** (1971): Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain *CR Acad Sci (D) Paris* 272:2638-2640.
- Dutrillaux B., Laurent C., Forabosco A.:** La trisomie 4q partielle à propos de trois observations. *Ann.Genet.(Paris)* 18, 21-27(1975).
- Dutrillaux B., Couturier J, Chavier G,** (1980) Chromosomal evolution of 19 species or sub-species of Cercopithecidae. *Ann Genet (Paris)* 23:133-143.
- Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH** (1960): A new trisomic syndrome. *The lancet* 1:787-790.
- Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmer R, Rauskolb R, Hansmann I** (1990): Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 47:656-663.
- Ellis PM, Bain Ad** (1984): Cytogenetics in the evaluation of perinatal death. *The lancet* I. 630-631.
- Emery A.E.H., Robert F. Mueller.** Churchill Livingstone. *Principios de Genética Médica.*, Alhambra Longman, S.A. 1992.
- Eriksson B., Fraccaro M., Hulten M.:** Unusual chromosomal mosaic (46,XX/46,XX,Cp+) in a girl with multiple malformations. *Ann. Genet. (Paris)* 11,6-10 (1968).
- Escobar JI, Sanchez O, Yunis JJ.** Trisomy for the distal segment of chromosome 13. A new syndrome. *Am J Dis. Child* 128,217-220 (1974).
- Faed M., Robertson J., Brown S.:** Pure partial trisomy for the long arm of chromosome 9. *J.Med.Genet.*13,239-242(1976).
- Falk R,E. Carrell R.E., Valente M.:** Partial trisomy of chromosome 11: a case report. *Am.J.Ment.Defic.* 77,383-388(1973).
- Falk RE.:** Partial trisomy of chromosome 11: a case report.*Am J.Ment.Defic* 1977; 77:383-388.
- Farré M. T.:** Crecimiento fetal y aneuploidía en el primer trimestre. *Progresos en diagnóstico prenatal*.Vol.8. N1 7. Oct.1996.
- Felding I., Kristofferson U.:** A child with double trisomy: 48,XYY,+18. *Hereditas* 95,169-171(1981).
- Feldman G.M., Baumer J.G., Sparkes R.S.:** The dup(17p) syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 11,299-304(1982).
- Ferguson-Smith MA, Yates JR.:** Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52 965 amniocenteses. *Prenat Diagn* 1984 (4): 5-44.
- Ferrari M, Rajnoldi AC, Crema A, Pietri S, Travi M, Brambati B.:** Prenatal diagnosis of Thalassaemia and fetal red cell microcytosis. *Prenat Diagn* 1982; 2 (2):143-5.
- Fitch N.:** Partial trisomy 6.*Clin.Genet.*14,181-184(1978).

- Fineman** R.M., Hecht F., Ablow R.C.: Chromosoma 3 duplication q/deletion p syndrome. *Pediatrics* 61,611-618(1978).
- Fineman** R.M., Ablow R.C., Breg W.R.: Complete and partial trisomy of different segments of chromosome 8: case reports and review. *Clin.Genet.* 16,390-398(1979).
- Fineman** R.M., Buyse M., Morgan M.: Variable phenotype associated with duplication of different regions of 2p. *Am.J.Med.Genet.* 15,451-456(1983).
- Ford** CE, Hamerton JL (1956): The chromosome of man. *Nature* 178:1020-1023.
- Ford** CE, Miller OJ, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH (1959): A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *The Lancet* 1: 711-713.
- Ford** EH, Woolham DH.: Significance of variation in satellite incidence in normal human mitotic chromosomes. *Lancet* 1967 (2):26-7.
- Fracarro**, M., Kaijser, K., and Lindsten, J.: A child with 49 chromosomes. *Lancet*, 2:899,1960.
- Fracarro** M., Taylor A.I., Bodian M.: A human intersex ("true hermaphrodite" with XX/XXY/XXYYY sex chromosomes. *Cytogenetics* 1,104-112(1962).
- Francke** U.: Quinacrine mustard fluorescence of human chromosomes: Characterization of unusual translocations. *Am.J.Hum.Genet.* 24,189-213 (1972).
- Francke** U., Jones K.L.: The 2p partial trisomy syndrome. Duplication of region 2p23->2pter in two members of a t(2;7) translocation kindred. *Am.J.Dis.Child.* 130,1244-1249(1976).
- Franche**, V.: Partial duplication 20p. In Yunis, J.J.(ed.): *New chromosomal syndromes*. New York, Academic Press, 1977.
- Fredga** K.: Identification by autoradiography of the chromosomes involved in a familial 15/18 translocation. *Hereditas* 60, 129-148 (1968).
- Freshney** RI (1987): *Culture of Animal Cells. A manual of basic technique*. Alan R Liss Inc., New York, EEUU. Segunda edición.
- Fried** K., Bar-Yochai A., Rosenblatt M.: Partial 18 trisomy (with 47 chromosomes) resulting from a familial maternal translocation. *J.Med.Genet.* 15,76-78(1978).
- Fryman** M., Shabtai F., Halbrecht I.: Normal Psychomotor development in a child with mosaic trisomy and pericentric inversion of chromosome 9. *J.Med.Genet.* 18,390-392(1981).
- Fryns** J.P., Verresen H., van den Berghe H.: Partial trisomy 8: trisomy of the distal part of the long arm of chromosome N1 8+(8q2) in a severely retarded and malformed girl. *Hum.Genet.* 24,241-246(1974).
- Fryns** J.P., Cassiman J.J., van den Berghe H.: Tertiary partial 14 trisomy 47,XX,+14q-. *Hum.Genet.*24,71-77(1974).
- Fryns** J.P., van Eygen M., Taghe W.: Partial trisomy 14q due to familial t(14q;11q+) translocation. *Hum.Genet.* 37,105-110 (1977).
- Fryns** J.P., de Waele P., van den Berghe H.: Mosaic partial trisomy 7q:46,XX/46,XX,der(18),t(7;18)(q21;q22). *Ann.Genet.(Paris)* 21,106-108(1978).
- Fryns** J.P., Smeets E., Eggermont E.: Partial trisomy 9q- in a polymalformed newborn infant. *Karyotype* 47,XX,+del(9)(q33). *Acta Paediatr.Belg.* 31,237-240(1978).

- Fryns J.P.**, van der Hauwaert L., Dumoulin M.: New chromosomal syndromes. II. Partial distal 18qter trisomy syndrome. *Acta Paediatr.Belg.*32,217-219(1979).
- Fryns J.P.**, Van den Berghe H.: Partial duplication of the long arm of chromosome 4. *Ann.Genet.(Paris)* 23, 52-53(1980).
- Fryns JP**, Kleczkowska A, Kubién E, Van den Berghe H (1984): Cytogenetic findings in moderate and severe mental retardation. A study of an institutionalized population of 1,991 patients. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 31:1-23.
- Fujita H.**, Sakamoto Y., Hamamoto Y.: An extra idic(15p)(q11) chromosome in Prader-Willi syndrome. *Hum.Genet.*55,409-411(1980).
- Fujimoto A.**, Towner J.W., Ebbin A.J.: Inherited partial duplication of chromosome N15. *J.Med.Genet.* 11,287-291(1974).
- Fujimoto A.**, Wilson M.G., Towner J.W.: Duplication of the segment q12.2->qter of chromosome 22 due to paternal inversion 22(q13q12.2). *Hum.Genet.*63,82-84(1983).
- Fukuhara K.**, Fukuhara K., Mino M.: Partial 18 trisomy syndrome resulting from paternal &/18 reciprocal translocation. *Jinrui Idengaku Zasshi* 24,13-20(1979).
- Funderburk S.J.**, Landau J.W.: Acne in retarded boy with autosomal chromosomal abnormality. *Arch.Dermatol.* 112,859-861(1976).
- Funderburk S.J.**, Barret C.T., Klisak I.: Report of a trisomy 8p infant with carrier father. *Ann.Genet.(Paris)* 21,219-222 (1978).
- Gallien J.U.**, Neu R.L., Wynn R.J.: An infant with duplication of 17q21->17qter. *Am.J.Med.Genet.* 8,111-115(1981).
- Garau A.**, Crisponi G., Peretti D.: Trisomy 16q21->qter. *Hum.Genet.* 53,165-167(1980).
- Gardner RJM**, Nelson MM (1986): An association of malformations arising from a defect in the "axial mesoderm" developmental field. *Am J Med Genet, Suppl* 2:37-44.
- Garson O.M.**, Baikie A.G., Ferguson J.: Double autosomal trisomy and mosaicism for three cell line in man. Coexisting trisomy 13.15, trisomy 17-18, and a minority cell line trisomic for a chromosome of both groups. *J.Med.Genet.* 6,209-215(1969).
- Gigliani F.**, Gabellini P., Marcucci L.: Peculiar mosaicism 47,XYY/48,XYYY/49XYYYY in man. *J.Genet. Hum.* 28, 47-51(1980).
- Gilgenkrantz S.**, Mauuary G., Sabori M.: Constitution chromosomique XXYY reconnue dans la premiere anne de la vie. *Nouv. Presse Med.* 5,125-128(1976).
- Gilgenkrantz S.**, Bugnon C., Bresson J.L.: Maternal translocation (5;10) identified only after amniocentesis in a second pregnancy with 10q+ fetus (partial trisomy 5q). *Clin.Genet.* 17,68(1979).
- Gilgenkrantz S.**, Dulucp P., Bresson J.L.: Partial proximal trisomy of the long arm of chromosome 5(q13->q22) resulting from maternal insertion der ins(10;5). *J.Med.Genet.* 18,465-469(1981).
- Giorgi P.L.**, Tarantino E., Formica A.: Partial trisomy 8q resulting from maternal translocation t(2;8)(q373;q23). *Acta Genet. Med.Gemellol.* 27,75-79(1978).
- Giuliana S.S.**, Sun Li, Chang S., Cheung SW.: Chromosome Analysis in Spontaneous pregnancy loss: Use of Placental Mesodermal Core Cell Cultires. *Am. J. Med. Genetics.* 42: 785-788 (1992).
- Golbus MS**, Bachman R, Wiltes S. Tetraploidy in a liveborn infant. *J Med Genet* 13, 329-332(1976).

