

Contribución al estudio de la Inactivación del Cromosoma x en el sexo femenino

Dr. Mario Saborío Ruíz*

Dra. Simone Gilgenkrantz**

El cromosoma X es sin duda, el mejor estudiado de los cromosomas. Sabemos que, en la evolución de los vertebrados ha sido transmitido remarcablemente estable en el curso de millones de años (1). En el caso de los mamíferos placentarios es portador de genes comunes que son la prueba de su estabilidad. En el hombre, la lista más reciente de genes ligados a el cromosoma X determina unos 150 caracteres normales y patológicos (2), una veintena de grupos ligados son conocidos, y para más de una docena de genes su localización ha sido calculada en relación a la distancia del grupo sanguíneo Xg (3), la localización precisa está a punto de efectuarse gracias al estudio de seres humanos con defectos confirmados en la estructura del cromosoma X y el establecimiento de su carta factorial está muy avanzada. En el sexo femenino o sea en la mujer normal, portadora de los cromosomas X, el comportamiento asincrónico de un X en relación a todos los otros cromosomas ha suscitado innumerables publicaciones y controversias.

Si la hipótesis de inactivación al azar de Mary Lyon no ha podido ser jamás refutada, el problema de los mecanismos reguladores extrínsecos o intrínsecos de esta inactivación queda por conocerse. Es por esto que con las nuevas posibilidades técnicas de laboratorio y por el conocimiento de algunos casos patológicos especiales, nos permitimos analizar este punto.

*Profesor Asociado de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Costa Rica.

**Profesora Titular de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Nancy, Francia.

I. LA REGULACION DEL CROMOSOMA X.

A. Datos Citológicos:

Desde el principio de este siglo, ha sido evocada la hipótesis de un comportamiento diferente de ciertos cromosomas durante el ciclo celular. La diferencia entre el cromosoma X que aparece condensado mientras que los otros cromosomas se despiralizan en la interfase, ha sido definida con el término de Heteropicnosis (4).

Las técnicas citológicas ponen en evidencia dos tipos de cromatina nuclear, aquella heterocromatina que se colorea intensamente durante la profase e interfase, proviene de los autosomas y se le denomina heterocromatina constitutiva (5) y la cromatina sexual o corpúsculo de Barr, denominada heterocromatina facultativa porque en el caso de los mamíferos ésta se observa sólo en las hembras (6).

En los polimorfonucleares, dicha heterocromatina toma la forma de "palillos de tambor" (7) sin embargo, para la determinación de sexo ha perdido su significación por su inconstancia y ser poco determinante en caso de las anomalías numéricas.

B. Datos Citogenéticos:

En el sexo femenino con cariotipo normal 46XX, la técnica autoradiográfica muestra un asincronismo de replicación entre los dos cromosomas X: uno de ellos efectúa su repli-

cación muy al final de la fase de síntesis (S) y por consecuencia aparece muy rico en grano cuando la timidina tritiada es agregada al medio de cultivo durante la mitosis al final de la fase S. Así, el cromosoma X heteropícnótico o "heterocromatinizado" tendrá una replicación tardía de donde proviene el término de asincrónico, tardío, caliente, o llamante (por la gran cantidad de grano que se observa en método isotópico).

El método de no espiralización por bromo-desoxi-uridina o B.U.D.R. (8) viene a confirmar la replicación tardía en el cromosoma X asincrónico utilizado en las mismas condiciones que la timidina tritiada (en el final de la fase (S) impide la espiralización de segmentos que se habrían replicado tardíamente. El cromosoma X asincrónico aparece entonces más grande, pero más pálido. La coloración con acridina naranja (9) facilita la identificación: las zonas normalmente condensadas tienen una fluorescencia verde, las regiones mal espiralizadas y el cromosoma X asincrónico tienen una coloración rojiza. Mientras que la autoradiografía casi no suministra datos sobre la estructura cromosómica, se puede observar con la B.U.D.R. zonas pálidas, delgadas, poco espiralizadas alternando con algunas bandas bien condensadas de fluorescencia verde.

En cuanto a las técnicas de estriación (bandas Q.G.R.C., etc.) éstas no revelan ninguna diferencia entre los dos X. Al contrario, la técnica de fluorescencia (banda Q) es ideal como método de estudio para anomalías de cromosoma Y en razón a la intensa fluorescencia de la porción terminal de sus brazos largos. Esto parece demostrar que la heterocromatina del Y no es de la misma naturaleza que aquella del cromosoma X.

