



Trisomía parcial 1q por translocación materna

C. Campos Tristán y B. Fernández Puntero

Servicio de Análisis Clínicos. Genética. Hospital del Niño Jesús. Madrid.

(*An Esp Pediatr* 2000; 52: 178-184)

INTRODUCCIÓN

La translocación balanceada en uno de los progenitores puede dar origen a individuos con segmentos duplicados o delecionados, debido a la agregación meiótica de los cromosomas translocados. La trisomía parcial del cromosoma 1, debida a una duplicación de una parte distal del brazo largo de este autosoma, ha sido descrita en muy pocas ocasiones, en pacientes claramente distinguibles en 2 grupos diferenciados. Así, hay constancia de individuos con severas malformaciones congénitas, retraso mental y psicomotor y muy corta vida media¹⁻⁶. Otros pacientes presentan malformaciones de carácter algo más leve, retraso en el crecimiento y mayor supervivencia⁷⁻¹⁶.

Los distintos autores que han comunicado casos de trisomía del cromosoma 1 han intentado definir un síndrome asociado a esta cromosopatía^{4,7,8,11} en función de otros pacientes descritos en la literatura^{1,3,5,15-18} o han elaborado interesantes revisiones en las que se hacen comparaciones entre los distintos casos clínicos comunicados, en función de los hallazgos clínicos y fenotípicos acompañantes^{9,12,13,19}.

En este trabajo, se presenta un caso de trisomía parcial del cromosoma 1, definiendo sus rasgos fenotípicos y las implicaciones clínicas de esta cromosopatía en el paciente en cuestión, confirmando la opinión de otros autores que señalan la bien conocida variabilidad fenotípica que acompaña a las aberraciones autosómicas de este tipo¹⁰. Dicha variabilidad fenotípica puede ser debida a que la translocación no balanceada del paciente, que resulta en una trisomía parcial, se acompaña además de una monosomía que también podría ser responsable, al menos en parte, de las diferentes manifestaciones descritas en la literatura, tal y como sugiere Rasmussen¹³. Así pues, es difícil establecer un correcto diagnóstico basado sólo en las evidencias clínicas, haciéndose necesario el estudio del cariotipo cuando se sospeche este tipo de cromosopatía⁹.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Lactante de 6 meses de edad, llevado al hospital con fiebre intermitente desde hace un mes. Se trata de una niña, de padres sanos sin consanguinidad, nacida a término tras un embarazo controlado, con reposo durante el primer semestre, por aborto previo. En una ecografía de control se observó oligoamnios; el parto fue por cesárea, que hubo de ser realizada al detectar retraso en el crecimiento intrauterino y sufrimiento fetal agudo. La edad gestacional fue de 37 semanas y el peso del neonato de 2.500 g, precisando oxigenoterapia durante 20 días, por distrés respiratorio transitorio. En el momento de su ingreso en el hospital su peso era de 5,1 kg (por debajo del percentil 3), talla de 61 cm (por debajo del percentil 3) y perímetro craneal 44 cm (percentil 90). De esta forma presentaba un retraso ponderostatural, así como deficiente estado nutritivo, palidez de piel, pelo ralo e hipertelorismo, rasgos que pueden apreciarse en la **figura 1**; tórax en quilla e hiperflexión de miembros inferiores. Así mismo presenta macrocefalia con fontanela anterior amplia y posterior abierta, dehiscencia de suturas, taquipnea, tiraje sub e intercostal, fisura palatina posterior, mancha mongólica, hendiduras antimongoloides, paladar ojival e importante retraso psicomotor. Los datos de laboratorio estaban dentro de los rangos normales –incluyendo amoníaco, ácido láctico, pH, aminoácidos, ácidos orgánicos y biotinidasa–, con excepción de leucocitosis, ligera anemia y plaquetopenia, posiblemente por un proceso de otitis media que justifica la febrícula por la que acude y es ingresada en este centro. En el estudio radiológico se describe radiología de tórax sin alteraciones, ecografía abdominal en la que se observan riñones mal rotados y resto normal. Se descarta cardiopatía.