- Gray** JE, Dartnall JA, Macnamara BGP. A family showing transmisión of a translocation between a 6-12 chromosome and a 21-22 chromosome. *J Med Genet* 3, 62-65 (1966).
- Gregoire** M.J., Boué J., Junien C.: Duplication 15q22->15qter and its phenotypic expression. *Hum.Genet.* 59,429-433(1981).
- Gripenberg** U, Hongell K, Knuutila S, Kahkonen M, Leisti J (1980): A chromosome survey of 1062 mentally retarded patients. Evaluation of a long-term study at the Rinnekoti Institution, Finland. *Hereditas* 92:223-228.
- Gustavson** KH, Finley SC, Finley WH. A 4-5/21-22 chromosomal translocation associated with multiple congenital anomalies. *Acta Pediatr. Scand.* 53, 172-181 (1964).
- Guanti**, G.: The etiology of the cat eye syndrome reconsidered. *J.Med.Genet.*, 18: 108. 1981.
- Hahnemann** N. 1974: Early prenatal diagnosis; a study of biopsy techniques and cell culturing from extraembryonic membranes. *Clin Genet* 6(4):294-306.
- Hamerton** JL, Canning N, Ray M, Smith S.: A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet* 1975; 8(4):223-43.
- Hansen** A., Brask B.H., Nielsen J.: A case report of an autistic girl with an extra bisatellited marker chromosome. *J.Autism Childhood Schizophrenia* 7,263-267(1977).
- Hansteen** IL, Varslot K, Steen-Johnsen J, Langard S.: Cytogenetic screening of a new-born population. *Clin Genet* 1982; 21(5):309-14.
- Harrod** M.J.E., Byrne J.B., Dev V.G.: Duplication 12q mosaicism in two unrelated patients with a similar syndrome. *Am.J.Med.Genet.* 7,123-239(1980).
- Haslam** R.H.A., Broske S.P., Moore C.M.: Trisomy 9 mosaicism with multiple congenital anomalies. *J.Med.Genet.* 10,180-184(1973).
- Hassold** TJ, Chiu D, Yamane JA (1984). Parental origin of autosomal trisomies. *Ann. Hum. Genet.* 48: 129-144.
- Hassold** TJ (1985): The origin of aneuploidy in humans. Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A (eds): "Aneuploidy: Etiology and mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, pp103-115.
- Hassold** Terry, Merrill M, Adkins K, Sallie F, Sherman S. : Recombination and maternal age-dependent nondisjunction: Molecular studies of Trisomy 16. *Am. J. Hum: Genet.*: 57: 867-874, 1995.
- Hemming** L., Brown R.: Partial trisomy 12q associated with a familial translocation. *Clin.Genet.*16,25-28(1979).
- Herva** R., von Wendt L.: De novo trisomy 4pter->q21. *Hum.Genet.* 41,225-230(1978).
- Hetch**. F (1987): Human aneuploidy: Trisomic births are nonradom events. En: Vig BK, Sandberg AA (eds): "Aneuploidy. Part A: Incidence and Etiology". Alan R. Liss, New York, EEUU, pp 233-235.
- Hirschhorn** K., Lucas M., Wallace I.: Precise identification of various chromosome abnormalities. *Ann.Hum.Genet.* 36,375-379(1973).
- Hobolth** N., Jacobsen P., Mikkelsen M.: Partial trisomy 12 in a mentally retarded boy and translocation (12;21) in his mother. *J.Med.Genet.* 11,299-303(1974).
- Hook** EB, Hamerton JL (1977): The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies—differences between studies- results by sex and by severity of phenotypic

- involvement. Hook EB, Porter IH (eds) "Population cytogenetics: Studies in Humans". Academic Press, New York, EEUU, pp63-79.
- Hook**, (1983). Chromosome Abnormalities and spontaneous fetal Death following Amniocentesis : Further data and associations with Maternal Age. Am. J. Hum. Genet. 35: 110-116.
- Hook**, (1984). Inherited Structural cytogenetic abnormalities detected incidentally in fetuses diagnosed prenatally. Am. J. Hum. Genet. 36:422-443.
- Hook y Cross** (1987). Extra Structurally Abnormal Chromosomes (ESAC) Detected at amniocentesis: Frequency in approximately 75.000 prenatal cytogenetic diagnoses and associations with maternal and paternal age. Am J Hum Genet 40:83-101.
- Howard-Peebles** PN, Goldsmith JP, Duplication of the region 1q31-2qter in a family with 2/9 translocation. Hum Hered. 30,84-88 (1980).
- Howard-Peebles** P.N., Goldsmith J.P.: Duplication of the region 2q31->2qter in a family with 2/9 translocation. Hum.Hered. 30,84-88(1980).
- Hulten** M, Saadallah N, Wallace BM, Cockburn DJ (1985; Basic life Sci 36: 75-90.
- Inger-Lise** Hansteen: Cytogenetic screening of a new-born population. Clinical Genetics 1982: 21:309-314.
- ISCN** (1985): An international System for Human Cytogenetic Nomenclature. Report of standing committee on human cytogenetic nomenclature. Karger, Basel, Suiza.
- ISCN** (1995): An international System for Human Cytogenetic Nomenclature. Report of standing committee on human cytogenetic nomenclature. Karger, Basel, Suiza.
- Issa** M., Potter A.M., Blank C.E.: Multiple congenital defects associated with trisomy for the long arm of N1 4. J.Med.Genet. 13,326-329(1976).
- Jackson** L.G., Bozarth B., Aronson M.M.: A (4;7) translocation, 46 chromosomes. Cytogenet.Cell Genet. 19,50(1977).
- Jacobs**, P. and Keay, A.J. (1959). Somatic chromosomes in a child with Bonnevie-Ullrich syndrome. Lancet, 2,732.
- Jacobs** PA, Strong JA (1959): A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature 183:302-303.
- Jacobs** PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J (1974): A cytogenetic survey of 11.680 newborn infants. Ann Hum Genet 37:359-376.
- Jacobs** PA, Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, Matsuyama A, Wilson C, Yamne JA, Jacobs PA. (1980): A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions.
- Jacobsen** P.,Mikkelsen M.: Chromosome 18 abnormalities in a family with a translocation t(18p-,21p+). J.Ment.Defic.Res. 12,144-157(1968).
- Jacobsen**, Mikkelsen M., Rosleff F.: The trisomy 8 syndrome: report of two further cases.Ann.Genet.(Paris) 17,87-94(1974).
- Jalbert** P., Jalbert H., Sele B.: Partial trisomy for the long arm of chromosome n1 5 due to insertion and further "aneusomie de recombinaison". J.Med.Genet.12,418-423(1975).
- Jenkins** M.B., Kriel R., Boyd L.: Trisomy 14 mosaicism in a translocation 14q15q carrier: probable dissociation and isochromosome formation. J.Med.Genet. 18,68-71(1981).