C. Interpretación de hallazgos:

En la evolución natural del genomio de los vertebrados (10), los cromosomas sexuales proceden originalmente de un par de autosomas homólogos. Progresivamente el Y habrá eliminado los genes mendelianos y reafirma los factores responsables de la masculinización. Los sujetos masculinos XY son hemizigotas para los genes portadores por el X, un mecanismo de compensación de dosis génica interviene impidiendo una disparidad genética entre los seres de los dos sexos (11).

Este mecanismo compensador interviene en cada célula XX transformando uno de los dos X genéticamente inerte por heterocromatinización, con represión sobre la totalidad estructural de un X por ausencia de despir-

alización en interfase y retardo en la replicación del ADN. De esta forma los términos de heteropícnosis, heterocromatina facultativa o cromatina sexual (bajo el aspecto de corpúsculo de Barr o palillo de tambor), X de replicación tardía o mal espiralizado en B.U.D.R. no son más que las manifestaciones diferentes de la inactivación génica.

Si ésta interpretación es satisfactoria a nivel celular, nos falta saber cómo se efectúa la inactivación a nivel de el organismo entero.

La hipótesis de Mary Lyon suministra una explicación teórica basada en 3 puntos:

1. Todos los genes portados por el cromosoma X que sufre la replicación tardía son inactivos.
2. La inactivación de uno de los dos X se efectúa muy precozmente en la vida embrionaria de cada célula y se transmite sistemáticamente a las células hijas.
3. Esta inactivación inicial de las células del embrión femenino afecta al X paterno o al X materno indistintamente y se produce al azar (12).

En el caso de la mujer normal es muy difícil confirmar o rebatir esta teoría. Los dos cromosomas X son morfológicamente idénticos por tanto es imposible saber sobre cual de ellos se efectúa la inactivación.

II LA REGULACION DEL X EN CASOS PATOLOGICOS:

En los casos de polisomía del X, el número de X inactivados es igual al número de X presentes en la célula menos uno (13). Esta regla es admitida por todos los autores, así como la ausencia de inactivación en los sujetos portadores de un solo X (hombres normales XY o sujetos XO). No insistiremos al respecto.

En el caso de que uno de los X haya sufrido una lesión en su estructura es fácilmente identificable. Gracias a las técnicas de estriación es posible actualmente reconocer el X activo y su diferencia con los pares 6 y 7 del grupo C. Combinando técnicas de estriación se pone en evidencia el X de replicación tardía y las lesiones en su estructura pueden ser determinadas en forma mucho más precisa, en particular las translocaciones se diagnostican con exactitud.

A. Anomalías de estructura sin translocación:

Ya sea que se trate de un isocromosoma, de una deleción o de un anillo, la inactivación se efectúa sistémicamente sobre el cromosoma X retardado. Por la técnica autoradiográfica se pone en evidencia esta inactivación selectiva y se confirma con el uso de B.U.D.R. Hemos tenido ocasión de estudiar casos con iXq , iXp , Xq , Xp . No existe ninguna discordancia entre las dos técnicas y hemos encontrado la inactivación selectiva del X anormal.

B. Las translocaciones del X.

Hemos tenido ocasión de observar una translocación $46X t(2:X) (p25;q 21)$ identificada por bandeado Q.G. y R.

El estudio autoradiográfico nos ha mostrado en todas las células observadas que el X inactivado era el X morfológicamente normal. La técnica B.U.D.R. nos dió resultados concordantes (14).

En el caso de translocación reportado por Searle en ratones donde un segmento del X se transfiere a un autosoma los resultados han sido idénticos (15). En estudios efectuados en bovinos por Gustavson los resultados obtenidos han sido los mismos (16). Si se busca con detenimiento los casos reportados en la literatura sobre translocaciones X a autosoma se encuentra que en todos los trabajos la inactivación siempre se efectúa sobre el X normal (tabla No. 1). Por lo contrario, cuando la translocación se efectúa en el sentido autosoma sobre X (tabla No. 2), observamos dos posibilidades.