El aspecto sindrómico de la niña y el evidente retraso psicomotor sugieren un estudio más profundo por el servicio de neurología que destaca, además de los rasgos ya citados, polimalformación con facies peculiar, fo-

Correspondencia: C. Campos Tristán. Servicio de Análisis Clínicos. Genética. Hospital del Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido en noviembre de 1998.

Aceptado para su publicación en julio de 1999.

sita preauricular bilateral, orejas de implantación baja, fisura palatina posterior con úvula partida, voz ronca, pelo y cejas toscas, raíz nasal ancha y boca en carpa. Respecto a su movilidad y actitud, se observan manos cerradas, con inclusión en pulgares, limitación en la extensión de las falanges, cadera con limitación en abducción, pies en equinovaro, sonrisa social a los 3 meses y sin sostén cefálico hasta los 7. Sedestación con apoyos, emite gorjeos y fija la mirada, pero no sigue objetos. Hipotonía troncoaxial con hipertonía de miembros. Masas musculares blandas y escasas.

La TAC craneal realizada indica probable agenesia parcial de cuerpo caloso, circunvoluciones anormales, digitaciones y surcos no bien definidos e imagen en área posterior izquierda de tipo esquizoencefálica. La RM sugiere leucomalacia periventricular, de probable etiología hipóxico isquémica perinatal. Además, presenta una severa afectación de la vía óptica.

Debido a su aspecto sindrómico y retraso psicomotor, es remitida a esta sección de genética, para estudio de su cariotipo.

El análisis cromosómico se llevó a cabo mediante cultivos de sangre periférica obtenida por venopunción. El cultivo se realiza en medios RPMI y F10, con posterior aplicación de técnicas de bandas G.

Se estudiaron 100 metafases de cada miembro de la unidad familiar (padre, madre y paciente), presentando la madre 2 cromosomas anormales: un cromosoma 6 con el brazo corto más largo que su homólogo, y un cromosoma 1 con el brazo largo acortado en su porción distal (fig. 2). Se trata de una translocación equilibrada (1;6), siendo los puntos de rotura en q42 y p25, respectivamente. La fórmula cromosómica materna corresponde con: 46, XX, der (6), t (1,6) (q42;p25), cariotipo representado en la figura 2.



Figura 1. Facies de la paciente a los 10 meses de edad.

El probando ha heredado el cromosoma 6 materno anómalo, siendo su fórmula: 46,XX,+der (6) t (1;6) (q42;p25) (fig. 3). La transmisión de esta translocación se ha dado por un mecanismo de segregación adyacente I durante la meiosis materna. Por tanto, el diagnóstico definitivo es de trisomía distal del cromosoma 1, con monosomía parcial del cromosoma 6, debido a una translocación materna.

DISCUSIÓN

Hay pocos casos descritos en la literatura de trisomía parcial del cromosoma 1, en los que se hallan implicados distintos puntos de rotura del autosoma: 1q23, 1q25, 1q31, 1q32 y 1q42^{9,14}. En principio, lo más frecuente es la rotura en q32, por lo que parece ser el punto más frágil^{9,15}. Por otro lado, parece que la duplicación de las bandas q23 y/o q25 podría ser responsable de la severidad de los hallazgos clínicos¹⁵. Algunos autores han intentado definir el síndrome que parece ir asociado a es-

