

ANORMALIDADES CROMOSOMICAS EN CLINICA*

DR. MARIO GONZÁLEZ RAMOS**

EL ESTUDIO de las anomalías cromosómicas en relación con la clínica se inicia en 1959, cuando después del descubrimiento de Tjio y Levan, 1956,¹ de que la especie humana tiene 46 cromosomas, Lejeune y col.² descubren el primer caso de trisomía humana. En el lustro que ha transcurrido desde entonces, se han hecho cientos de publicaciones a ese respecto. La presente tiene por objeto exponer aquellos puntos que de acuerdo con la experiencia del que escribe, son esenciales para la *Interpretación Clínica* de los estudios cromosómicos.

I. *Metodología en Citogenética*. En 1949, Barr y Berthram³ descubren el llamado "corpúsculo de Barr" o "cromatina sexual" como una característica presente en algunos de los núcleos en interfase, de las células procedentes de las hembras. En 1954, Davidson y Smith,⁴ encuentran los "palillos de tambor" en los leucocitos polimorfonucleares de origen femenino; característica que hoy se reconoce como el equivalente, en este tipo de células, de la cromatina sexual. En 1956, Tjio y Levan (antes mencionados) logran contar los cromosomas de fibroblastos en metafase, procedentes de cultivos hechos con pulmones de fetos humanos abortados. Estos hallazgos son la base que ha permitido desarrollar nuevos métodos citológicos, haciendo que la citogenética llegue a la práctica clínica.

Las técnicas empleadas por nosotros han sido objeto de otra publicación,⁵ por lo que aquí nos referimos sólo a su interpretación. En nuestros estudios, sistemáticamente relacionamos con los datos que proporciona el cariotipo, la ausencia o presencia y sus características, de la cromatina sexual tanto en celdillas procedentes de la mucosa bucal como en los leucocitos polimorfonucleares.

Cromatina sexual. Condiciones normales. Con el método usado por nosotros (Squash-Orceína), el número de las células portadoras del "corpúsculo de

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión del 8 de septiembre de 1965.

** Académico numerario. Laboratorio de Genética, Hospital Español de México.

Barr", varía en las mujeres entre el 20% al 50% y es de 0% en el hombre. Los "palillos de tambor" varían entre el 1% y el 6% en la mujer y no se encuentran en el varón. Los hallazgos de aquellos que han reportado la presencia de "cromatina sexual" en varones normales, encierran muy probablemente un error condicionado por falta de experiencia citológica, pues es posible que al utilizar colorantes poco específicos, hayan considerado a las cromocentros y a algunos artefactos como corpúsculos de Barr".

Condiciones patológicas

a) La disminución en el porcentaje de la "cromatina sexual" (celdillas epiteliales o leucocitos) sugiere la existencia del mosaicismo de tipo XX-XO o XX-XY.

b). Variaciones en su aspecto o tamaño, indican alteraciones estructurales del cromosoma X. Así por ejemplo: Cuando existe un isocromosoma X formado por los brazos largos, la "cromatina sexual" estará aumentada de tamaño y será redondeada, más que oval. Contrariamente, si el isocromosoma X se ha formado con los brazos cortos, o ha habido una deleción sea de los brazos largos o cortos del cromosoma X, la "cromatina sexual" será más pequeña.

c) El aumento en el número de corpúsculos de "cromatina sexual" está condicionado por un aumento en el número de cromosomas X. En forma de regla se puede decir que el número de "corpúsculos de Barr" o "palillos de tambor" en las células diploides es siempre unos menos que el número de cromosomas X, presentes.

Estos hechos nos permiten considerar que la determinación de la "cromatina sexual", es el primer paso obligado que se debe dar cuando se ha de estudiar el complemento cromosómico de un individuo.