1. O bien la inactivación se efectúa al azar como en la translocación descrita en los ratones por Cattanaich (17).

2. O bien ésta se produce sobre el X anormal.

En fin, es pronto para sacar conclusiones en aquellos casos donde existe probablemente una translocación X-X (tabla No. 3) aunque pareciera que es el X anormal el inactivado.

Esta clasificación puede parecer arbitraria pues no hemos tenido en cuenta las translocaciones recíprocas. El hecho de que la translocación sea o no equilibrada puede jugar un rol importante sobre el mecanismo regulador. Podemos suponer que la inactivación selectiva del X morfológicamente normal se efectúa en los casos de translocaciones equilibradas.

Cuando la translocación se efectúa en el sentido X a autosoma, la inactivación se ejer-

ce también sobre el segmento del X translocado en algunos casos. En los estudios efectuados en ratones (18), la hipótesis de uno o de varios centros inactivadores actuando en coordinación y situados en el cromosoma X podrían explicar este fenómeno (19). En nuestro caso, los estudios autoradiográficos a veces sugerían esta posibilidad pero la técnica con B.U.D.R. la niegan con firmeza.

Ciertos autores (20) han encontrado en estudios sobre ratones la eventualidad de un efecto de extensión de la inactivación a el autosoma, pero jamás se ha descrito hasta ahora en el hombre. De toda forma, nosotros pensamos que la inactivación al azar es realmente excepcional y que lo que se produce es una inactivación preferencial.

Como se trata de casos patológicos, no nos permite concluir que estas reglas se apliquen en las mujeres con cariotipo normal. En el caso de mamíferos híbridos como la mula (21-23) y de ciertos marsupiales, la inactivación de los dos X de origen diferente no se hace generalmente en forma equivalente.

C. Las mujeres heterocigotas para un gene ligado al X.

La regulación de los X y la verificación de la teoría de la inactivación al azar ha sido imposible en el sexo femenino por lo métodos citogenéticos usuales; múltiples trabajos han sido publicados de mujeres XX heterocigotas para uno o varios genes ligados al X. Teóricamente, en el estudio celular, un sólo gene debe ser activo; y en el rasgo fenotípico los dos genes deberían expresarse a razón del 50 o/o cada uno.

Entre los 150 genes normales y patológicos donde los estudios de identificación están actualmente en curso, hay muchos análisis que parecen confirmar la hipótesis mencionada. Para ilustrar esta dificultad de interpretación tomaremos dos ejemplos contradictorios de nuestra propia casuística. El primer caso está acorde con la hipótesis de Mary Lyon y nos recuerda el fenómeno de la variación en estudios de ratones que fue fundamental para la postulación de esta teoría.

1. La displasia ectodérmica anhidrótica.

Es una patología que afecta la piel y mucosas y uno de sus síntomas básicos es la anhidrosis por ausencia de glándulas sudoríparas. Hemos estudiado tres familias analizando los enfermos y las portadoras heterocigotas. Utilizando el método de Juhlin (24) con el

ophtalldialdeído aplicado en la región hipotenar de las palmas de las manos, pudimos encontrar los siguientes datos:

- En el sujeto normal, la mano empapada en la tinta marca sobre el papel, poros repartidos en forma regular a lo largo de la cresta.
- En el sujeto enfermo, la tinta no revela la existencia de poros o sea que no hay excreción de sudor.
- En el caso de las mujeres heterocigotas se observa claramente una reducción de poros, con un aspecto a la impresión sobre el papel de zonas de piel sanas alternando con zonas anhidróticas. Estas partes desprovistas de poros tienen por lo general una superficie

2. La hemofilia, que no se observa en el sexo femenino en las portadoras heterocigotas del déficit de factor VIII, debido a la presencia de un cromosoma X sano que permite la formación de factor antihemofílico en cantidad suficiente para ocultar las manifestaciones clínicas patológicas. Hemos tenido la ocasión de estudiar un caso de hemofilia clínica y biológica en una niña que proviene de una familia de hemofílicos (26). La ausencia de síntomas de hemofilia en el padre rechaza la posibilidad de ser homocigota. Anteriormente ya se han reportado casos iguales en la literatura médica (27-28-29) que han motivado diferentes explicaciones. Una de ellas es que la inactivación preferencial del X se efectuó desgraciadamente en beneficio del cromosoma anormal. Basados en esta interpretación tendremos que pensar que la inactivación obedece a una regulación que en los casos patológicos no obedece siempre al 50 o/o sino que va de 0 a 100 o/o.

