

Triple mosaico 45, X/46, XXr/46, XX en una niña de 7 años

Por los Dres.:

LIANE BORBOLLA V.^(*) Y BELKIS VÁZQUEZ RÍOS^(**)

Borbolla V., Liane y Vázquez R., Belkis. *Triple mosaico 45, X/46, XXr/46, XX en una niña de 7 años*. Rev. Cub. Ped. 44: 1, 1972.

Hemos encontrado un cromosoma X anular en una niña de 7 años que presenta un síndrome de Turner incompleto. Ella es cromatin-negativa, muestra algunas alteraciones dermatológicas y es portadora de un triple mosaico: 45, X/46, XXr/46, XX.

Se admite que un cromosoma anular es un cromosoma que se ha fragmentado perdiendo sus partes distales. Las dos extremidades del segmento que conserva el centrómero se unen entre sí, adoptando una forma circular. Los cromosomas anulares han sido encontrados en las plantas. *McClintock*¹⁹ los estudia en el maíz (*Zea mays*). Se han visto en insectos, como la mosca *Drosophila melanogaster*.²⁰ En el humano, los primeros descritos fueron detectados en cultivos de tumores cancerosos por *Levan*¹⁶ y después de irradiación.^{15,21}

Posteriormente, han sido publicadas observaciones, en general de pacientes aislados y en distintas entidades, al parecer no relacionadas con procesos malignos ni irradiación, que se caracterizaban por la presencia de tales cromosomas anormales. *Kistenmacher* y *Dunnnett*¹⁴ hacen una excelente revisión de los cromosomas en anillo encontrados en el hombre.

Prácticamente, éstos pueden derivarse de cada uno de los grupos del complemento cromosómico.

En la literatura que hemos podido analizar contamos 13 casos de cromosoma X anular con fenotipo femenino, sin sumar el nuestro.

Lindsten y *Tillinger*¹⁷ descubren por primera vez, en 1962, dicha alteración gonosómica, en una mujer de 22 años con un síndrome de Turner parcial. Al año siguiente, *Luers* y cols.¹⁵ mencionan el mismo hallazgo en una paciente de 20 años, de baja estatura, con amenorrea y caracteres sexuales secundarios infantiles. El caso de *Pfeiffer* y *Buchner*²³ era una turneriana típica de 12 años. *Hustinx* y *Stoelinga*¹² hablan de una joven de 15 años, de talla pequeña, con algunas características del síndrome de Turner. *Bain* y cols.² informan la misma anomalía estructural del cromosoma X en una niña de 5 años y que según ellos, sólo mostraba un enanismo de causa indeterminada. Al año siguiente, *Fisher*⁵ añade una nueva observación, una niña de 6 años con retraso mental severo, microcefalia, epicantus, nistagmus, ceguera, sordera, espasticidad, micrognatia, paladar ojival y genitales externos normales. También la talla era inferior a la

(*) Profesora de Pediatría de la Universidad de La Habana, responsable del laboratorio de citogenética del Hospital "William Soler".

(**) Profesora Instructora de Radiología de la Universidad de La Habana, responsable del Dpto. de Radiología del Hospital "William Soler".

normal en la paciente de 13 años, citada por *Bishop* y cols.⁵

En 1966, *Paolini* y cols.²² refieren un caso de 17 años, enana, sin signos de pubertad y que no había tenido menstruación. *Jagiello* y cols.¹³ en el mismo año, revisan 18 mujeres con amenorrea primaria y hablan de dos con cromosomas X en anillo. La primera de 17 años, con genitales externos prepuberales y talla pequeña; la segunda de 22 años, de estatura normal, con nevi pigmentados y caracteres sexuales infantiles. Ambas eran diabéticas. En 1967, *Baué*³ nos presenta un síndrome de *Turner* con amenorrea, hipertrofia del clítoris y daltonismo. En 1968, *Deminatti* y cols.⁷ publican una observación similar, en una niña de 14 años y medio con enanismo, retardo puberal y algunos otros signos turnerianos. Por último, *Neu* y cols.²¹ lo señalan en una joven de 16 años con micrognatia, paladar ojival, sindactilia parcial del 2do. y 3er. dedos de ambos pies, desarrollo mamario moderado, talla inferior a la normal, que había reglado cinco veces y después no había tenido ninguna otra menstruación.