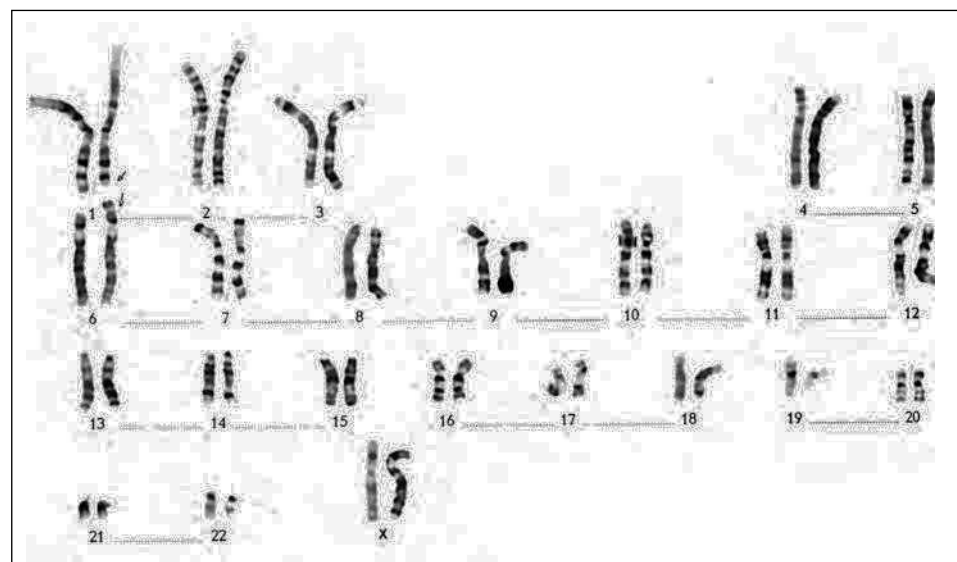


Figura 2. Cariotipo de la madre, portadora de la translocación (1;6) (bandas G).

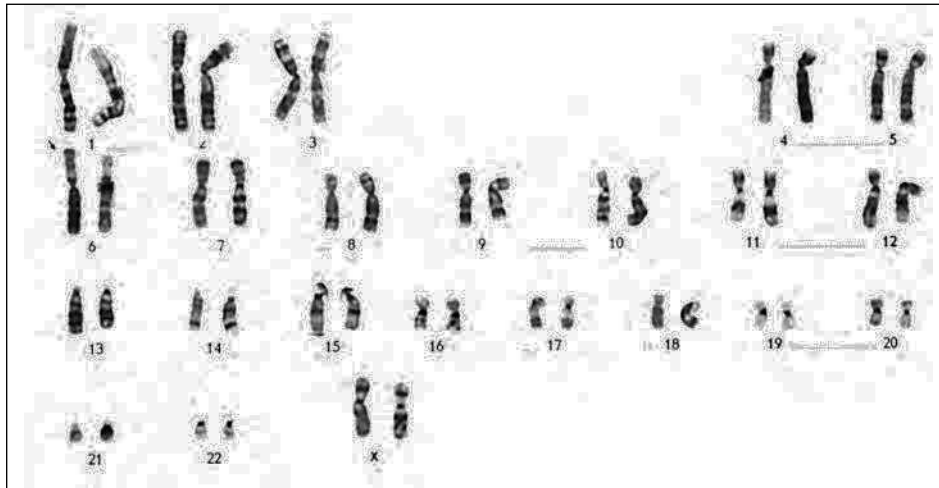


Figura 3. Cariotipo del probando en bandas G, mostrando un cromosoma 6 con una porción extra en el brazo corto.

ta cromosopatía^{4,8}, ya que se empezaron a encontrar coincidencias en los hallazgos clínicos y rasgos fenotípicos de los pacientes que la presentan¹⁵.

Aunque hace tiempo se dijo que la severidad de las anomalías fenotípicas no parece necesariamente relacionada con la longitud del segmento trisómico⁴, algunos autores han sugerido que la trisomía que afecta a fragmentos de más de la mitad distal del cromosoma 1 parece ser incompatible con la vida¹⁹, es decir, que si la

región implicada sólo incluye la mitad distal del cromosoma, entonces el tamaño de la región duplicada no parece relacionarse con la severidad clínica. Según parece la rotura más distal y de un segmento pequeño puede incluso no presentar implicaciones clínicas, mientras que si la rotura es proximal y el segmento duplicado mayor, la cromosopatía podría ser letal⁹. Así, la duplicación de una parte de los dos tercios distales del brazo largo (regiones 2, 3 y 4) origina severas consecuencias

TABLA 1. Comparación de los principales rasgos fenotípicos y alteraciones clínicas de pacientes descritos con trisomía parcial 1q