Cariotipos: El análisis de la metafases debe comprender el estudio microscópico detallado de cuando menos 50 mitosis, y el arreglo de 10 cariotipos hechos con las impresiones fotográficas de células representativas. El análisis microscópico, base fundamental en estos estudios, lo efectuamos en la siguiente forma:

a) Cuenta en cada mitosis del número de cromosomas. b) Identificación del sexo, tomando en cuenta la presencia o ausencia del cromosoma Y. c) Identificación de los grupos G (VII), D (IV), A (I), B (II), F (VI), E (V), y cuando es posible el par número 9, del grupo C (III), que se caracteriza por una constricción secundaria en los brazos largos. (Las letras se refieren a la clasificación de Patau⁶ y los números a la clasificación de Denver.⁷ d) Apreciación del tamaño de los satélites. e) Identificación de fragmentos cromosómicos. f) Identificación de cromosomas anormales (dicéntricos, cuadrirradiales, anulares, incompletos por deleciones, translocaciones, etc.),

Estudio de la meiosis: El análisis acabado de señalar se ha practicado hasta ahora, exclusivamente en células somáticas o en células germinales diploides; pero a medida que las exigencias de la citogenética y de la clínica han sido mayores, se ha considerado indispensable el estudio de la meiosis para aclarar problemas de diagnóstico y de etiopatogenia. El estudio, en células haploides testiculares, de los cromosomas bivalentes, de la diaquinesis y el "crossing over", sobre el que estamos trabajando, ofrece grandes posibilidades que oportunamente comunicaremos.

II. *Clasificación de las anomalías cromosómicas.* Desde el punto de vista citológico, las alteraciones cromosómicas son de dos tipos: a) Estructurales y b) de número. Desde el punto de vista clínico, y en favor de la simplicidad podemos dividir las en: a) Aberraciones de los cromosomas sexuales, b) Aberraciones de los autosomas, y c) Aberraciones mixtas. Estos tres grupos incluyen tanto las alteraciones estructurales como las de número.

Las alteraciones estructurales obedecen a distintas causas, pudiendo ser debidas cuando menos a: 1) Alteraciones "in vitro" por condiciones propias del cultivo o provocadas durante la "cosecha" celular, 2) Agentes físicos: radiaciones diagnósticas, radiaciones terapéuticas, radiaciones experimentales y seguramente a radiaciones cósmicas o terrestres exageradas en algunas regiones de nuestro planeta, 3) Agentes químicos: medicamentos, 4) Errores en las divisiones celulares de las células germinales o en las primeras divisiones del zigote.

Formas: Las alteraciones estructurales pueden ser 1) Fragmentación de diferente grado 2) Deleciones, 3) Translocaciones, 4) Inversiones, 5) Formación de cromosomas anormales: isocromosomas, cromosomas dicéntricos, cromosomas cuadriradiales, cromosomas anulares, 6) Aumento en el tamaño de los satélites.

Estas alteraciones tienen diferente valor diagnóstico; así: 1) La presencia de fragmentos acéntricos en menos del 5% de las células examinadas no tiene valor clínico, pudiendo ser resultado de maniobras efectuadas al hacer las preparaciones. Si se encuentran en mayor número, podrán ser debidas a radiaciones o a medicamentos, 2) Deleciones: cuando una deleción ha sido bien establecida tiene un gran valor diagnóstico. Basta citar como ilustración la deleción de los brazos largos de uno de los pequeños acrocéntricos,^{21, 22} que constituye el cromosoma Philadelphia de la leucemia mieloide crónica.⁸ Muy recientemente⁹ se ha hablado de la deleción de los brazos cortos de un Cromosoma del par número 5, como la causa de una nueva entidad clínica, el síndrome "cri du chat", y hay reportados varios casos^{10, 11} de disgenesia gonadal que obedecen a deleciones en el cromosoma X, 3) Translocaciones: Estas alteraciones vistas en los autosomas, son en realidad la expresión de una fragmentación primaria, que ha tenido lugar simultáneamente en dos cromosomas (generalmente acrocéntricos) condi-