Al encontrar nosotros, en una niña de 7 años, un cromosoma anular X, nos parece de interés el presentarlo.

OBSERVACION

PRESENTACION DE UN CASO:

A.E.R., de sexo femenino, de raza mestiza, fue vista por nosotros en enero de 1970, a la edad de 7 años 6 meses. Nació el 12 de julio de 1962. La madre no presentó durante el embarazo, que fue de 9 meses, ninguna afección viral o bacteriana; no tomó medicamentos ni estuvo expuesta a radiación.

El parto fue de presentación cefálica; la niña pesó al nacer 4 lbs. 10 onzas. El llanto fue fuerte e inmediato; en dicho momento no tuvo cianosis, ni hemorragias, ni convulsiones. El desarrollo psicomotor fue retardado, se sentó a los 6 meses, se paró a los 10 y caminó a los 13 meses; las primeras palabras fueron a

los 11 meses. Su estado nutricional, en el período neonatal no fue satisfactorio, no aumentaba bien de peso; en ocasiones vomitaba y tenía dificultad en la deglución. A los 6 meses, pesaba 6 kilos. En ocasiones, ha padecido de infecciones respiratorias; también tuvo sarampión y varicela. A la edad de 2½ años, su peso era de 8,5 kilos.

Actualmente, la madre nota que el crecimiento de la niña es demorado.

Historia Familiar: La paciente es la mayor, tiene dos hermanos sanos, uno de 6 años y el otro de 2½ años. Cuando nació, la madre tenía 19 años y el padre 29. No hay consanguinidad en los padres. La madre tuvo un aborto espontáneo después de su 3er. embarazo. No hay en la familia antecedentes de defectos congénitos ni diabetes.

Examen Físico: 12/1/1970. Mediciones: *Peso:* 17 kilos (inferior al 3 percentil para 7½ años; 50 percentil para esta edad: 25,01 kilos). *Talla:* 99 cms. (inferior al 3 percentil; 50 percentil: 125,2 cms.). *Circunferencia cefálica:* 46 cms. *Circunferencia torácica:* 50 cms. *Circunferencia abdominal:* 47 cms. *Índice de Wilkins:* 51/48: 1.06.

Tejido celular subcutáneo disminuido, no se observan nevi pigmentados, mucosas bien coloreadas.

Examen Físico Regional: Cráneo: braquicefálico, pequeño, facies: triangular (Fig. 1), frente alta y ancha, ojos grandes, no hay epicanthus, hipertelorismo no muy marcado; cejas de forma normal, pestañas largas, nariz pequeña, de raíz ancha, boca normal, malposición de los dientes, paladar ojival, mentón algo prominente, no hay retrognatia ni micrognatia, orejas bien desarrolladas, de forma normal, de implantación baja (Fig. 2). Cuello corto, no pterigion colli, implantación baja del pelo en la nuca. *Tronco:* escápulas aladas, hombro izquierdo algo más elevado que el derecho; tórax ancho comparado con la pelvis, no hipoplasia de los pezones. *Aparato respiratorio:* normal. *Aparato circulatorio:* tonos cardíacos bien golpeados; no se auscultan soplos, pulso: 90 por minuto, T.A.: 95/60, pulsos femorales palpables. *Abdomen:* nada a señalar. *Hígado:* borde inferior no palpable, bazo: no palpable ni percutible. *Columna vertebral:* discreta escoliosis lumbar, pelvis estrecha (Fig. 3). *Aparato genitourinario:* riñones no palpables, puntos renoureterales no dolorosos; genitales externos de tipo femenino, de carácter infantil. *Extremidades:* cubitus valgus más marcado del lado



Fig. 1.—Cara de la paciente vista de frente, se aprecia el hipertelorismo no muy marcado y la frente alta.



Fig. 2.—Vista de perfil: Se observa la nariz pequeña y la implantación baja de la oreja.