- Jones L. A., Jordan D.K., Taysi K.:** Partial duplication of the long arm of chromosome 5: a case due to balanced paternal translocation and a review of the literature. *Hum.Genet.* 51,37-42 (1979).
- Jotterand-Bellomo M.:** Trisomie 22. *Arch.Genet.(Zur)* 49/50,134-166(1977/1978).
- Journel H, et al:** Trisomy 11p15 and Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Ann Genet* 1985; 28:97-101.
- Juberg y Monrey, (1983).** Origin of nondisjunction in trisomy 21 syndrome: all studies compiled, parental age analysis, and international comparisons. *Am J Med Genet* 16(1):111-6.
- Juberg RC, Gilbert EF, Salisbury RS.:** Trisomy C in an infant with polycystic kidneys and other malformations. *J Pediatr.* 76, 598-603 (1970).
- Kajii T, Ferrier A, Niikawa N.,** Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 55, 87-98 (1980).
- Kalter JG, Warkany J (1983):** Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention (first of two parts). *New Engl. J. Med.* 308: 424-431.
- Kalousek DK, Barret Ij, McGillivray BC.:** Placental mosaicism and intrauterine survival of trisomías 13 and 18. *Am J Hum Genet* 44(3):338-43 (1989).
- Karsh R.B., Knapp R.F., Nora J.J. :** Congenital heart disease in 49,XXXXY syndrome. *Pediatrics* 56,462-464(1975).
- Kaye C.I., Booth C.W., Meeker D.:** Cleft palate and multiple anomalies in one of two siblings with partial 13 trisomy. *Cleft Palate J.* 14,244-248(1977).
- Kesaree, N., and Wooley, P.V.:** A pgenotypic female with 49 chromosomes, presumably XXXXX. A case report. *J. Pediatr.,* 63: 1099,1963.
- Kessel E., Pfeiffer R.A.:** Tandem duplication (5q13->22) in a mentally deficient girl. *Hum.Genet.*52,217-220(1979).
- Kleinbaum DG, Morgenstern H, Kupper LL.:** Department of epidemiology and public health, School of Medicine, Yale University, New Haven, CT. *Int J Epidemiol.* 1980 Mar (1):97-104.
- Kline J, Stein Z (1985):** Environmental causes of aneuploidy: Why so elusive?. Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A:"Aneuploidy. Etiology and mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, pp 149-164.
- Knight SJL,Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, Homfray T, Winter RM, Bolton P, Flint J.** Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet* 1999;354:1676-81.
- Kohn G., Mayall B.M., Miller M.E.:** Tetraploid-diploid mosaicism in a surviving infant. *Pediatr. Res.* 1,461-469(1967).
- Kullander S, Sandahl B.:** Fetal chromosome analysis after transcervical placental biopsies during early pregnancy. (1973) *Acta Obstet Gynecol Scand.* 52(4)355-9.
- Kuleshov NP (1976):** Chromosome anomalies of infants dying during the perinatal period and premature newborn. *Hum Genet* 31:151-160.
- Kuznetzova, T. A. Baranov, N. Schwed, T. Ivaschenko, P Malet, M Giollant, G A Savitsky, V. Baranov.** Citogenetic and molecular findings in patients with Turner's Syndrome stigmata. *J. Med. Gnet.* 32: 962-967. 1995.
- Lange M., Alfi O.S.:** Trisomy 19q. *Ann.Genet.(Paris)* 19,17-21(1976).

- Larson** L.M., Wasdahl W.A., Jalal S.M.: Partial trisomy 7p associated with familial 7p;22q translocation. *J.Med.Genet.*14,258-261(1977).
- Latta** E., Hoo J.J.: Trisomy of the short arm of chromosome 17. *Hum.Genet.* 23,213-217(1974).
- Laurent** C., Biemont M.C., Midenet M.: Diagnostic chromosomique d'un Dp+ par l'association de plusieurs techniques de marquage. *Lyon Med.* 232,609-615(1974).
- Laurent** C., Biemont M.C., Guibaud P.: Sept cas de trisomie 2q34->2qter par transmission familiale d'une translocation t(2;8)(q34;p23). *Ann.Genet.(Paris)* 21,13-18(1978).
- Lauritsen**, J.G.: Genetic aspects of spontaneous abortion. University of Aarhus: Laegeforeninges. 1977.
- Lazjuk** G.I., Lurie I.W., Usova Y.I.: Trisomy 8p due to 3:1 segregation of the balanced translocation t(8;15)mat. *Hum.Genet.* 46,335-339(1979).
- Leary** P.M., Webb P.M., Melzer C.W.: Down's syndrome with additional XYY aneuploidy. *Clin.Genet.* 8,55-58(1975).
- Lecluse-van der Bilt** F.A., Hagemeyer A., Smith E.M.E.: An infant with an XXXYY Karyotype. *Clin.Genet.*5,263-270(1974).
- Leichtam** LG, Werner A, Bass WT, Smith D, Brothman AR (1991): Apparent Opitz BBBG syndrome with a partial duplication of 5p. *Am J Med Genet* 40: 173-176.
- Lejeune** J, Gautier M, Turpin R (1959): Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Acad Sci (Paris)* 248/ 11: 1721-1722.
- Lejeune** J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Roeswillwald M, Seringe P, Turpin R (1963): Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. *C R Acad Sci (Paris)*: 257: 3098-3102.
- Lejeune** J., Lafourcade J., Berger R.: Maladie du cri du chat et sa reciproque. *Ann.Genet.(Paris)* 8,11-15(1965).
- LeMarec** B., Picard F., Grall J.Y.: La descendance des sujets 47,XYY. A propos d'une famille. *J.Gynecol.Obstet.Biol.Repro.(Paris)* 6,749-762 (1977).
- Leonard** M.F., Schowalter J.E., Landy G.: Chromosomal abnormalities in the New Haven newborn study: a prospective study of development of children with sex chromosome anomalies. *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XV,1,115-159(1979).
- Leschot** N.J., de Nef J.J., Geraedts P.M.: Five familial cases with a trisomy 16p syndrome due to translocation. *Clin.Genet.*16,205-214(1979).
- Lewandowski** R.C., Yunis J.J., Lehrke R.: Trisomy for the distal half of the short arm of chromosome 9. A variant of the trisomy 9p syndrome. *Am.J.Dis.Child.* 130,663-667(1976).
- Linn** CC, Gedeon MM, Griffith P, Smink WK, Newton DR, Wilkie L, Sewell LM.: Chromosome analysis on 930 consecutive newborn children using quinacrine fluorescent banding technique. *Hum Genet* 1976; 12;31(3):315-28.
- Lindenbaum** R.M., Bobrow M.: Rediprocal translocation in man. 3:1 meiotic disjunction resulting in 47- or 45- chromosome offspring. *J.Med.Genet.* 12,29-43(1975).
- Lo Curto** F., Maraschio P., Milanesi P.: The syndrome of partial trisomy 14q. *Eur.J.Pediatr.* 123,237-241(1976).
- Lopez** Pajares I., Delicado A., Cobos P.V.: Partial trisomy 14q. *Hum.Genet.* 46,243-247(1979).

- Lorda-Sánchez I.**, Villa A: Citogenética y Genética Molecular: 15 años de actividad del laboratorio de Genética del ECEMC.
- Lorda-Sánchez I.**, Urioste M., Villa A., Carrascosa M., Vázquez M., Martínez A., Martínez-Frías ML.: Proximal partial 5p trisomy resulting from a maternal (19;5) insertion. *Am.J.Med.Genet.* 68:476-480 (1997).
- Lorda-Sánchez I.**, Villa A., Urioste M., Bernal E., Jaso E., García A., Martínez-Frías ML.: Tetrasomy 5p mosaicism due to an extra i(5p) in a severely affected girl. *Am.J.Med.Genet.* 68:481-484 (1997).
- Lubinsky M:** A case report of Teschler-Nicola/Killiam syndrome. *J Clin Dysmorphol.* 1983 Fall;1 (3):25-7.
- Mcfadden DE** and Kalousek DK. Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy: correlation with parental origin of the extra haploid set. *Am J Med Genet* 38:535-538 (1991).
- Machin G.A.** and Crolla J.A. Chromosome Constitution of 500 Infants Dying during the Perinatal Period. *Humangenetik* 23, 183-198 (1974).
- Magnelli N.C.:** Cytogenetic of 50 Patients with mental retardation and multiple congenital anomalies and 50 normal subjects. *Clin.Genet.* 9,169-182(1976).
- Mantagos S.**, McReynolds J.W., Seashore M.R.: Complete trisomy 9 in two liveborn infants. *J.Med.Genet.*18,377-382(1981).
- María A. Mori**, Juan L. Gomar, Aranzazu Diaz de Bustamante, Abraham Ananias, Ismael Pinel, and Maria L. Martínez-Frías.: Partial duplication 16p resulting from 3:1 segregation of a maternal reciprocal translocation. *Am. J. Med. Genet* 26:203-206 (1987).
- Martin N.C.**, Steinberg B.G.: The dup(3)(p25->pter) syndrome: a case with holoprosencephaly. *Am.J.Med.Genet.* 14,767-772(1983).
- Martin RH** (1985): Chromosomal abnormalities in human sperm. Dellarco VL, Voytek P, Hollaender A (eds): "Aneuploidy: Etiology and mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, 91-102.
- Martínez-Frías ML**, (ed)(1987): Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC): Manual Operacional. Universidad Complutense, Facultad de Medicina, Madrid, España.
- Martínez-Frías ML**, Herranz I, Salvador J, Prieto L, Ramos MA, Rodríguez-Pinilla E, Cordero JF, (1988): Prevalence of dominant mutations in Spain: Effects of changes in maternal age distribution. *Am J Med Genet* 31:845-852.
- Martínez-Frías ML** (1989): Letter to the Editor: Association of holoprosencephaly and Down syndrome. *Am J Med Genet* 32:435.
- Martínez-Frías ML**, Prieto L (1990): Single umbilical artery. Does it have the same significance in children with and without birth defects?. *Proc Greenwood Genet Center* 9:119.
- Martínez-Frías ML**, Frías JL, Salvador J (1990a): Clinical/epidemiological analysis of malformations. *Am J Med Genet* 35:121-125.
- Martínez-Frías ML**, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez, Gayá Moreno F (1990b): Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles de peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 33/1:12-15.