Referencia	Berghe (1973)	Neu (1973)	Norwood (1974)	Garret (1975)	Sole (1983)	Steffensen (1977)
Sexo	V	M	V	V	M	V
Translocación	(1;12)(q2;p13)	(1;4)(q3;p34)	(1;3)(q23;p25)	(1;4)(q25;q35)	(1;18)(q25;q23)	(1;1)(q3;2q44)
Edad/supervivencia	5 h†	11 s†	7 h†	48 h†	3 a	6 s†
Retraso psicomotor/ crecimiento	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
Macrocefalia						
Frente prominente						
Fontanelas abiertas/ dehiscencia suturas						
Hipertelorismo/hendiduras antimongoloides	+/	-/	+/+	+/	+/	-/
Puente nasal ancho/ micrognatia	/+	/+	+/+	/+	/+	/+
Paladar hendido/ labios hendidos	-/-	-/-	+/+	+/-	/+	-/-
Orejas de implantación baja	-	+	-	+		+
Clino/sindactilia					+/	
Hemangiomas/hirsutismo- pelo ralo			/+			
Malformaciones óseas						
Afectación visual/ afectación genital	/+		/+	/+		/+
Afectación cardíaca/timo	+/+	+/+	-/+	-/+		+/-
Afectación biliar	/+	/-	+/+	/-		/-

+: presencia de rasgo o alteración; -: ausencia de rasgo; d: días; s: semanas; m: meses; a: años, y †: fallecido. En algunas filas de la tabla se reseñan 2 rasgos del paciente. V: varón; M: mujer.

TABLA 2. Comparación de los principales rasgos fenotípicos y alteraciones clínicas de pacientes descritos con trisomía parcial 1q

Referencia	Yunis (1977)	Bonfante (1978)	Taysi (1978)	Taysi (1978)	Michels (1984)	Dupont (1994)	Rasmussen (1990)	Rasmussen (1990)
Sexo	M	V	V	V	V	V	M	V
Translocación	(1;3) (q32;p25)	(1;10) (q32;q26)	(1;6) (q32;p25)	(1;6) (q32;p25)	(1;22) (q32;pter)	(1;15) (q32;q26)	(1;10) (q4;1q26)	(1;4) (q41;q34)
Edad/supervivencia	11 m	26 d/†	39 a	30 a	9 m/†	Varias s/†	5 a	17 m
Retraso psicomotor/ crecimiento	/+		+/+	+/+	+/+	+/+	+/-	+/+
Macrocefalia					+		+	+
Frente prominente	+				+	+	+	+
Fontanelas abiertas/ dehiscencia suturas					+/+		+/+	+/+
Hiperterlorismo/ hendiduras antimongoloides	-/		-/	/+	-/+		-/	-/
Puente nasal ancho/ micrognatia	-/		-/+	+/+	+/+		+/+	/+
Paladar hendido/ labios hendidos	-/-		-/-	-/-	+/		+/	+/
Orejas de implantación baja	+	+	-	-	+	+	+	+
Clino/sindactilia			+/	+/+		+/+		
Hemangiomas/ hirsutismo-pelo ralo					+		+/	+/
Malformaciones óseas						+		
Afectación visual/ afectación genital			-/	-/	-/+		+/	/+
Afectación cardíaca/timo	-/-	+/	-/-	-/-	+/	+/	-/	+/
Afectación renal/ biliar	-/		-/	-/				

+: presencia de rasgo o alteración; -: ausencia de rasgo; d: días; s: semanas; m: meses; a: años, y †: fallecido. En algunas filas de la tabla se reseñan 2 rasgos del paciente. V: varón; M: mujer.

clínicas, como retraso del crecimiento intrauterino, anomalías cardíacas y de timo, ausencia de vesícula biliar, labios y paladar hendidos y corta supervivencia, mientras que si el segmento trisómico forma parte sólo del primer tercio distal del brazo largo del cromosoma 1, las implicaciones clínicas no son tan severas¹⁵, como por ejemplo retraso mental, hipertelorismo, micrognatia, orejas de implantación baja, etc.