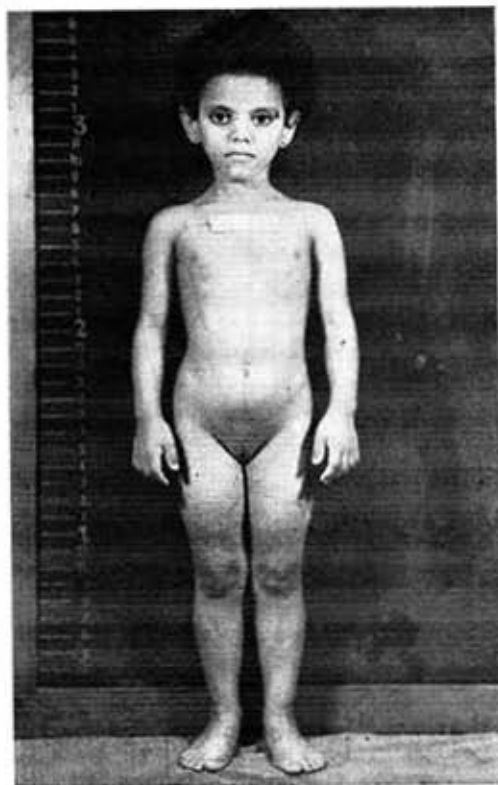


Fig. 3.—Se nota la cortedad de la talla y el aspecto androide de las caderas.

derecho, manos: dedos cortos. Genu valgo: hay sindactilia parcial del 2do. y 3er. dedos de ambos pies, pie plano bilateral con metatarso varo. Sistema nervioso: nada a señalar.

Exámenes Complementarios: hemograma, orina, heces fecales, urea y glicemia normales.

Estudio Radiológico: Manos y muñecas: se observa preponderancia de las falanges en relación con el 4to. metacarpiano; el signo del metacarpiano es positivo por acortamiento relativo del 4to. en relación con el 3ro.

El ángulo del carpo es normal, midiendo 139 grados. *Edad ósea:* La edad ósea corresponde a 6 años 10 meses; los cambios óseos son compatibles con disgenesia gonadal.

Cráneo: buen desarrollo de los senos perinasales, hipertelorismo. El ángulo nasal es de 135 grados; silla turca normal, cráneo pequeño.

Rodillas: (1) El cóndilo interno del fémur se agranda y se extiende por debajo del nivel del externo, (2) La epifisis tibial se afina en su parte interna, el platillo tibial se deprime. (3) La metáfisis se proyecta ligeramente hacia dentro, como una exostosis; genu valgo bilateral.

Tórax: normal, no hay alteraciones pleuropulmonares.

Antebrazos: Cúbito valgo; el radio describe una curva mirando al cúbito, este último es más corto que el primero. *Pelvis y columna lumbar:* pelvis androide con ligera hipoplasia de los huesos ilíacos. Se observa una modera-

da escoliosis lumbar y algunos cuerpos vertebrales con aumento de su diámetro vertical.

Telecardiograma: normal. **Pielografía:** no hay alteraciones.

Pelvineumografía: El útero aparece muy reducido en tamaño, sin que se visualicen las sombras correspondientes a los ovarios.

Determinación de F.S.H.: Método de *Bradbury*: resultado negativo: 1×6 U.

R. (11-6-1971). Determinación de los 17 ketosteroides en orina, método de *J. Drekter*, resultado: 6.8 mlg./24 horas (valores normales: menos de 10 mlg./24 horas); volumen de la orina 615 mls. (21-5-1971).

Test mental: (21-11-1968). Test de *Goodenough*: edad cronológica: 6 años 5 meses, E.M.: 4 años 3 meses, C.I.: 66. Test de *Merrill*: edad cronológica 6 años 5 meses, E.M.: 4 años 11 meses, C.I.: 77.

Estudio citogenético: Cromatina sexual: examen de frotis bucal, coloración aceto-orceína: Cuerpos de *Barr*: 0%, la prueba se realizó en 3 ocasiones con el mismo resultado; se contaron 600 células.

Dermatoglifos: Método de tinta. Mano izquierda: patrones digitales: V: bucle radial, IV: bucle radial, III: bucle cubital, II: bucle cubital,

I: bucle cubital; posición de atd: 58° ; patrones tenares: no se observan figuras; patrones hipotenares: bucle radial; patrones interdigitales: bucle en IV espacio interdigital; ab: 36; surco simiano incompleto, pliegues de flexión digitales normales. Mano derecha: patrones digitales: I: bucle cubital, II: bucle cubital, III: bucle cubital, IV: bucle cubital, V: bucle cubital; posición de atd: 48° ; patrones tenares: no hay figuras; patrones hipotenares: bucle radial; patrones interdigitales: bucle en IV espacio interdigital; ab: 38; surco simiano incompleto, pliegues de flexión digitales normales; número total de crestas digitales: 144. Conclusiones: posición en "t" del ángulo "atd" bilateralmente, predominio de bucles cubitales en patrones digitales; fisuras hipotenares en ambas palmas, surco simiano incompleto bilateral (Fig. 4).