- Martínez-Frías ML**, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F (1991): Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet* 41:192-195.
- Martínez- Frías ML**, Urioste M (1992): Children with birth defects by cause in the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations. 19th Annual Meeting of ICBDMS, Atlanta, USA.
- Martínez-Frías ML**, Urioste M (1994): Segmentation anomalies of the spine and ribs: A developmental field defect. Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet* 49:36-44.
- Martínez-Frías ML** (1994): Developmental field defects and associations: epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 49:45-51.
- Martínez-Frías ML** (1995): Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 56: 374-381.
- Martínez-Frías ML**, Frías JL, Opitz JM (1998): Errors of morphogenesis and developmental field theory. *Am J Med Genet* 76:291-296.
- Martínez-Frías ML**, Bermejo E, Frías JL (1999): Analysis of deformations in 26,810 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 84:365-368.
- Martínez-Frías ML**, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E (2000): Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Prog Obstet Ginecol* 43:403-409.
- Martínez-Frías ML**, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L (2001): Periconcepcional exposure to contraceptive pills and risk for Down syndrome. *Journal of Perinatology* 21:288-292.
- Martínez-Frías ML**, García Mazario MJ, Feito Caldas C, Conejero Gallejo MP, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E (2001): High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. *Am J Med Genet* 98:201-203.
- Mascarello JT**, Hubbard V (1991): Routine use of methods for improved G-band resolution in a population of patients with malformations and developmental delay. *Am. J. Med. Genet.* 38: 37-42.
- Matsui S-I**, Sasaki M (1973): Differential staining of nucleolus organisers in mammalian chromosomes. *Nature* 246:148-150.
- Mattei M.G.**, Mattei J.F., Bernard R.: Partial trisomy 4 resulting from a complex maternal rearrangement of chromosomes 2,4 and 18 with interstitial translocation. *Hum.Genet.* 51,55-61(1979).
- Mayer U.**, Schwanitz G., Grosse K.P.: Trisomie partelle 2p par translocation familiale 2/6. Observation cytogénétique et clinique avec prise en consideration particulière des alterations ophthalmologiques. *AnnGenet.(Paris)* 21,172-176(1978).
- McDermott A.**, Cross M.: A case of complete trisomy 14, within involvement of 13/14 translocation: *Clin.Genet.* 17,77(1980).
- Mc. Fadden** and D.K. Kalousek. Two different phenotypes of fetuses with chromosomal triploidy.
- Mc. Kay** RDG (1973): The mechanism of G and C banding in mammalian metaphase chromosomes. *Chromosoma* 44:1-14.

- Meck** JM, Christian SL, Paulvson KJ, Siques MJ, Lewis K, Garnica A, Seydel FD, Ledbetter DH. An unusual case of trisomy 16 mosaicism due to paternal nondisjunction. *Amstrack* 674. *Am. J. Hum. G.* 57: 4. 1995.
- Meinecke** P., Koske-Westphal T.: Partielle Trisomie 18(Trisomie 18p) als Folge einer familiären balancierten Translokation t(14;18). *Klin.Paediatr.*193,433-438(1981).
- Metaxotou** C., Tsenghi I., Bitzos M.: Trisomy 3 mosaicism in a live-born infant. *Clin.Genet.*19,37-40(1981).
- Mikeelsen** M., Dahl G.: Unbalanced X/autosomal translocation with inactivation of the normal X chromosome. *Cytogenet. Cell Genet.* 12,357-366(1973).
- Miny** P., Koopers B., Dworniczack B., Bogdanova N. Holzgreve W., Tercanli S., Basaran S., Rehder H., Exeler R., Horst J.: Parental origin of the extra haploid chromosome set in triploidies diagnosed prenatally. *Am J Med Genet* 57: 102_106 (1995).
- Misawa** S, Horiike S, Taniwaki M, Abe T, Takino T (1986): Prefixation treatment with ethidium bromide for high resolution banding analysis of chromosomes from cultured human bone marrow cells. *Cancer Genet Cytogenet* 22: 319-329.
- Moedjono** S.J., Sparkes R.S.: Partial trisomy of 13(pter->q12) due to 47;XY,+der(13), t(13;22)(q12;q13) mat. *Hum.Genet.*50,241-246(1979).
- Moedjono** S.J., Crandall B.F., Sparkes R.S.: Tetrasomy 9p: confirmation by enzyme analysis. *J.Med.Genet.*17,227-230(1980).
- Monteleone** M., Monteleone J., Sekhon G.: Partial trisomy 5 with a carrier parent t(5p-;9p+). *Clin.Genet.* 9,437-440(1976).
- Monteleone** P.L., Blair J.D., Graviss E.R.: Denovo partial 2p duplication with postmortem description. *Am.J.Med.Genet.*10,55-64(1981).
- Moore** C.M., Pfeiffer R.A., Craig-Holmes A.P.: Partial trisomy 7p in two families resulting from different balanced translocations. *Clin.Genet.*21,112-121(1982).
- Moorhead** PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Huford DA (1960): Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res* 20: 613-616.
- Moreno-Fuenmayor** H., Meilinger K.L., Rucknagel D.L.: Duplication 8p syndrome: Studies in a family with a reciprocal translocation between chromosomes 8 and 12. *Am.J.Med.Genet.* 7,361-368 (1980).
- Morton** N.E.: Chromosome Anomalies as predictors of recurrence risk for spontaneous abortion. *Am. J. Med. Gen.* 28:353-360 (1987).
- Muner** R.S., Rennert O.M.: Partial trisomy 8q. *Pediatr.Res.* 15,566(1981).
- Murken** J.D., Bauchinger M., Palitzsch D.: Trisomie D 2 bei einem 2 1/2 jährigen Mädchen. *Hum. Genet.* 10, 254-268 (1970).
- Nakagome** Y., Iinuma K., Matsui I.: Trisomy 10 with mosaicism. A clinical and cytogenetic entity. *Jinrui Idengaku Zasshi* 18,216-219(1973).
- Nakajima** H., Hasimoto T., Takeya S.: 4p trisomy. *Jinrui Idengaku Zasshi* 22,156-157(1977).
- Neu** R.L., Voorhess M.L., Gardner L.I.: A case of 47,XX,(21q-)+ with some stigmata of Down's syndrome and a IQ of 77. *J.Med.Genet.* (,528-529(1971).

- Newton** M.S., Cunningham C., Jacobs P.A.: Chromosome survey of a hospital for the mentally subnormal. Part 2: Autosomal abnormalities. *Clin.Genet.* 3,226-248(1972).
- Niemann-Seyde** SC, Rehder H, Zoll B. A case of full triploidy (69,XXX) of parental origin with unusually long survival time. *Clin Genet* 1993;43(2) 79-82.
- Nielsen** J., Sillesen, I.: Incidence of chromosomes aberration among 11,148 newborn children. *Hum. Genet.* 30, 1-12 (1975).
- Nielsen** P, Rasmussen F.: Relationships between molecular structure and excretion of drugs. *Life Sci* 1975. 17(10):1495-512.
- Nielsen** J., Rasmussen K., Sillesen I.: A boy with 47,X,del(X)(p11->q13::q21->q24),del Y(q11). *Hum. Genet.* 31,227-230(1976).
- Nielsen** J., Homma A., Holm V.: Inversion 19 and isochromosome short arm 17 or 18. *Hum.Genet.* 37, 347-350(1977).
- Nielsen** J.: Large Y chromosome (Yq+) and increased risk of abortion. *Clin. Genet.* 13, 415-416(1978).
- Nielsen** J., Vetner M., Holm V.: Klinefelter's syndrome and trisomy 18 in a newborn boy. *Clin.Genet.* 13,259-264(1978).
- Nielsen** J., Sillesen I., Sorensen A.M.: Follow-up until age 4 to 8 of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities, compared with sibs and controls. *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XV,1,15-73 (1979).
- Nielsen** J y Wohler: Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13 year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum. Genet.* (1991) 87: 81-83.
- Niermeijer** M.F., Sachs e.S., Jahodova M.: Prenatal diagnosis of genetic disorders. *J.Med.Genet.* 13,182-194(1976).
- Niss** R., Passarge E.: Trisomy 8 restricted to cultured fibroblasts. *J.Med.Genet.* 13,229-232(1976).
- Noel** B., Quack B., Rethoré M.O.: Partial deletions and trisomies of chromosome 13; mapping of bands associated with particular malformations. *Clin.Genet.* 9,593-602(1976).
- Opitz** Jm, Gilbert Ef (1982): Editorial comment: CNS anomalies and the midline as a developmental field. *Am J Med Genet* 12:443-445.
- Opitz** JM (1983): Blastogenesis and the "Primary Field" in human development. *Birth Defects Orig Art Ser.*
- Opitz** JM, Reynolds JF, Spano LM eds. (1986): *The developmental Field Concept.* Alan R Liss Inc., New York, EEUU.
- Opitz** JM (1993): Blastogenesis and primary field " in human development. *BD:OAS vol XXIX.* New York: Alan R.Liss, Inc., for the National Foundation March of Dimes. p 3-37.
- Orye** E., Verhaaren H., van Egmond H.: A new case of the trisomy 9p syndrome. *Clin.Genet.* 7,134-143(1975).
- Osztovics** M., Kiss P.: Familial translocation, t(2;5)(p23;q31). *Clin.Genet.* 8,112-116(1975).
- Owen** L., Martin B., Blank C.E.: Multiple congenital defects associated with trisomy for the short arm of chromosome 4. *J.Med.Genet.* 11,291-295(1974).
- Pallister** P.D., Meisner L.F., Elejalde B.R.: The Pallister mosaic syndrome. *Birth Defects Orig.Art.Ser.*XIII,3B,103-110(1977).