cionando su unión en un solo cromosoma anormal. El interés clínico de esta alteración es enorme cuando, como generalmente sucede, ha afectado a las células germinales, puesto que entonces da lugar a la formación de gametos anormales que pueden producir zigotes no viables, malformaciones congénitas y portadores sanos de una alteración que podrá manifestarse en la progenie. 4) Inversiones: cuando se cura una fragmentación cromosómica puede suceder que el fragmento se invierta. En este caso existe el mismo material genético aunque afectado por cambio de posición ("efecto de posición del gene"). 5) Formación de cromosomas anormales: mientras que los cromosomas *dicéntricos* y *cuadrirradiales* expresan el efecto de las radiaciones, los *isocromosomas* son el resultado de dos errores consecutivos en la división celular: 1o. La división del centrómero durante la anafase se hace transversalmente y no longitudinal. 2o. Una de las mitades anormales del cromosoma original es eliminada, con la consiguiente pérdida de material genético, mientras que la otra replica formando un cromosoma con un centrómero medio y brazos exactamente iguales. Los cromosomas *anulares* se forman cuando ha habido una doble fragmentación (que supone pérdida de material genético, sea por eliminación o por translocación) que afecta los telómeros del cromosoma, lo que traerá la unión de los extremos lesionados y la formación consiguiente de un cromosoma en anillo. 6) Aumento en el tamaño de los *satélites*: los satélites son parte de los cromosomas; en la especie humana existen en todos los cromosomas acrocéntricos pero no todos se observan simultáneamente en la misma célula. Han recibido el nombre de satélites por su aspecto microscópico en aquellas preparaciones en las que se puede observar un aparente ausencia de la cromatina (debido a la heteropicnosis de la misma) que los une al resto del cromosoma. Cuando esta porción es isopicnótica, los satélites aparentemente no existen aunque son en realidad la parte final de los brazos cortos del cromosoma acrocéntrico.

Es posible que estos cambios de la cromatina que condicionan la aparición o la desaparición de los satélites estén regidos genéticamente; como quiera que sea, lo que importa en nuestro caso más que su presencia o ausencia es su tamaño y el significado de su aumento; a este respecto, es casi seguro que la diferencia de tamaño sea debida a cambios estructurales de los cromosomas.¹² Si esto es así, el aumento de tamaño representa una mutación sufrida por ese cromosoma y es por lo mismo muy probable que esté relacionado con alteraciones presentes en el fenotipo. Tenemos conocimiento del caso de un niño con diversas malformaciones congénitas, que no encuadran en un síndrome específico, en quien encontramos como única alteración cromosómica aumento exagerado de los satélites en uno de los pequeños acrocéntricos (Grupo G). La misma alteración la hemos encontrado en la madre del propositus.

El cambio estructural a que nos referimos, puede ser debido a: 1) Dupli-

cación del propio satélite. 2) Translocación recíproca que supondría un intercambio entre el satélite y una porción de otro cromosoma. 3) Inversión dentro del cromosoma que afectara al satélite y a otra región del mismo cromosoma.

Puesto que los hechos acabados de señalar se observan en las otras regiones de los cromosomas, no existe una razón para suponer que los satélites estén exentos de este tipo de aberración estructural.

Alteraciones de número: Como las alteraciones estructurales pueden afectar a los autosomas y a las cromosomas sexuales. Las alteraciones pueden ser por: a) disminución o b) aumento; en este último caso el aumento afectará a uno solo o a varios cromosomas, o bien habrá un aumento completo del set haploide para constituir una triploidía. La disminución y el aumento parcial constituyen diversas formas de aneuploidías.

a) Por disminución. Esta alteración (monosomía) sólo se ha observado en relación con la falta de un cromosoma X, constituyendo un grupo importante de los casos con fórmula 44-XO, dentro de las disgenesias gonadales. Es muy probable que la disminución de un autosoma sea incompatible con desarrollo fetal completo y en caso de presentarse (como es muy posible) explicaría algunos abortos de causa genética.

b) Por aumento. Aquí también la alteración es diferente si afecta a los cromosomas sexuales y a las autosomas. En el primer caso y en relación con el cromosoma X se han observado trisomías en la mujer y en el varón; en la primera el síndrome triple X, en el varón, el síndrome de Klinefelter con fórmula 44-XXXY. En relación con el cromosoma Y, se han reportado casos con fórmula 44-YYYY.

Además de estas trisomías, se conocen casos de síndrome de Klinefelter con fórmulas: 44-XXY y 44-XXXXY; en este último cuadro existen características clínicas, aparte de la disgenesia gonadal, que permiten hacer el diagnóstico clínico con asombrosa exactitud.¹³

Los casos de triploidías, se refieren a la presencia de 69 cromosomas en lugar de 46. El caso reportado por Book y Santesson¹⁴ fue encontrado en un niño con múltiples malformaciones; es seguro que en abortos de causa genética se encuentre este tipo de alteración y es interesante señalar que se ha reportado la existencia de células triploides en las molas hidatiformes.