Estudio cromosómico: Se hicieron, en dos ocasiones, cultivos de sangre periférica (Método de *Grouchy*),⁹ con algunos meses de intervalo. Se analizaron las metafases y se cariotiparon. Los resultados de estos estudios se observan en el cuadro I. En ambos cultivos, estaba presente un cromosoma anormal, en forma de anillo, cuyo tamaño era poco variable y correspondía aproximadamente al de un

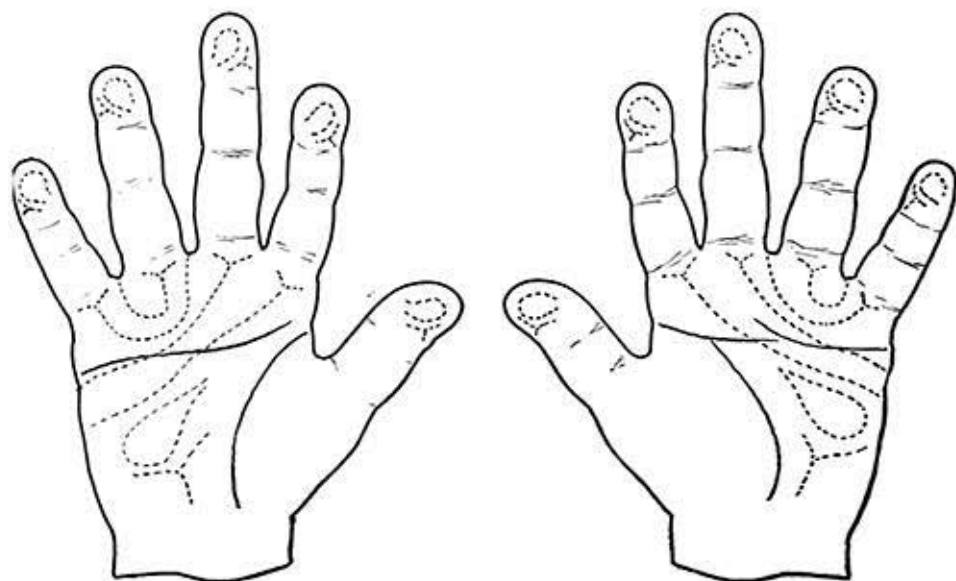


Fig. 4.—Dermatoglifos de ambas manos de la paciente.

CUADRO I
NUMERO DE CROMOSOMAS

	45	45,X	46,XXr	46,XX	Total
1er. cultivo linfocitos	3 (6.4%)	6 (12.8%)	36 (76.5%)	2 (4.3%)	47
2do. cultivo linfocitos	4 (9.1%)	8 (18.2%)	22 (50.0%)	10 (22.7%)	44

pequeño acrocéntrico del grupo G (Fig. 5). Había una línea celular con 45, X y otra, en proporción más pequeña, 46, XX y la tercera 46, XXr (Fig. 6). Consideramos que se trata de un triple mosaico: 45, X/46, XXr/46, XX y que el cromosoma anular representa aproximadamente 1/5 parte de un X.

COMENTARIOS

Esta niña, a nuestro juicio, presenta un síndrome de *Turner*, aunque no absolutamente completo, pues no hay pterigion colli, hipoplasia de pezones y varias de las anomalías faciales que fueron descritas por *Haddad* y *Wilkins*.¹⁰ De acuerdo a la definición del síndrome (*Lamy* y cols.¹⁵) que especifica que éste se caracteriza por enanismo, una o varias malformaciones congénitas y signos de disgenesia gonadal, la niña cumple estos requisitos clínicos y además, radiológicamente, tiene manifestaciones óseas de la entidad y ausencia de ovarios demostrada por la pelvineumografía. No se trata de una disgenesia gonadal pura, pues, según *Harnden* y *Stewart*,¹¹ las características de ésta son, un fenotipo femenino, sin alteraciones de la talla, sin malformaciones somáticas, ausencia de desarrollo mamario y menstruación, órganos genitales infantiles, útero rudimentario, gónadas ausentes o sustituidas por una cintilla fibrosa ("streak gonad") y un complemento cromosómico 46, XY.