- Pagano L.**, Fioretti G., Vetrella M.: Hereditary 3;6 translocation: three cases of multiple malformations with partial trisomy 6p21->pter. *Ann.Genet.(Paris)* 23,173-175(1980).
- Pagon R.A.**, Hall J.G., Davenport S.L.H.: Abnormal skin fibroblast cytogenetics in four dysmorphic patients with normal lymphocyte chromosomes. *Am.J.Hum.Genet.*31, 54-51(1979).
- Pagon RA**, Graham JM, Zonana J, Yong S (1981): Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE associatio. *J Pediatr* 99:23-227.
- Pan SF**, Fatora SR, Haas JE.: Trisomy of chromosome 20. *Clin Genet* 9,449-453 (1975).
- Pan S.F.**, Fatora S.R., Sorg R.: Meiotic consequences of an intrachromosomal insertion of chromosome nº 1:a family pedigree. *Clin. Genet.*12, 303-313 (1977).
- Palmer C.G.**, Poland C., Reed T.: Partial trisomy 11,46,XX,-3,-20,+der20,t(3;11;20), resulting from a complex maternal rearrangement of chromosomes 3,11,20. *Hum.Genet.* 31,219-225(1976).
- Palmer C. G.**, Christian J.C., Merrit A.D.: Partial trisomy 1 due to a "shift" and probable location of the Duffy (fy) locus. *Am. J. Hum. Genet.* 29, 371-377 (1977).
- Palutke W.**, Chen H., Woolley P.: An extra small metacentric chromosome identified as a deleted chromosome N1 17. *Clin.Genet.* 9,454-458(1976).
- Palutke W.**, Tyrkus M., Gohle N.: Intra-segmental duplication resulting in partial trisomy 11p:case report and cytogenetic documentation. *Am.J.Hum.Genet.* 32,83A(1980).
- Pan S.F.**, Fatora S.R., Haas J.E.: Trisomy of chromosome 20. *Clin.Genet.* 9,449-453(1975).
- Parloir C.**, Fryns J.P., Van den Berghe H.: partial trisomy of the short arm of chromosome 3(3p25->3pter). A distinct clinical entity. *Hum.Genet.*47,239-244(1979).
- Patau K**, Smith DW, Therman E, Inliorn SL, Wagner HP (1960): Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *The lancet* 1: 790-793.
- Patil S.R.**, Bosch E.P., Hanson J.W.: First report of mosaic trisomy 12 in a liveborn individual. *Am.J.Med.Genet.* 14,453-460(1983).
- Pawlowski**, I.H.: Frequency of chromosome abnormalities in abortions. *Hum. Genet.* 16,131-136 (1972).
- Pawlowski I.H.**, Gröbe H., Holgreve W.: Trisomy 20q due to maternal t(16;20) translocation. *Clin.Genet.* 15,167-170(1979).
- Penrose**, L.S., Dehanty, J.D.A.: Triploid cells cultures from a macerated foetus. *Lancet* 1961, I, 1261.
- Pettenati M.J.**, M. Wheeler, D.J. Bartlett, I. Subrt, N. Rao, R.L. Kroovand, B.K. Burton, S. Kahler, H.K. Park, P. Cospers, D.R. Kelly, and J.D. Ranells (1991): 45,X/47,XYY Mosaicism: Clinical discrepancy between prenatally and postnatally diagnosed cases. *Am. J. Med. Genet.* 39: 42- 47 (1991).
- Pfeiffer R.A.**, Büttinghaus K., Struck H.: Partial trisomy 14 following a balanced reciprocal translocation t(14q-;21q+). *Hum.Genet.*20,187-189(1973).
- Pfeiffer R.A.**, Kessel E., Rathgen E.: Mosaicism for an additional partial chromosome 8: 46,XX/47,XX+der(9)(p21->qter). *Hum.Genet.* 44,207-212(1978).
- Pinho T.**, Therman E., Uchida I.A.: Partial 11q trisomy syndrome. *Hum.Genet.* 58,129-134(1981).
- Plasencia A.** y col.: Frecuencia de cromosopatías balanceadas en la población detectada a partir de estudios prenatales. *Progresos en diagnóstico prenatal.* Volumen 8. Número 3. Abril 1996.

- Plattner** Rina.: Clinical findings in patients with marker chromosomes identified by fluorescence in situ hybridation. *Human Genetics* (1993) 91: 589-598.
- Ponzia** G., DeMarchi M., Gallone G.: A case of Klinefelter's syndrome with 47,Xi(Xq)Y karyotype. *J. Med.Genet.* 17,152-155(1980).
- Principios de Genética Médica.** Alan E.H. Emery, Robert F. Mueller. Churchill Livingstone. Alhambra Longman, S.A. 1992.
- Qazi** Q., Masakawa A., Madahar C.: Trisomy 10 mosaicism in a female infant. *Pediatr.Res.*10,370(1976).
- Qazi** Q.H., Madahar C., Kanchanapoomi R.: Partial chromosome 4 trisomy. *Clin.Genet.*20, 179-184(1981).
- Qazi** Q.H., Kanachanapoomi R., Cooper R.: Dup(12p) and hypoplastic left heart. *Am.J.Med.Genet.* 9,195-199(1981).
- Ram** S.: Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 357 cases. *Clin. Gen.* 1980;17:305-308.
- Rasmussen** K, Nielsen J, Dahl G.: The prevalence of chromosome abnormalities among mentally retarded persons in a geographically delimited area of Denmark. *Clin Genet* 1982; 22(5):244-55.
- Ratchiffe** SG, Melville MM, Stewart AL, Jacobs PA, Keay AJ (1970): Chromosome studies on 3500 newborn male infants. *The Lancet* I:121-122.
- Ray** M, et al: A case of de novo trisomy 12p syndrome. *Ann Génét* 1985; 28:235-238.
- Renée** y cols. 1991. Distribution of aneuploidy in Human gametes. *Am. J. Med. Genet.* 39: 321-331.
- Rethoré**, M.O.: Sur quatre cas de trisomie pour le bras court du chromosome.9. Individualisation d'une nouvelle entité morbide. *Ann. Génét.*, 13:217,1970.
- Rethoré** M.O., Saraux H., Prieur M.: Syndrome 48,XXY,+21 et retinoblastome. *Arch.Fr.Pediatr.* 29,533-538(1972).
- Rethoré** M.O., Couturier J., Carpentier S.: Trisomie 14 en mosaïque chez une enfant multimalformée. *Ann.Genet.(Paris)* 18,71-74(1975).
- Rethoré** M.O., Aurias A., Couturier J.: Chromosome 8: trisomie complete et trisomies segmentaires. *Ann.Genet.(Paris)* 20,5-11 (1977).
- Rethoré** M.O., Debray P., Guesne M.C.: Sur un cas de trisomie 19 en mosaïque. *Ann.Genet.(Paris)* 24,34-36(1981).
- Riccardi** V.M., Hittner H.M., Francke U.: Partial trisomy and deletion of 13q: study of a family presenting with bilateral retinoblastomas. *Clin.Genet.* 15,332-345(1979).
- Ricci** N., Dallapiccola B., Cotti G.: Translocation 2-D familiale. *Ann.Genet.(Paris)* 11,111-113(1969).
- Ridler** M.A.C., Mckeown J.A.: 11q aneuploidy: partial monosomy and trisomy in the children of a mother with a t(3;11)(p27;q23) translocation. *Hum.genet.*52,101-106(1979).
- Risch** N, Stein Z, Kline J, Warburton D (1986): The relationship between maternal age and chromosome size in autosomal trisomy. *Am J Hum Genet* 39:68-78.
- Rivera** H., Turleau C., de Grouchy J.: Retinoblastoma-del(13q14): Report of two patients, one with a trisomic sib due to maternal insertion. Gene-dosage effect for Esterase D.*Hum.Genet.* 59,211-214(1981).