Mosaicismo. Se refiere esta alteración a la presencia de dos o más estirpes celulares (con diferente carga cromosómica) evolucionando en el mismo individuo. Esta alteración puede ser debida a: 1) Errores mitóticos que tienen lugar en las dos primeras divisiones del cigote. 2) Doble fertilización de un óvulo y su corpúsculo polar. 5) Trasplatación entre embriones gemelos.

Es probable que tomando en cuenta lo antes señalado y a medida que se conozca más de estas alteraciones, sea difícil hacer la distinción entre mosaicismo, en el que, según se considera hoy, las células diferentes tienen el mismo origen

genético y quimerismo en el que las distintas poblaciones celulares son de distinto origen genético.

Trisomías de los autosomas. Ya hemos dicho que en 1959, Lejeune encontró al estudiar niñas con síndrome de Down la primera trisomía humana. En los primeros casos por él estudiados se encontró sistemáticamente un número modal de 47 cromosomas; los cariotipos demostraron que el cromosoma supernumerario es un acrocéntrico pequeño que puede aparearse en el Grupo 7 (G) con los pares 21 ó 22. Con las debidas reservas se ha aceptado que este cromosoma supernumerario corresponde al par 21.

Como quiera que sea, a partir de la descripción de esta primera trisomía de la especie humana, se han buscado otros tipos que teóricamente deben existir. Así se han descrito fundamentalmente la trisomía 18 y la trisomía de uno de los pares de los grandes acrocéntricos, esto es la trisomía 13-15.

Es desde luego muy probable que otras trisomías den lugar a productos no viables o de corta viabilidad lo que explicaría en parte abortos de causa desconocida y casos de mortalidad perinatal.

Nomenclatura. En 1960, la Comisión de Denver acordó que los cromosomas se clasificaran por partes, tomando en cuenta su tamaño y la posición del centrómero; el cariotipo queda así constituido por siete grupos como sigue: Grupo I: primero, segundo y tercer pares. Grupo II: cuarto y quinto pares. Grupo III: par No. 6, cromosomas X y pares 7, 8, 9, 10, 11, 12. Grupo IV: pares 13, 14, 15. Grupo V: pares 16, 17, 18. Grupo VI: pares 19 y 20. Grupo VII: pares 21 y 22 cromosoma Y.

Como desgraciadamente el criterio usado hasta ahora para la clasificación, (tamaño de los cromosomas y posición del centrómero) no es suficiente para catalogar con seguridad dentro de su mismo grupo alguno de los pares, sobre todo los de los grupos III, IV y VII, Patau ha propuesto cambiar por letras mayúsculas los números de los grupos (quedando entonces los siete grupos mencionados) en el siguiente orden: A, B, C, D, E, F, G. Esto resulta especialmente útil al referirse a determinadas trisomías; se evitan así posibles errores que sólo con el tiempo (al aplicar nuevos métodos de estudio) podrán ser aclarados.

Causas de las trisomías

a) Fenómeno de no disyunción. Mosaicismo. El proceso normal de separación de los cromosomas de cada par, durante la división celular puede alterarse, originándose entonces estirpes celulares aneuploides. Si esto sucede durante la gametogénesis se formarán gametos en que sobren o falten algunos o alguno de los cromosomas; estos gametos aneuploides al unirse con gametos normales podrán dar lugar a productos no viables (abortos de causa genética) o a productos aneuploides (trisomías, por ejemplo).

Cuando la alteración señalada, "no disyunción" se presenta durante la primera o segunda mitosis del cigote normal, es probable que se constituya un "mosaico" doble, en que dos estirpes celulares con diferentes cargas cromosómicas existen en el mismo individuo constituyendo una forma parcial de trisomía.

b) *Translocación.* En algunas ocasiones y por razones no bien conocidas se produce la fragmentación de uno o más cromosomas, quedando entonces en libertad fragmentos acéntricos que se pueden reunir con sus cromosomas correspondientes (curación de la lesión), o intercambiarse produciéndose en este caso una translocación recíproca. Si esto ocurre en las células germinales diploides, (como antes se ha dicho) se alterará el proceso de la profase meiótica dando lugar a gametos que llevan material cromosómico anormal, y que condicionarán la forma familiar del síndrome de Down.