Algunas de estas pacientes pueden ser XX, aunque es más raro.

El cuadro clínico de los casos de cromosoma X anular es variable. A veces, es un síndrome de *Turner* completo^{3,23} o incompleto.^{7,12,17,18,22} Las pacientes de *Neu* y cols.,²¹ de *Bain* y cols.² y de *Bishop* y cols.⁵ sólo tienen enanismo, aunque la primera padecía de trastornos menstruales, pero se desconoce el estado de sus gónadas. También vemos signos turnerianos en la primera joven citada por *Jagiello* y cols.¹³ pero la segunda tiene una talla normal, hecho que llama la atención, porque la baja estatura parece ser un signo constante.²¹ Por último, el caso de *Fisher*⁸ era portador de malformaciones múltiples severas.

La cromatina sexual de nuestra paciente es negativa. En la revisión que hemos realizado, algunas también son cromatin-negativas^{6,17,22,23,21} pero las demás tienen la masa cromática en sus células,^{2,3,5,7,12,13,18} aunque la positividad es baja, salvo en los casos de *Jagiello* y cols.¹³

Los dermatoglifos no se han estudiado en todas las pacientes. En el cuadro II anotamos los hallazgos dermatoglíficos que hemos podido recoger en la literatura. Podemos decir que muestran algunas de las características del síndrome de *Turner* como nuestra observación.