- Robertson K.P.**, Thurmon T.F., Tracy M.C.: Acrocephalosyndactyly and partial trisomy 6. *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XI,5,267-271(1975).
- Robinson WP**, Wagstaff J, Bernasconi F, Baccichetti C, Artifoni L, Franzoni E, Suslak L, Shih LY, Aviv H, Schinzel AA. Uniparental disomy explains the occurrence of the Angelman or Prader-Willi syndrome in patients with an additional small inv dup (15) chromosome. *J Med Genet* 2002;39(10):775-8.
- Rodríguez Martínez L.**, Jimenez Muñoz-Delgado N., Nieto C., Martínez Carrascal A., López Grondona F., Martínez-Frías M.L.: Duplicación invertida del brazo corto del cromosoma 8. *An. Esp. Pediat.* 2001;55,5, 458-462.
- Rondewald A.**, Zankl M., Gley E.O.: Partial trisomy 5q: Three different phenotypes depending on the different duplicated segments. *Hum.Genet.* 55,191-198(1980).
- Rosenfeld W.A.**, Verma R.S., Jhaveri R.C.: Double trisomy 48,XXX,+18 in a newborn. *Am.J.Med.Genet.* 8,67-71(1981).
- Roslyn R** Angell y cols.: Chromosome variation in perinatal mortality: a survey of 500 cases. *Journal of Med. Genet.* 1984,21, 39-44.
- Rudak E**, Jacobs PA, Yanagimachi 1978. Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoae. *Nature* 274:911-913.
- Rudd N.L.**Lamarche P.H.: Gene deletion and duplication effects on phenotype and gamma globulin levels. *J.Med.Genet.*8,97-106(1971).
- Rutten F.J.**, Scheres J.M.J.C., Hustinx T.W.J.: A presumptive tetrasomy for the short arm of chromosome 9. *Hum.Genet.* 25,163-170(1974).
- Sacrez R**, Clavert J, Willard D. La Triploidy chez l'enfant. *Pediatric* 22, 267-275(1967).
- Salamanca** Gómez F, Cortez R, Sanchez J. A 49,XXXYY male. *Am J Med Genet* 10, 351-355 (1981).
- Salbert BA**, Solomon M, Spence JE, Jackson-Cook C, Brown J, Bodurtha J.*Clin Genet:* 41:143-146 (1992).
- Sanchez O.**, Yunis J.J., Escobar J.I.: Partial trisomy 11 in a child resulting from a complex maternal rearrangement of chromosomes 11,12 and 13. *Hum.Genet.* 22,59-65(1974).
- Sandford Julie**, et als.: "Trisomy 1 in a clinically recognized pregnancy". Brief clinical report. *Am. Journal. Med. Genet.* 68:98 (1997).
- Sanger R.**, Alfi O., Donnell C.: Partial trisomy 1q in three patients. *Am. J. Hum. Genet.* 26,75A(1974).
- Sachs E.S.** MD, PhD. Chromosome Study of 500 Couples with two or more abortions. *Chromosome Study in Recurrent Abortion. Obstetrics and Gynecology.*
- Sachs ES**, van Waveren G. Phenotype of partial trisomy 8(q21-qter) in two unrelated patients with de novo translocation. *J Med Genet* 18, 204-208 (1981).
- Sandberg**, A.A.: XYY human male. *Lancet*, 2:488, 1961.
- Say B.**, Barber N., Bobrow M.: Familial translocation (3p;15p) with partial trisomy for the upper arm of chromosome 3 in two sibs. *J.Pediatr.*88,447-450(1976).
- Say B.**, Carpenter N.J., Giacoia G.: Agenesis of the lung associated with a chromosome abnormality (46,XX,2p+). *J.Med.Genet.*17,477-478(1980).

- Schachenmann G.**, Schmid W., Fraccaro M.: Chromosomes in coloboma and anal atresia. *Lancet* II, 290(1965).
- Schinzel A.**, Schmid W., Mürset G.: Different forms of incomplete trisomy 13. Mosaicism and partial trisomy for the proximal and distal long arm. *Hum.Genet.* 22,287-298 (1974).
- Schinzel A.**, Schmid W., Mürset G.: Different forms of incomplete trisomy 13. Mosaicism and partial trisomy for the proximal and distal long arm. Report of three cases. *Hum.Genet.* 22,287-298 (1974).
- Schinzel A.**, Schmid W., Prader A.: Turner phenotype: mosaicic 45,X/47,XY,+18. *J. Med.Genet.* 11,101-104(1974).
- Schinzel A.**: Partial trisomy 8q in half-sisters with distinct dysmorphic patterns not similar to the trisomy 8 mosaicism syndrome. *Hum.Genet.* 37,17-26(1977).
- Schinzel A.**, Hanson J.W., Pagon R.A.: Trisomy 3(3p23->pter) resulting from maternal translocation, t(3;4)(p23;q35). *Ann.Genet.(Paris)* 21,168-171 (1978).
- Schinzel, A.**: The "Cat eye Syndrome": Dicentric small marker chromosome probably derived from a N1 22 (tetrasomy 22 pter-q11) associated with a characteristic phenotype. Report of 11 patients and delineation of the clinical picture. *Hum. Genet.*,57:148,(1981).
- Schinzel A.**: Particular behavioral symptomatology in patients with rarer autosomal chromosome aberrations. pp.195-210. In: Schmid W., Nielsen J. ed. *Human Behavior and Genetics*. Amsterdam, Elsevier/North Holland (1981).
- Schinzel A.**: Incomplete trisomy 22. III.Mosaic-trisomy 22 and the problem of full trisomy 22.*Hum.Genet.* 56,269-273(1981).
- Schinzel A.**: *Human Cytogenetics Database*. Oxford University Press. (1994).
- Schmid W.**, d'Ápuzzo V., Rossi E.: Trisomy 6q25->6qter in a severely retarded 7 year-old boy with turriccephaly, bow-shaped mouth, hypogenitalism and clubfeet. *Hum.Genet.*46,279-284(1979).
- Schmid W.**: Trisomy for the distal third of the long arm of chromosome 19 in brother and sister. *Hum.Genet.* 46,263-270 (1979).
- Schmickel R.**, Poznanski A., Himebaugh J.: 16q trisomy in a family with a balanced 15/16 translocation. *Birth Defects Orig.Art.Ser.*XI,6,229-236(1975).
- Seguin, E.**(1946). *Traitement Moral Hygiene et Education des Idiots*. (Paris and London)
- Sekhon G.S.**, Taysi K., Rath R.: Partial trisomy for the short arm of chromosome 2 due to familial balanced translocation. *Hum.Genet.*44,99-103(1978).
- Sergovich F.**, Valentine GH, Chen ATL, Kinch RAH, Smout MS, (1969). Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies. *New Engl. J. Med.* 280: 851-855.
- Shaffer LG.** Caution: Telomere Crossing. *Am J Med Genet* 1999; 87:278-280.
- Sijmons RH.**, Leegte B, Van Lingen RA, De Pater JM, Van der Veen AY, Del Canho H, Bos C, Ten Kate LP, Breed ASPM (1993): Tetrasomy 5p mosaicism in a boy with delayed growth, Hypotonia anomalies, minor anomalies, and an additional isochromosome 5p (46,XY/47,XY,+i(5p)). *Am. J Med Genet* 47:559-562.
- Singh DN** (1977): Cytogenetic study of individuals suspected of chromosome anomalies. *Clin Pediat* 16:619-622.