a) *Hallazgos cromosómicos:* Trisomía 21. Sinonimia: Trisomía G. Un porcentaje importante de los afectados presenta 47 cromosomas entre los que se aprecia la "trisomía 21", la alteración en estos casos se originó en el fenómeno de no disyunción a que antes nos referimos. En otros casos se encuentran 46 cromosomas y el análisis microscópico de las mitosis revela la presencia de solamente 5 elementos en el grupo D ó de 3 elementos del grupo G; en estos casos el cariotipo mostrará un cromosoma anormal en el grupo C, o bien en el grupo F; este cromosoma anormal se ha formado por la translocación del 21 supernumerario a un miembro del D (translocación 21-13-15) o de un miembro del grupo G (translocación 21-22) respectivamente.

b) *Trisomía 18.* Sinonimia: Trisomía 16-18. Trisomía E. Sistemáticamente se encuentran 47 cromosomas. El supernumerario corresponde por sus características morfológicas al par 18. Conviene aclarar que en el primer caso reportado¹⁵ se asentó que el cromosoma supernumerario es el número 17; estudios posteriores de Patau¹⁷ y de nosotros mismos demuestran incontrovertiblemente que el cromosoma supernumerario es el 18 y no el 17.

c) *Trisomía 13-15.* Sinonimia: Trisomía D. El análisis microscópico revela 47 cromosomas entre los que se aprecian 7 en lugar de 6 grandes acrocéntricos. Los métodos utilizados hasta ahora no permiten aclarar si el cromosoma supernumerario constituye con el par correspondiente una trisomía 13-14 ó 15. Por ello el nombre acertado de Trisomía D o Trisomía 13-15.

Los síndromes clínicos a que dan lugar estas trisomías son perfectamente definidos y no corresponde a la índole de esta comunicación su descripción.

DISCUSIÓN

En la actualidad las aberraciones cromosómicas han dejado de ser, curiosidades científicas y han ocupado su lugar como entidades clínicas bien definidas, constituyendo síndromes en los que el estudio citogenético es un auxiliar indis-

pensable para lograr un diagnóstico etiológico correcto. Deben existir casos en que haya discrepancia entre los hallazgos cromosómicos y la clínica; sin embargo como veremos a continuación esta discrepancia es sólo aparente.

Es aceptado que síndrome, es un conjunto de síntomas y signos que se presentan siempre juntos, independientemente de la causa que los produzca, y que están ligados por un mismo nexo fisiopatológico.

Es posible por lo tanto que los síndromes a que pueden dar lugar las diferentes aberraciones cromosómicas sean producidas por más de una causa; esto, sin embargo, no disminuye sino que acrecienta el interés del estudio cromosómico, para poder llegar a dar un consejo genético adecuado.

De hecho, cualquiera de los síndromes aquí mencionados, podrán tener como causa:

1. Una aberración cromosómica.
2. Una fenocopia y en ese caso no habrá alteración cromosómica.
3. Una genocopia en la que podrá o no haber aberración cromosómica presente.

En el primer caso, el estudio citogenético analizando células de un solo tejido aclara el diagnóstico en la gran mayoría de los casos. Mosaicos en que un solo tejido esté alterado, se aclararán al hacer estudio de las mitosis provenientes de la médula ósea y de los fibroblastos. En casos especiales será indispensable el estudio de las células germinales en el varón.

Fenocopias. Un ambiente anormal durante la vida intrauterina podrá producir modificaciones en el fenotipo sin que se altere el genotipo. Un ejemplo claro lo constituyen los diversos grados de alteraciones producidas por la Talidomida, alteraciones que remedan otras de orden génico. Es probable que muchas de las alteraciones producidas por las diferentes aberraciones cromosómicas a que nos hemos referido sean copiadas por causas ambientales.

Genocopias. Los cuadros clínicos señalados pueden también ser imitados por mutaciones a nivel de otros cromosomas. Cuando la mutación es puntiforme, el cariotipo es normal; pero si la mutación es por una aberración cromosómica, deleción y translocación principalmente, el cariotipo resultará alterado haciendo ostensible una aberración diferente a la supuesta.

Fisiopatología de las Alteraciones Cromosómicas. La bien fundada sospecha de Garrod¹⁶ a principio de este siglo de que un gene rige la activación de un sistema enzimático, quedó probada gracias a los trabajos de Beadle y Tatum¹⁸ en *Neurospora*. El principio por ellos establecido: un gene - una enzima se extiende a todos los seres vivos.