CONCLUSION

A pesar de los múltiples trabajos publicados hasta hoy y de los avances en las técnicas citogenéticas, no se ha podido precisar la función pura y la forma de inactivación del cromosoma X de manera definitiva.

En los casos con anomalías de estructura de uno de los dos X, se produce una inactivación preferencial, pero esto no implica de ninguna manera que se producirá como en las mujeres con cariotipo normal. Los estudios sobre los genes ligados al X muestran que si la inactivación al azar se produce, ésta no obedece a un sistema de represión sistemático sino puede variar sin duda alguna de 0 a 100 o/o como en los mamíferos híbridos.

En cuanto al fenómeno de heterocromatinización nosotros ignoramos todavía si se trata de un estado funcional o temporal. El aspecto idéntico de los dos cromosomas X con las técnicas de estriación y el hecho de que en autoradiografía el X asincrónico conserva su secuencia de replicación (aunque retarda al fin de la fase S) están más a favor de un estado reversible. En la meiosis femenina, los dos X se comportan de manera sincrónica.

Por otra parte, la represión no se ejerce sobre la totalidad de los genes portados por el X. Los que intervienen sobre la determinación sexual (30-31) y aquellos del sistema eritrocitario Xg (32) entre otros, permanecen en función constante. Las zonas de condensación normal observadas por la técnica de B.U.D.R. podrían corresponder a su localización.

Si la inactivación se efectúa en forma automática en el crecimiento celular, lo mismo debería suceder en las células híbridas pero esto no ha sido observado hasta el día de hoy (33) en el ser humano.

TABLA Nº I
TRANSLOCACION X SOBRE UN AUTOSOMA
LA INACTIVACION SE EFECTUA SOBRE EL X NORMAL

Autores	Año	Fenotipo	Cariotipo	Autoradiografía	B.U.D.R.
MANN	1965	Amenorrea QI normal, pequeña talla	46,X,t(Xq;5q+)	X normal inactivado	
COHEN	1967	Síndrome dismórfico	46,X,t(Xq;9p+)	X normal inactivado + porción translocada en 32% de las células.	
THORBURN	1970	Amenorrea	46,X,t(Xq;Cq+)	X normal inactivado	
BOHM	1970	Amenorrea			
ALLDERDICH	1978	Normal, trisomía 14 parcial y síndrome de Klinefelter	46,X,t(Xq;14q+)	X normal inactivado en la madre 62%, Klinefelter 48%	
BUCKTON	1971	Normal, fertilidad disminuida, hombres estériles	46,X,t(Xp;14q+) ó 46,Y,t(Xp;14q+) ó 40/45, t(Xp+)	X normal inactivado En las mujeres equilibradas, Xp- inactivado	
LAURENT	1979	Debilidad y dismorfia	46,X,t(Xq;15p+) ó 46,X,t(Xp;15q-)	X normal inactivado	
COHEN	1972	Síndrome dismórfico	46,X,t(Xq;Dp+)	X normal inactivado	
SARTO	1973	Amenorrea	46,X,t(Xq;12q+)	X normal inactivado	
KALLIO	1979	Amenorrea	46,X,t(Xq;21q+)	X normal inactivado	X normal inactivado
DUTRILLAUX	1973	Hipoplasia ovárica	46,X,t(Xq;8p+)		X normal inactivado
CASO PERSONAL	1978	Amenorrea	46,X,t(Xq;2p+)	X normal inactivado + porción translocada en el 5% de las células	