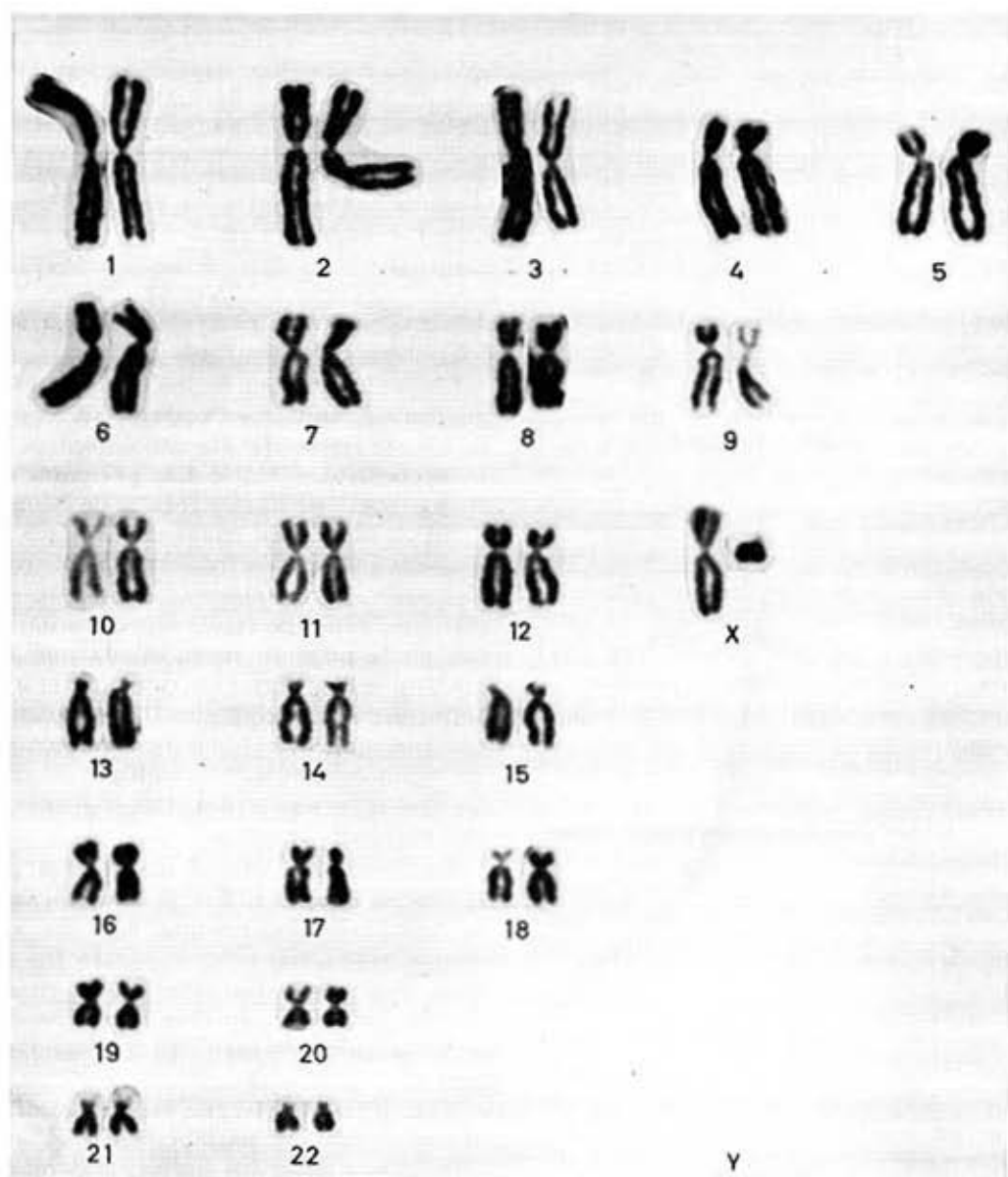


Fig. 5.—Cariotipo de una mitosis con 46, XXr. Se ha colocado el cromosoma en anillo al lado del X normal.

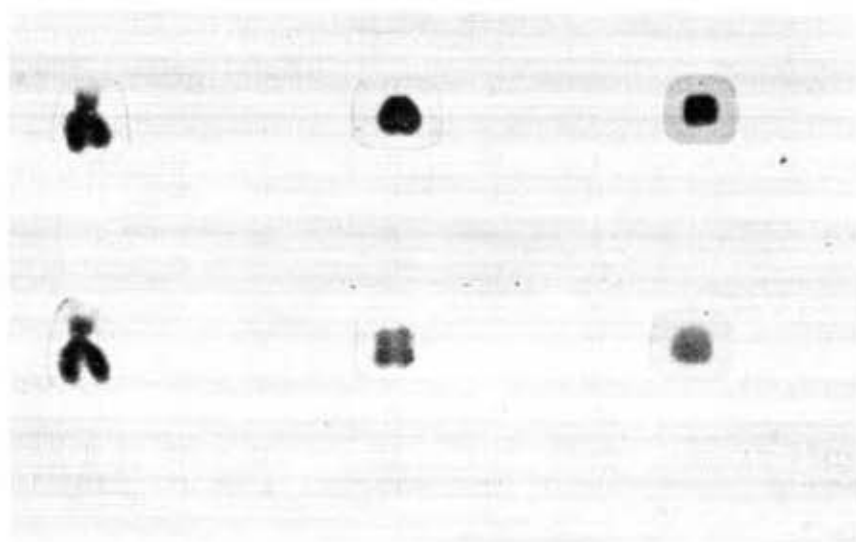


Fig. 6.—Distintos aspectos del cromosoma en anillo. Para poder apreciar su tamaño se ha colocado en dos filas al lado de un cromosoma del grupo G. Su tamaño es aproximadamente el de un pequeño acrocéntrico.

CUADRO II

HALLAZGOS DERMATOGLIFICOS EN CASOS DE CROMOSOMAS X ANULAR

Patrones Palmares

	Tenar	Hipotenar	Interdigital	Ard	No. Total de crestas digitales	Ab	Surco simiano
Paolini y cols. (22)	I —	—	—	t			no
	D —	—	—	t			no
Baué (3)	I —	W	—	t,t'			no
	D —	W	—	t,t'			no
Deminatti y cols. (7)	I —	U	—	t'			no
	D —	—	—	13			no
Neu y cols. (21)	I LC	W	L III	10		51	no
	D O	R	L III	11	139	48	no
Borbolla y Vázquez	I O	R	L IV	t'		36	incompleto
	D O	R	L IV	t'	144	38	incompleto

Patrones Digitales

		I	II	III	IV	V
Paolini y cols. (22)	I	W	R	W	U	U
	D	U	U	U	W	U
Baué (3)	I	U	R	R	U	U
	D	U	U	U	U	U
Deminatti y cols. (7)	I	U	U	U	U	
	D		4U, 1R	U		U
Neu y cols. (21)	I	U	R	U	U	U
	D	U	U		U	U
Borbolla y Vázquez	I	U	U	U	R	R
	D	U	U	U	U	U

- I: mano izquierda.
- D: mano derecha.
- L III: bucle en III espacio interdigital.
- L IV: bucle en IV espacio interdigital.
- LC: bucle carpiano.
- U: bucle cubital.
- R: bucle radial.
- W: torbellino.
- : no especificado.
- O: ausente.