- Siroca L.**, Zlotogora Y., Shabtai F.: 49,XYYYY. A case report. *Clin.Genet.* 19,87-93(1981).
- Skakkebaek N.E.**, Zeuthen E., Nielsen J.: Abnormal spermatogenesis in XYY males: A report on 4 cases ascertained through population study. *Fretil. Steril.* 24,390-395(1973).
- Smith DW** (1982): Recognizable Patterns of Human Malformations. Genetic, embriologic and clinical aspects. W.B. Saunders, Philadelphia, EEuu. Tercera edición.
- Sorensen K.**, Nielsen J., Jacobsen P.: The 48,XXYY syndrome. *J.Ment.Defic.Res.* 22,197-205(1978).
- Spranger JW**, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW (1982): Errors of morphogenesis: Concepts and terms. *J Pediatr* 100:160-166.
- Spriggs y cols.** 1996. Aneuploidy in Human Sperm: The use of Multicolor FISH to test Various Theories of Non-disyuntion. *Am. J. Hum. Genet.* 58:356-362.
- Stalder**, G.R., Buhler, E.M., and Weber, J.R.: Possible trisomy in chromosome group 6-12. *Lancet*, 1:1379,1963.
- Stanley WS**, Powel CM, Devine GC, Ellingham T, Samango-Sprouse CA, Vaught DR, Murphy BA, Rosenbaum KN (1993): Mosaic 5p tetrasomy. *Am J Med Genet* 45: 774-776.
- Steffensen D.M.**, Chu E.H.Y., Speert D.P.: Partial trisomy of the long arm of human chromosome 1 as demonstrated by in situ hybridization with 5s ribosomal RNA. *Hum. Genet.* 36,25-33(1977).
- Stein GS**, Stein JL, Baumbach L, Leza A, Lichtler A, Marashi F, Plumb M, Rickles R, Sierra F, Van Dyke T.: Organization and cell cycle regulation of human histone genes. (1982) *Ann N Y Acad Sci.* 10; 397:148-67.
- Stene J.**, Stengel-Rutkowski S.: Risk for short arm of 10 trisomy: a segregation analysis of eleven families with different translocations. *Hum.Genet.* 39:7-13 (1977).
- Stene J**, Stene E, Mikkelsen M (1984): Risk for chromosome abnormality at amniocentesis following a child with a non-inherited chromosome aberration. *Prenatal Diagn* 4:81-95.
- Stern LM**, Murch AR (1975): Pseudohermaphroditism with clinical features of trisomy 18 in an infant trisomic for parts of chromosomes 16 and 18: 47, XY, +der(18), t(16;18)(p12;p11)mat. *J.Med.Genet* 12:305-307.
- Stoll C.**, Messer J., Vors J.: Translocation t(2;14) équilibrée chez une mère et trisomie partielle d'une partie du bras court d'un chromosome n1 2 chez deux de ses enfants. *Ann.Genet.(Paris)* 17,193-196(1974).
- Strong L.C.**, Riccardi V.M., Ferrell R.E.: Familial retinoblastoma and chromosome 13 deletion transmitted via an insertional translocation. *Science* 213,1501-1503(1981).
- Strobel R.J.**, Riccardi V.M., Ledbetter D.H.: Duplication 11p11.3_14.1 to meiotic crossing over. *Am.J.Med.Genet.* 7,15-20 (1980).
- Sutherland GR**, Carter RF, Bauld R, Smith II, Bain AD (1978): Chromosome studies at the paediatric necropsy. *Ann Hum Genet* 42:173-181.
- Suzumori K.**, Koishi T., Manzai M.: A fetus with partial trisomy 3(p21->pter) detected by prenatal diagnosis. *Jinrui Idengaku Zasshi* 28,45-53 (1983).
- Sundesquit U.**, Hellström E.: Transmission of 47,XYX Karyotype? *Lancet* II,1367(1969).
- Surana R.B.**, Conen P.R.: Partial trisomy 4 resulting from a 4/18 reciprocal translocation. *Ann.Genet.(Paris)* 15,191-194(1972).

- Tajara** Eh, Varella-Garcia M, Gusson ACT. Partial trisomy 12q24.31-qter. *J Med Genet*; 1985; 22: 73-76.
- Tamburro** R.F., Johnson C.E.: An extra small metacentric chromosome in a female child. *J.Med.Genet.* 3,295-297(1966).
- Tangheroni** W., Cao A., Furbetta M.: Multiple anomalies associated with an extra small metacentric chromosome: modified Giemsa stain results. *Hum.Genet.* 18,291-295(1973).
- Taylor** AI (1968): Autosomal trisomy syndromes: A detailed study of 27 cases of Edward's syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. *J Med Genet* 5:227-25
- Taylor** K.M., Wolfinger H.L., Brown M.G.: Partial duplication 20p derived from a t(18;20) translocation. *Hum.Genet.* 34,155-162(1976).
- Taylor** K.M., Francke U., Brown M.G.: Inverted tandem ("mirror") duplication in human chromosomes: inv dup 8p,4q,22q. *Am.J.Med.Genet.* 1,3-19(1977).
- Teschler-Nicola** M, Killiam W (1982): Observations on hair shaft morphology in mucopolysaccharidoses. *J Ment Defic Res* 26:193-202.
- Tharapel** AT, Summitt RL (1977): Cytogenetic survey of 200 unclassifiable mentally retarded children with congenital anomalies and 200 normal controls. *Hum Genet* 37:329-338.
- Theilgaard** A.: Childhood experiences reported by XYY and XXY men. In: *Human Behavior and Genetics*, ed. W.Schmid and J.Nielsen. Elsevier/North Holland, Amsterdam(1981)
- Therkelsen** A.J., Klinge T., Henningsen K.: A family with a presumptive C/F translocation in five generations. *Ann.Genet.(Paris)* 14,13-21(1971).
- Thompson** and Thompson MW(1986): *Genetics in Medicine*. WB Saunders CO, Philadelphia, EEUU, 4th Edition.
- Tjio** JH, Levan A (1956). The chromosome number of man. *Hereditas* 42:1-6.
- Tomita**, H. y cols. A cytogenetic survey in a neonatal population. *Amstrack*. Pag.164. *Teratology* 20. n1 2. Oct 1979.
- Toriello** HV, Higgins JV (1985): X-linked midline defects: *Am J Med Genet* 21:143-146.
- Toriello** HV, Higgins JV, Abrahamson J, Waterman DF, Moore Wd (1985): X-linked syndrome of branchial arch and other defects. *Am J Med Genet* 21:137-142.
- Townes** P.S., Ziegler N.A., Lenhard L.W.: A patient with 48 chromosomes (48,XYYYY). *Lancet* I, 1041-1042(1965).
- Tsutomu** Ogata, Noutaeke Matsuo. Testis determining gene(s) on the X chromosome short arm: chromosomal localisation and possible role in testis determination. Letter to the editor. *J.Med.Genet* 1994;31:349-350.
- Turleau** C., de Grouchy J., Chavin-Colin F.: Partial trisomy 9q: a new syndrome. *Hum.Genet.* 29,233-241(1975).
- Turleau** C., de Grouchy J., Bouveret J.P.: Distal trisomy 17q. *Clin.Genet.*16,54-57(1979).
- Turleau** C., de Grouchy J., Cornu A.: Trisomie 14 en mosaïque par isochromosome dicentrique. *Ann.Genet.(Paris)* 23,238-240(1980).
- Turleau** C., Chavin-Colin F., Narbouton R.: Trisomy 18q. Trisomy mapping of chromosome 18 revisited. *Clin.Genet.* 18,20-26 (1980).

- Turleau C.**, de Grouchy J.: Trisomy 6qter. *Clin.Genet.* 19,202-206 (1981).
- Turleau C.**: Trisomy 11p15 and Beckwith-Wiedemann Syndrome: a report of two cases. *Hum.Genet.* 1984; 67:219-221.
- Townes P.L.**, White M.R., Stiffler S.J.: Double aneuploidy: *Am.J.Dis.Child.* 1975,129,1062-5.
- Uchida I.A.**, Lin C.C.: Identification of partial 12 trisomy by quinacrine fluorescence. *J.Pediatr.* 82,269-272(1973).
- Urioste M**, Villa A, Rodríguez L, Solic C (1990). Trisomía parcial 8 (p21-pter). ¿Existe un fenotipo reconocible? *Progresos en diagnóstico prenatal* 3:151-156.
- Urioste M.** (1993). Chromosome cultures from human cartilage. *Am. J. Med. Genet.* 46:123-125.
- Urioste M**, Visedo G, Sanchis A, Sentis C, Villa A, Ludeña P, Hortigüela JL, Martínez-Frías ML, Frenandez-Piqueras J (1994): Dynamic mosaicism involving an unstable supernumerary der(22) chromosome in cat eye Syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 49:77- 82.
- Valentine G.H.**:The growth and development of six XYY children. *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XV,1,175-190(1979).
- Van der Berghe H.**,Verresen H., Cassiman J.J.: A male with 4Y-chromosomes. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 2,1370-1372(1968).
- Van der Berghe H.**, van Eygen M., Fryns J.P.: Partial trisomy 1, karyotipe 46,XY,12-,t(1q,12p)+. *Hum.Genet.*18,225-230(1973).
- Van der Linden A.G.J.M.**, Pearson P.L., van de Kamp J.J.P.: Cytological assesment of meiotic exchange in a human male with a pericentric inversion of chromosome N1 4. *Cytogenet.Cell Genet.*14,126-139(1975).
- Varella-Garcia M**, Tajara EH, Gagliardi ART. Structural aberration of the X chromosome in a patient with gonadal dysgenesis: an approach to Karyotype-phenotype correlation. *J Med Genet* 18, 228-231 (1981).
- Vera D.** Markovic, David A. Chitayat, Susan M. Ritchie, Barbara A. Chodakowski, and Elaine M. Hutton (1996). Trisomy 15 Mosaic derived from trisomic conceptus: Report of a case and a review. *Am. J. Med. Genet.* 61: 363-370.
- Verma RS**, Dosik H.: Human chromosomal heteromorphisms in American blacks. I. Structural variability of chromosome 3. *J Hered* 1980; 71(6):441-2.
- Verma RS**, Dosik H.: Recent advances in detecting human chromosomal abnormalities by various banding techniques. *Pathol Annu* 1982; 17: 261-86.
- Vianello M.G.**, Gemme G., Bonioli E.: Trisomie 10 en mosaïque. *J.Genet.Hum.* 26,185-191(1978).
- Villa A**, Urioste M, Bofarull JM, Martínez-frías ML (1994). De novo interstitial deletion q16.2q21 on chromosome 6. *Am. J. Med. Genet.* 55:379-383 (1995).
- Villa Milla A.** y cols. Citogenética y genética molecular: 15 años de actividad del laboratorio de genética del E.C.E.M.C. 1996. Boletín del E.C.E.M.C.
- Vogel W.**, Siebers J., Gunkel J.: Uneinheitlicher Phänotyp bei Partialtrisomie 4q. *Hum.Genet.* 28,103-12(1975)
- Vogel F.** Motulsky AG (1986): *Human Genetics. Problems and approaches.* Springer-Verleg, Berlin, Alemania. 20 Ed.