TABLA Nº II:
TRANSLOCACION AUTOSOMA SOBRE X
LA INACTIVACION SE EFECTUA SOBRE EL X ANORMAL O AL AZAR

Autores	Año	Fenotipo	Cariotipo	Autoradiografía	B.U.D.R.
HUGH-JONES (31)	1965	Disg. Gonad. Turner Sordera, diabetes	XO/46,X,Xq+	X anormal inactivado totalmente	
MUKHERJEE (49)	1976	46,X,t(Xp)3rX microcefalia	46,X,t(Xp+3)3rX monosomía 3 parcial	X anormal inactivado totalmente	
THORBURN (50)	1967	Disgen. Gonad. Turner virilización.	45,X,/46,XXq+	X anormal inactivado	
GERMAN (51)	1967	Síndr. dismórfico	46,XXq+	X anormal inactivado	
NEUHAUSER (52)	1967	Síndr. dismórfico	45,X,C,t(Xp+C)	X anormal inactivado	
ENGEL (53)	1971	Síndr. dismórfico 15 parcial	45,X,15,t(15qXq+)	Inactivación al azar con efecto de extensión	
THELEN (22)	1971	Síndr. dismórfico tipo 18 q-	46,X,t(Xq+;18q-)	Inactivación al azar (51Xp+ - 14 X normal)	
COHEN (19)	1972	Síndr. dismórfico retardo psicomotor	46,X,t(Xq;8q+)	X anormal inactivado	
DOLLMANN (54)	1972	Amenorrea	45,X/46,XX q+	X anormal inactivado	

TABLA N° III
TRANSLOGACION X SOBRE X.

Autores	Año	Fenotipo	Cariotipo	Autoradiografía	B.U.D.R.
EDWARDS (34)	1961	Amenorrea primaria	46,XX/q+	Barr muy grueso	
WIE-LIE (35)	1974	Disg. gonad. Turner	46,XX/p+	X anormal inactivado totalmente	
DISTECHE (36)	1978				
SINHA (37)	1969	Síndrome Turneriano	45,XO/46,t(Xp+;Xq-)	Inactivación al azar	
EMERIT (38)	1970	Síndrome Turneriano	45,X/46,XXp+	Barr grueso X anormal inactivado	
QUICHAUD (39)	1971	Síndrome Turneriano	45,X/46,XXq+	X anormal inactivado	

BIBLIOGRAFIA

- 1.- OHNO S.: Sex Chromosomes and sex-linked genes Monographs on Endocrinology, Vol. 1 Ed. Springer Verlag, 1966.
- 2.- MacKUSICK V.A.: Medelian inheritance in man. (3rd.ed.) Baltimore - London the John Hopkins Press, 1971.
- 3.- RENWICK J.M.: The mapping of human chromosomes. *Ann.Rev.Genet.* 5, 81 - 1977.
- 4.- MONTGOMERY T.H.: Some observations and considerations upon the maturation phenomena of the female. *Bio. Bull*, 6, 137-158 - 1974.
- 5.- PFEIFFER R.A.: Modern aspects of cytogenetics.: Heterochromatine constitutive. Symposia medica Hoechst 6. Ed. Schattauer Verlag Stuttgart, 1973.
- 6.- BARR M.L.; BERTRAM E.G.: A morphological distinction between neurones of the male and female and the nucleolar satellite during accelerated nucleoprotein synthesis. *Natura*, (Lond.), 1963, 676, 1949.
- 7.- DAVIDSON W.M.; SMITH D.R.: A morphological sex difference in the polymorphonuclear neutrophil leucocytes. *Brit. Med. J.*, 11, 6, 1954.
- 8.- ZAKHAROV A.F.; EGOLINA N.A.: Differential spiralization along Mammalian mitotic chromosomes I-B.U.D.R. revealed differentiation in Chinese Hamster chromosomes. *Chromosoma (Berl.)*, 38, 341, 1978.