Todos los casos publicados de cromosoma X anular son mosaicos. En la mayoría, dos líneas celulares están presentes: 45, X/46, XXr^{2,3,5,7,8,12,22,23}

En otros,^{17,18} además de los clones 45, X y 46, XXr, existía otro con dos cromosomas X anulares, 47, XXr, Xr. En las pacientes de Luers y cols.¹⁸ y de Neu y cols.²¹ con triple mosaico, había además células 46, XX.

Jagiello y cols.¹³ refieren 4 líneas celulares: 45, X/46, XX/46, XXr/47, XXXr, es decir que vieron también algunas mitosis con 2 X y el anillo del X (cuadro III).

El tamaño del anillo es variable. El que describieron Fisher⁶ y Pfeiffer y Buchner²⁵ era como un pequeño acro-

céntrico. Su forma también es cambiante, como un disco, anular y enrollado en 8. A veces, es multicéntrico, como el cromosoma observado por Neu y cols.²¹ en una célula tetraploidea. McClintock¹⁹ demostró, en sus trabajos en el maíz, que estos cromosomas en anillo son inestables. Se modifican a través de varios ciclos nucleares sucesivos y aumentan de tamaño mediante duplicaciones de los segmentos que forman el anillo o disminuyen por pérdidas.

Algunos estudios autorradiográficos con timidina tritiada se han hecho para ver si la duplicación del cromosoma anular es más tardía y por tanto corresponde a un cromosoma X. Los resultados no son del todo concluyentes. A veces así lo hace^{17,21} pero otras^{8,23} no.

CUADRO III

MOSAICO 45,X/46,XXr	45,X/46,XXr/46,XX
Hustin y Stoelinga ⁽¹²⁾ Bain y cols. ⁽²⁾ Bishop y cols. ⁽⁵⁾ Paolini y cols. ⁽²²⁾ Pfeiffer y Buchner ⁽²³⁾ Baué ⁽³⁾ Fisher ⁽⁸⁾	Neu y cols. ⁽²¹⁾ Deminatti y cols. ⁽⁷⁾ Borbolla y Vázquez
MOSAICO 45,X/46,XXr/47,XXrXr	45,X/46,XX/46,XXr/47,XXrXr
Lindsten y Tillinger ⁽¹⁷⁾	Luers y cols. ⁽¹⁵⁾
MOSAICO 45,X/46,XX/46,XXr/47,XXXr	
Jagicello y cols. ⁽¹³⁾	

SUMMARY

Borbolla, V. L. et Vázquez R., B. *Triple mosaic 45, X/46, XXr/46, XX in a seven-year old girl.* Rev. Cub. Ped. 44: 1, 1972.

An annular X-chromosome in a seven-year old girl who presents an incomplete Turner's syndrome, was found. She is chromatin-negative, shows some dermatoglyphic changes and is a triple-mosaic carrier: 45, X/46, XXr/46, XX.

RESUME

Borbolla V., L. et Vázquez R., B. *Triple héritage 45, X/46, XXr/46, XX dans une petite fille âgée de 7 ans.* Rev. Cub. Ped. 44: 1, 1972.

On trouve un chromosome X annulaire dans une petite fille âgée de 7 ans qui présente un syndrome de Turner incomplet. Elle est chromatine-négative, on montre aussi quelques altérations dermatoglyphiques et elle est porteuse d'un triple héritage: 45, X/46, XXr/46, XX.

РЕЗЮМЕ.

Лианэ В. В., Вазкез Б. *Тройной мозаик 45, X/46, XXr /46, XX у 7-летней девочки.* Rev. Cub. Ped. 44: 1, 1972.

Обнаруживается X-кольцевая хромосома у девочки 7 лет с неполным синдромом Турнера. Пациентка-хроматин отрицательная, у неё различные дерматоглифные изменения и она является носительницей тройного мозаика: 45, X/46, XXr /46, XX.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Baikie, A. G., Court-Brown, W. M., Jacobs, P. A. and Milne, J. S.: Chromosome studies in human leukaemia, Lancet, 2: 425, 1959.
- 2.—Bain, A. D., Gault, I. K. and Farquhar, J. W.: A ring X chromosome in dwarfism, Lancet, 1: 820, 1965.
- 3.—Baué, M. G.: Syndrome turnérien avec chromosome en anneau et daltonisme. Etude de l'origine du chromosome atypique, Bull. féd. Soc. Gynéc. et Obst. franç., 19: 343, 1967.
- 4.—Bender, M. A., and Gooch, P. C.: Persistent chromosome aberrations in irradiated