- Vowles M, McDermitt A, Janota I (1984):** Trisomy 5p; a second case occurring in a previously described kindred. *J Med Genet* 21:144-156.
- Wahlström J.:** A prenatally discovered unbalanced translocation t(4;22)(q22 or 23;q13). *Hereditas* 78,251-254(1974).
- Wahlström J., Borsgard J., Sabel K.G.:** A case of trisomy 20? *Clin.Genet.* 9,187-191(1976).
- Walzer S., Favara B., Ming P.M.L.:** A new translocation syndrome (3/B). *New Engl. J. Med.* 275,290-298 (1966).
- Warburton D, Kline J, Stein Z, Susser M: (1980):** Monosomy X: a chromosomal anomaly associated with young maternal age. *Lancet* 26;1 (8161):167-9.
- Warburton D, Stein Z, Kline J (1983):** Lettre to the editor: In utero selection against fetuses with trisomy. *Am J Hum Genet* 35:1059-1064.
- Warburton D (1984):** Outcomes of cases of de novo structural rearrangements diagnosed at amniocentesis. *Prenat Diagn* 4 Spec 69-80.
- Warburton D (1985):** Genetic factors influencing aneuploidy frequency. Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A (eds.): "Aneuploidy. Etiology and mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, pp133-148.
- Warburton D (1991):** De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Med Genet* 49: 995-1013.
- Warini M, Patil SR, Hanson JW.** Abnormality of chromosome 11 in patients with features of beckwith-Wiedeman syndrome. *J. Pediatr* 102,873-876 (1983).
- Warkany J., Rubinstein J., Soukup S.W.:** Mental retardation, absence of the patellae, other malformations with chromosomal mosaicism. *J.Pediatr.* 61,803-811(1962).
- Warter S, Ruch JV, Lehmann M.** Karyotype with chromosomal abnormality with various inherited defects in the offspring (recombination aneusomy). *Hum Genet* 20, 355-359 (1973).
- Warren R.J., Keith J.I.:** Trisomy D/trisomy E mosaicism in an infant male. *J.Med.Genet.* 8,384-386(1971).
- Warren R.J., Panizales E.G., Cantwell R.J.:** Inherited partial trisomy 2:46,XX,1p+;t(1;2)(p36;q31). *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XI,5,177-179(1975).
- Warter S., Ruch J.V., Lehmann M.:** Karyotype with chromosomal abnormality with various inherited defects in the offspring (recombination aneusomy). *Hum.Genet.* 20,355-359(1973).
- Watt y cols. 1987.** Trisomy 1 in an eight cell human pre-embryo. *J. Medical Genetic* 1987, 24,60-64.
- Waziri M, et al:** Abnormality of chromosome 11 in patients with features of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *J.Ped.*1983;102:873-876.
- Williamson RA, Donlan MA, Dolan CR.** Familial insertional translocation of a portion of 3q into 11q resulting in duplication and deletion of region 3q22.1-q24 in different offspring. *Am J Med Genet* 9,105-111 (1981).
- Willner JP, Paciuc S, Cristian S.** The 7p partial trisomy syndrome. *Pediatr. Res.* 11,530(1977)
- Wilson GN, Hieber VC, Schmickel RD,** The association of chromosome 3 duplication and the Cornelia de Lange syndrome. *J. Pediatr.* 93,783-788 (1978).

- Williamson** R.A., Donlan M.A., Dolan C.R., et al.: Familial insertional translocation of a portion of 3q into 11q resulting in duplication and deletion of region 3q22.1->q24 in different offspring. *Am.J.Med.Genet.* 9,105-111(1981).
- Willner** J.P., Paciuc S., Cristian S., et al.: The 7p partial trisomy syndrome. *Pediatr. Res.*11,530(1977).
- Wilson**, M.G., et al.: Inherited pericentric inversion of chromosome N1 4. *Am. J. Hum. Genet.*, 22:679,1970.
- Wilson** G.N., Hieber V.C., Schmickel R.D.: The association of chromosome 3 duplication and the Cornelia de Lange syndrome. *J.Pediatr.* 93, 783-788(1978).
- Wilson** GN, Dasouki M, Barr M (1986): Occurrence of holoprosencephaly in chromosome 13 disorders cannot be explained by duplication/deficiency of a single locus. *Am J Med Genet, Suppl* 2:65-72.
- Wisniewski** L., Politis G.D., Higgins J.V.: Partial tetrasomy 9 in a liveborn. *Clin.Genet.*14,147-153(1978).
- Wisniewski** L.P., Witt M.E., Ginsberg-Fellner F., et al.: Prader-Willi syndrome and a bisatellited derivativd of chromosome 15. *Clin.Genet.* 18,42-47(1980).
- Wramsby** y cols. 1987. Chromosome analysis of human oocytes recovered from preovulatory follicles in stimulated cycles. *The New England Journal of Medicine.* Vol 316(121-124).
- Wramsby** H, Fredga K, Liedholm P (1987): Chromosome analysis of human oocytes recovered from preovulatory follicles in stimulated cycles. *N Engl J Med* 15; 316(3)121-4
- Wright** Y.M., Clark W.E., Breg W.R.: Craniorachischisis in a partially trisomic 11 fetus in a family with reproductive failure and a reciprocal translocation t(6p+;11q-). *J.Med.Gente.*11,69-75(1974).
- Wolff** DJ, Andrew P.M., Van Dyke Daniel, Schwartz S., Willard HF: Molecular definition of Breakpoints associated with Human Xq isochromosomes: implications for mechanisms of formation. *Am. J. Hum. Genet.* 58:154-160. 1996.
- Yamada** K., Otha M., Yoshimura K., et al.: A possible association of chromosome heterochromatin with stature. *Hum. Genet.* 58,268-270(1981).
- Yanagisawa** S., Hiraoka K.: Familial C/G translocation in three relatives associated with severe mental retardation, short stature, unusual dermatoglyphics and other malformations. *J.Ment.Defic.Res.* 15,136-146(1971).
- Yanagisawa** S.: Partial trisomy 8: Further observation of a familial C/G translocation chromosome identified by the Q-staining methods. *J.Ment.Defic.Res.*17,28-32(1973).
- Young** S.R., Donovan D.M., Greer H.A., et al.: Tertiary trisomy, 47,XX,+14q-, resulting from maternal balanced translocation, 46,XX,t(14;16)(q11;q24). *Hum.Genet.*33,331-334(1976).
- Yu** C.W., Chen H.: De novo inverted tandem duplication of the long arm of chromosome 2(q34->q37). *Birth Defects Orig.Art.Ser.* XVIII, 3B,311-320(1982).
- Yunis**, J.J., et al.: A new syndrome resulting from partial trisomy for the distal third of the long arm of chromosome 10. *J Pediatr.*, 84:567,1974.
- Yunis**, J.J (1976): High resolution of human chromosomes. *Science* 191: 1268-1270.
- Yunis** E., Giraldo A., Zuniga R., et al.: Partial trisomy 4q. *Ann. Genet.(Paris)* 20,243-248(1977).
- Yunis** E., Gonzales J., Zuniga R., et al.: Direct duplication 2p14->2p23. *Hum.Genet.*48,241-244(1979).
- Yunis** E., Ramirez E., Uribe J.G.: Full trisomy 7 and Potter syndrome. *Hum.Genet.* 54,13-18(1980).

- Zabel** B., Hasen S., Hartmann W.: Partial trisomy 2q and familial translocation t(2;12)(q31;q24). Hum.Genet. 32,101-104(1976).
- Zellweger** H., Abbo G.: Double trisomy and double trisomy mosaicism. Am.J.Dis.Child. 113,329-337(1967).