La vida es un sistema cooperativo de millares de reacciones enzimáticas. Una mutación genética puede alterar uno o varios de estos procesos catalíticos. En tal virtud, toda sobrecarga de material genético o la carencia del mismo, a las que

invariablemente conducen las aberraciones cromosómicas, romperá el equilibrio del genotipo y alterará en grado diverso la organogénesis (basada en interacción de sistemas enzimáticos) de la vida embrionaria, condicionando la aparición de los diferentes cuadros clínicos.

RESUMEN

Se presenta una serie de consideraciones, en relación con la metodología en citogenética humana, estableciendo al mismo tiempo normas para la interpretación de las alteraciones cromosómicas.

Se insiste en la necesidad de hacer el estudio de la cromatina sexual, como examen previo en todos los casos en que se sospeche la existencia de aberraciones en los heterocromosomas.

Se recalca la importancia que tienen los diferentes tipos de alteraciones cromosómicas, que podrá o no tener carácter hereditario según hayan o no afectado a las células germinales. Para llegar a un conocimiento más íntimo de estas alteraciones será indispensable el estudio de los diferentes estadios de la Profase en la primera división meiótica.

Los datos derivados de los estudios cromosómicos deben interpretarse a la luz de la clínica, de una clínica de la herencia que considere ante un problema determinado no tan solo la presencia de una aberración cromosómica pero también la posibilidad de una fenocopia o de una genocopia.

REFERENCIAS

1. Tjio, J. H., Levan, A.: *The chromosome number of man*. Hereditas 42: 1, 1956.
2. Lejeune, J., Gautier, M., Turpin, R.: *Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens*. C. R. Acad. Sc. 248: 1,721, 1959.
3. Barr, M. L., Bertram, E. C.: *A morphological distinction between neurones of the male and female*. Nature Lond. 163: 676, 1949.
4. Davidson, W. M., Robertson Smith, D. M.: *A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes*. Brit. Med. J. 2: 6, 1954.
5. González Ramos, M.: *Estudios Citogenéticos en Ginecología*. Rev. de la Facultad de Medicina UNAM. 5: 277, 1964.
6. Patau, K.: *Chromosome identification and the Denver Report*. Lancet. 1: 933, 1961.
7. Editorial: *A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes*. Lancet 1: 1063, 1960.
8. Nowell, P. C., Hungerford, A. D.: *A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia*. Science 132: 1497, 1960.
9. Lejeune, J., Lafourcade, J., Berger, R., Vialatte, J., Boeswillwald, M., Seringe, P., Turpin, R.: *Trois cas de délétion partielle du bras court d' un chromosome*. C. R. Acad. Sci. Paris 257: 3098, 1963.
10. Jacobs, P. A., Harnden, D. G., Court Brown, W. M., Goldstein, J., Close, H. G., Macgregor, T. N., Maclean, N., Strong, J. A.: *Abnormalities involving the X chromosome in women*. Lancet 1: 1213, 1960.
11. Jacobs, P. A., Harnden, D. G., Buckton, K. E., Court Brown, W. M., King, M. J., McBride, J. A., Macgregor, T. N., Maclean, N.: *Cytogenetics studies in primary amenorrhoea*. Lancet. 1: 1183. 1961.

12. Tjio, J. H.: *Comunicación personal*. 1963.
13. Frenk, S., Armendares, S.: *Un caso característico de síndrome XXXXY*. Rev. Mex. Pediat. 34: 128, 1965.
14. Book, J. A., Santesson, B.: *Malformation syndrome in man associated with triploidy (69 chromosomes)*. Lancet 1: 585, 1960.
15. Edwards, J. H., Harden, D. G., Cameron, A. H., Cross, V. M., Wolff, O. H.: *A new trisomic syndrome*. Lancet 1: 787, 1960.
16. *Garrod's Inborn Errors of Metabolism*. Ed. Harris H. Oxford University Press. p. 5, Londres, 1963.
17. Patau, K., Therman, E., Smith, D. W., Inhorn, S. L., Wagner, H. P.: *Multiple congenital anomaly by an extra autosome*. Lancet 1: 790, 1960.