- human subjects, *Radiation Res.*, 16: 44, 1962.
- 5.—*Bishop, A.M., Blank, C.E., Simpson, K., and Dechurst, C.U.*: An X0/X ring X chromosome mosaicism in an individual with normal secondary sexual development, *J.M. Genet.*, 3: 129, 1966.
 - 6.—*Buckton, K.E., Jacobs, P.A., Court-Brown, W.M., and Doll, R.*: A study of chromosome damage persisting after X-ray therapy for ankylosing spondylitis, *Lancet*, 2: 676, 1962.
 - 7.—*Deminatti, M., Maillard, E., Fossati, P. et Bulteel, M.F.*: A propos d'un cas de chromosome X en anneau, *Ann. Génét.*, 11: 56, 1968.
 - 8.—*Fisher, G.W.*: Ring chromosome mosaicism in a severely subnormal child with multiple congenital malformations, *J. Ment. Defic. Res.*, 9: 39, 1965.
 - 9.—*Grouchy, de, J., Roubin, M. et Passage, E.*: Microtechnique pour l'étude des chromosomes à partir d'une culture de leucocytes sanguins, *Ann. Génét.*, 5: 45, 1964.
 - 10.—*Haddad, H. M., and Wilkins, L.*: Congenital anomalies associated with gonadal aplasia: Review of 55 cases, *Pediatrics*, 25: 885, 1959.
 - 11.—*Harnden, D.G., and Stewart, J.S.S.*: The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis, *Brit. Med. J.*, 2: 1285, 1959.
 - 12.—*Hustinx, T.W.J. and Stoelinga, G.B.A.*: A ring-X chromosome in part of the somatic cells of a patient with some characteristics of the Turner syndrome, *Genet.*, 35: 1, 1964.
 - 13.—*Jagiello, G.M., Kaminelsky, H. A., Ricks, Ph. Jr., and Ryan, R.J.*: Primary amenorrhea. A cytogenetic and endocrinologic study of 18 cases, *J.A.M.A.*, 198: 30, 1966.
 - 14.—*Kistenmacher, M.L., and Dunnett, H.H.*: Comparative behavior of ring chromosome, *Am. J. Hum. Genet.*, 22: 304, 1967.
 - 15.—*Lamy, M., Josso, N., de Grouchy, J. et Bitan, A.*: Anomalies des gonosomes. Maladies humaines par aberrations chromosomiques, tome III, p. 50, l'Expansion Scientifique Française, ed., Paris, 1965.
 - 16.—*Levan, A.*: Self-perpetuating ring chromosomes in two human tumours, *Hereditas*, 42: 365, 1956.
 - 17.—*Lindsten, J., and Tillinger, K.G.*: Self-perpetuating ring chromosome in a patient with gonadal dysgenesis, *Lancet*, 1: 593, 1962.
 - 18.—*Luers, T., Struck, E., and Nevinny-Stickel, J.*: Self-perpetuating ring chromosome in gonadal dysgenesis, *Lancet*, 2: 887, 1963.
 - 19.—*Mc Clintock, B.*: A correlation of ring shaped chromosome with variegation in *Zea Mays*, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 18: 677, 1932.
 - 20.—*Morgan, L.F.*: A closed X chromosome in *Drosophila Melanogaster*, *Genetics*, 18: 250, 1963.
 - 21.—*Neu, R.L., Kajii, T., Voorhess, M.L., and Gardner, L.I.*: Triple (45, X/46, XXr/46, XX) mosaicism in a phenotypic female, *J. Pediat.*, 74: 794, 1969.
 - 22.—*Paolini, P., Berger, R., Réthoré, M.O., La-faurcade, J. et Lejeune, J.*: Sur un cas de chromosome X en anneau, *Ann. Génét.*, 9: 78, 1966.
 - 23.—*Pfeifer, R.A., and Buchner, Th.*: Absence of late replication of a human X-ring chromosome, *Nature*, 201: 804, 1964.
 - 24.—*Tough, I.M., Buckton, K.E., Baikie, A.G., and Court-Brown, W.M.*: X-ray-induced chromosome damage in man, *Lancet*, 2: 849, 1960.