Por otro lado, Rasmussen¹³ sugirió que la delección coexistente en cada uno de los pacientes descritos podría ser el origen de la mayor parte de las diferencias observadas en las manifestaciones clínicas de los distintos casos descritos en la literatura. Así, Michels¹² afirma que alguna de las manifestaciones del caso que presenta podrían evocar el síndrome de los ojos de gato, posiblemente por la alteración del cromosoma 22 del paciente,

de igual forma que el caso presentado por Duillo², con monosomía del 5, tiene un llanto que recuerda el síndrome del maullido del gato.

El paciente de este caso ha sido diagnosticado de trisomía parcial del cromosoma 1, con translocación del cromosoma 1 al 6, con punto de rotura en q42 y punto de unión en p25. Han sido descritos ya otros casos de translocación entre estos 2 cromosomas^{9,10,15,20}, y aunque la rotura en el brazo largo del cromosoma 1, q42, no es en el punto que otros autores han definido como el más frecuente^{9,15}, coincide con los casos presentados por algunos investigadores^{2,4,6,8-11,13,20,21}. La translocación implica al segmento p25, al igual que algunos casos descritos en la literatura¹⁵. De igual forma, la cromosomopatía presentada en este trabajo (1;6) (q42;p25) es casi idéntica a la expuesta en el de Pierquin et al (1;6)

TABLA 3. Comparación de los principales rasgos fenotípicos y alteraciones clínicas de pacientes descritos con trisomía parcial 1q

Referencia	Duillo (1979)	Lieberfarb (1979)	Lieberberg (1979)	Lieberberg (1979)	Lieberberg (1979)
Sexo	M	V	M	V	M
Translocación	(1;5)(q42;p15)	(1;18)(q42;p11)	(1;18)(q42;p11)	(1;18)(q42;p11)	(1;18)(q42;p11)
Edad/supervivencia	1 a	8 a	6 m	30 a	29 a
Retraso psicomotor/crecimiento	+/+	+/+	+/-	+/+	+/-
Macrocefalia	+	+	+	+	+
Frente prominente	+	+	+	+	+
Fontanelas abiertas/dehiscencia suturas	+/+	-/-	+/+	+/+	-/-
Hipertelorismo/hendiduras antimongoloides	+/-	/+	/-	/+	/+
Puente nasal ancho/micrognatia	-/+	/+	/+	/+	/+
Paladar hendido/labios hendidos	+/	+/	+/	+/	+/
Orejas de implantación baja	+	-	-	+	+
Clino/sindactilia	-/+				
Hemangiomas/hirsutismo-pelo ralo	+/+	-/	-/	+/	-/
Malformaciones óseas					
Afectación visual/afectación genital	+/				
Afectación cardíaca/timo	+/	-/	+/	-/	-/
Afectación renal/biliar					

+: presencia de rasgo o alteración; -: ausencia de rasgo; d: días; s: semanas; m: meses; a: años, y †: fallecido. En algunas filas de la tabla se reseñan 2 rasgos del paciente. V: varón; M: mujer.

TABLA 4. Comparación de los principales rasgos fenotípicos y alteraciones clínicas de pacientes descritos con trisomía parcial 1q

Referencia	Leisti (1980)	Leisti (1980)	Leisti (1980)	Leisti (1980)	Chia (1988)	Kiss (1989)
Sexo	M	V	V	M	V	M
Translocación	(1;4)(q42;p16)	(1;4)(q42;p16)	(1;4)(q42;p16)	(1;4)(q42;p16)	(1;22)(q42;p12)	(1;6)(q42;q27)
Edad/supervivencia	10 m/†	4 m/†	8 d/†	Aborto 20 s/†	5,5 a/†	11m/†
Retraso psicomotor/crecimiento	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+	+/+
Macrocefalia	+	+	+	+	+	microcefalia
Frente prominente	+	+	-	+	+	
Fontanelas abiertas/dehiscencia suturas	+/+	+/+	-/-	+/+	+/	-
Hipertelorismo/hendiduras antimongoloides	+/+	-/-	-/-	-/-		
Puente nasal ancho/micrognatia	+/+	+/+	+/-	+/+	+/	-/
Paladar hendido/labios hendidos	-/-	+/+	-/-	+/+		
Orejas de implantación baja	+	+	+/-	-	+	-
Clino/sindactilia	-/-	+/-	-/-	-/-		
Hemangiomas/hirsutismo-pelo ralo	+/	+/	-/	-/	+/	
Malformaciones óseas	+	+	-	-		
Afectación visual/afectación genital	+/	+/	+/	-/		
Afectación cardíaca/timo	+/	-/	+/	-/	+/	
Afectación biliar						