- 9.- DUTRILLAUX B.; LAURENT C.; COUTURIER J.; LEJEUNE J.: Coloration par l'acridine orange de chromosomes préalablement traités par le Bromodeoxyuridine (B.U.D.R.). *C.R. Acad. Sc. (Paris)*, 276, 3179 - 1973.
- 10.- DEMINATTI M.M.: Bases chromosomiques de la détermination du sexe chez les vertébrés. Thèse (Sciences), Strasbourg 1969.
- 11.- STERN C.: Dosage compensation development of a concept and new facts. *Can. J. Cytol.*, 11, 105, 1969.
- 12.- LYON M.F.: Sex chromatin and gene action in the mammalian X chromosome. *Amer. J. Hum. Gen.*, 14, 135 - 1962.
- 13.- GIANNELLI F.: Human Chromosomes DNA Synthesis Monographs in Hum. Genet. (5) 1979. Ed. KARGER - Basel (Suisse).
- 14.- DUTRILLAUX B.; LAURENT C.; GILGENKRANTZ S.; FREDERIC J.; CARPENTER S.; COUTURIER J.; LEJEUNE J.: Les translocations du chromosome X. Etude après traitement par le B.U.D.R. et coloration par l'acridine orange. A paraître in *Acta Pediat. Helv. (Suppl.)*.
- 15.- LYON M.F.; SEARLE A.G.; FORD C.E.: A mouse translocation suppressing sex-linked variegation. *Cytogenetics*, 3, 306, 1964.
- 16.- GUSTAVSON I.; FRACCARO M.; TIEPOLO L.; LINDSTEIN J.: Presumptive X-autosome translocation in a cow: preferential inactivation of the normal X chromosome. *Nature (Lond.)*, 218, 183, 1968.
- 17.- ATTANACH B.M.: A chemically-induced variegated - type position effect in the mouse *Z. Vererb.*, 92, 165, 1961.
- 18.- CATTANACH B.M.: Controlling elements in the mouse X-chromosome III - Influence upon both parts of an X divided by rearrangement. *Genet. Res.*, 16, 293, 1970.
- 19.- COHEN M.M.; LIN C.C.; SYBERT V.; ORECCHIO E.J.: Two Human X-autosome Translocations Identified by Autoradiography and Fluorescence. *Amer.J.Hum.Gen.* 24, 583 - 1972.
- 20.- RUSSEL L.B.: Another look at the single-active X hypothesis. *Trans.Acad.Sci.*, 26, 726, 1964.
- 21.- GIANNELLI F.; HAMERTON J.L.: Non-random late replication of X chromosomes in mules and hinnies. *Nature (Lond.)*, 232, 315, 1979.
- 22.- THELEN T.M.; ABRAMS D.J.; FISCH R.O.: Multiple abnormalities due to possible genetic inactivation in a X/autosome translocation. *Ann. J. Human Genet.*, 23, 410, 1971.
- 23.- HAMERTON J.L.; RICHARDSON B.J.; GEE P.A.; ALLEN N.R.; SHORT R.V.: Non-random X chromosome Expression in female mules and hinnies. *Nature (Lond.)*, 232-315 - 1977.
- 24.- JUHLIN L.; SHELLEY W.B.: A stain for sweat pores. *Nature (Lond.)*; 213, 408 - 1967.
- 25.- PASSARGE E.; FRIAS E.: X-chromosome inactivation - Hypohidrotic ectodermal dysplasia. *Nature, (Lond.)*, 245, 58, 1973.
- 26.- STREIFF F.; ALEXANDRE P.; ANDRE E.; GILGENKRANTZ S.; VIGNERON C.: Syndrome hémorragique chez une fillette d'une famille d'hémophiles. *Ann.Med.Nancy*, 8, 113, 1978.

- 27.- McGOVERN J.J.; STEINBERG A.G.: Anti-hemophilic factor deficiency in the female. *J. Lab. Clin. Med.*, 51, 286 - 1958.
- 28.- MELLMAN W.J.; WALMAN I.J.; WURZCL H.A.; MOORHEAD P.S.; QUALIS D.H.: *Blood*, 17, 7, 1961.
- 29.- WHISSEL D.Y.; MOAG M.S.; AGGELER P.M.; KROPATKIN M.; GARNER: Hemophilia in a woman *Amer.J.Med.*, 38, 119 - 1965.
- 30.- DEVICTOR-VUILLET M.; LUCIANI M.; CARLON J.M.; STAHL N.: Anomalies de structure et role du chromosome Y chez l'home. *Ann.Hum.Genet.*, 30:313, 1967.
- 31.- HUGH-JONES K.; WALLAGE S.J.; THORNBURGER J.M.: Gonadal dysgenesis with unusual abnormalities. *Arch.dis.Child.*, 40, 274, 1965.
- 32.- DUCOS J.; MARTH Y.; SANGER R.; RACE R.: Xg and X chromosome inactivation. *Lancet*, 2, 219, 1971.
- 33.- DREYFUS J.C.L.: Isozymes et génétique. *Sem. Hop., Path. Biol.*, 18, 303, 1979.
- 34.- EDWARDS J.H.: Barr Bodies. *Lancet*, 1, 616 - 1961.
- 35.- WIE LIE C.; COENEGRACHT J.M.; STALDER G.: A very large metacentric chromosome in a woman with symptoms of Turner's Syndrome. *Cytogenetics*, 3, 427, 1974.
- 36.- DISTECHE C.; HAGEMEIJER A.; FREDERIC J.; PROGNEAUX D.: An abnormal large human chromosome identified as an end to end fusion of two X's by combined results of the new banding techniques and microdensitometry. *Clin. Genetics*, 3, 388, 1978.
- 37.- SINHA A.K.; NORA J.J.: Evidence for X/X chromosome Translocation in humans. *Ann. Hum. Genet.*, 33, 117, 1979.
- 38.- EMERY J.; GERMAN J.; GRIPPA L.P.; SURFAU C.: Duplication d'un chromosome X dans un cas de Syndrome de Turner (45,X/46,XXp+). *Ann.Genet.*, 13, 245 - 1970.
- 39.- QUICHAUD J.; de GROUCHY J.; WITSI M.; EMERIT J.; DUBREUIL A.: Syndrome de Turner 45,X/46XXq+. *Ann. Endoc.*, 31, 1153 - 1971.
- 40.- MANN J.D.; VALDMANIS A.; CAPPS S.C.; PUITE R.H.: A case of primary amenorrhoea with a translocation involving chromosomes of groups B and C. *Amer. J. Hum. Genet.*, 17, 377 - 1965.
- 41.- COHEN M.M.; CAPRARO V.J.; TAKAGI N.: Pericentric inversion in a group D Chromosome (13-15) associated with amenorrhoea and gonadal dysgenesis. *Ann. Hum. Genet.*, 30, 313, 1967.
- 42.- THORBURN M.J.; MARTIN P.A.; PATHAK U.N.: Case report possible X/autosomal translocation in a girl with dysgenesis. *J. Med. Genet.*, 7, 402, 1970.
- 43.- BOHM R.: X-Autosomen translocation bei primarer Amenorrhoe II Coloquium der Sektion. *Cytogenetic Kiel*, 1970.
- 44.- ALLDERDICE P.W.; MILLER O.J.; KLINGER M.P.; PALLISTER P.D.; OPITZ J.M.: Demonstration of a spreading effect in an X-autosome translocation by combined autoradiographic and quinacrine-fluorescence studies. *Excerpta Medica, International Congress Series*, 233, 14, 1978.
- 45.- BUCKTON K.E.; JACOBS P.A.; RAE L.A.: An inherited X-autosome Translocation in man. *Ann. Hum. Genet.*, 35, 171, 1971.
- 46.- ARTO G.E.; THERMAN E.; PATAU K.: X-inactivation in man: a woman with t(Xq-;12q+). *Amer. J. Human. Genet.*, 25, 262 - 1973.
- 47.- KALLIO M.: Cytogenetic and clinical study en 100 cases of primary amenorrhoea. *Acta Gynec. Obstet. Scand.*, 1979 (in press).
- 48.- LUCAS M.; SMITHIES A.: Banding patterns and autoradiographic studies of celles with an X-autosome translocation. *Ann. of Hum. Genet.*, 37, 9-12 - 1973.
- 49.- MUKERJEE P.; BURDETTE W.J.: Multiple congenital anomalies associated with a ring 3 chromosome and translocated x/X chromosome. *Nature (Lond.)*, 212, 153, 1976.
- 50.- THORBURN M.J.; MILLER C.G.; DOVEY P.: Anomalies of development in a girl with unusual sex chromosomal mosaicism. *J. Med. Genet.*, 4, 283 - 1967.
- 51.- GERMAN J.: Autoradiographic Studies of human chromosomal mosaicism I; a review *Proc. 3rd. int Cong. Hum. Genet.*, Ed. J.F. CROW and J.V. NEFL. 23, 1967.
- 52.- NEUHAUSER G.; BACK F.: X-autosome translokation bei einem kind mit multiplen misbildungen. *Humangenetik*, 3, 300, 1967.
- 53.- ENGEL N.; VOGEL W.; REINWEIN H.: Autoradiographische untersuchungen an einer X-autosomen translokation bei Menschen.

45,X,15-,5(15qXq+). *Cytogenetics*, 10, 87, 1971.

54.- DOLLMANN A.; NOCKE W.; STENGEL-

RUTKOWSKI S.: Gonadendysgenesie mit ungewöhnlicher Strukturanomalie eines X-Chromosoms (45,X/46,XXq+). *Humangenetik*, 14, 285 - 1972.