+: presencia de rasgo o alteración; -: ausencia de rasgo; d: días; s: semanas; m: meses; a: años, y †: fallecido. En algunas filas de la tabla se reseñan 2 rasgos del paciente. V: varón; M: mujer.

TABLA 5. Comparación de los principales rasgos fenotípicos y alteraciones clínicas de pacientes descritos con trisomía parcial 1q

Referencia	Rasmussen (1990)	Rasmussen (1990)	Johnson (1991)	Pierquin (1991)	Pierquin (1991)	Caso actual
Sexo	M	V	M	M	M	M
Translocación	(1;13)(q42;q34)	(1;4)(q42;q35)	(1;6)(q42;q27)	(1;6)(q42;p23)	(1;6)(q42;p23)	(1;6)(q42;p25)
Edad/supervivencia	6 a	7,5 a	1 a	1 a	5,5 m/†	7 m
Retraso psicomotor/ crecimiento	+/+	+/-	-/	+/+	+/+	+/+
Macrocefalia	microcefalia	+	+	+	+	+
Frente prominente	+	+	+	+	+	+
Fontanelas abiertas/ dehiscencia suturas	-/-	+/+	+/+	+/	+/	+/+
Hipertelorismo/hendiduras antimongoloides	+/+	+/-	+/	+/+	+/-	+/+
Puente nasal ancho/ micrognatia	/+	/-	+/	+/-	+/+	+/+
Paladar hendido/ labios hendidos	+/	+		+/	-/	+/+
Orejas de implantación baja	-		+	+	+	+
Clino/sindactilia						-/-
Hemangiomas/hirsutismo- pelo ralo	-/	-/				-/+
Malformaciones óseas				+	+	+
Afectación visual/ afectación genital			+/	-/	-/	+/-
Afectación cardíaca/timo			+/	-/	+/-	-/-
Afectación biliar						-/-

+: presencia de rasgo o alteración; -: ausencia de rasgo; 0: no se cita en el trabajo original; d: días; s: semanas; m: meses; a: años, y †: fallecido. En algunas filas de la tabla se reseñan 2 rasgos del paciente. V: varón; M: mujer.

(q42;p23), donde se establece una comparación de estas cromosomopatías con el fenotipo que se manifiesta en el síndrome de Larsen²⁰.

Así pues, el paciente en cuestión presenta determinadas similitudes fenotípicas y clínicas con los de estos autores, como retraso en el crecimiento y psicomotor, macrocefalia con fontanelas abiertas y dehiscencia de suturas; ciertos rasgos fenotípicos, que pueden apreciarse en la figura 1, caso de hipertelorismo, micrognatia y orejas de implantación baja; así como malformaciones óseas, problemas visuales, etc. Sin embargo, no presenta afectación cardíaca, renal o ausencia de vesícula biliar^{1,4,9,17,19}, ni coincide en la microcefalia indicada por Kiss¹⁰, así como no muestra ningún tipo de hemangioma como los descritos por otros autores^{2,4,8,9} y se aprecia fosita preauricular en la paciente, coincidiendo con algún trabajo de los citados¹².

En las tablas 1 a 5 se presentan casos significativos descritos en la literatura con trisomía parcial 1q, indicando algunas de las características de los pacientes, con el fin de poder establecer una comparación más eficaz con el caso que nos ocupa.

En conclusión, el paciente presenta una trisomía distal 1q, por translocación materna equilibrada al cromosoma

6: t(1;6)(q42;p25), manifestando retraso psicomotor y de crecimiento, con determinados rasgos fenotípicos clásicos de la trisomía parcial 1q y monosomía parcial 6p, con afectación ocular y de la migración neuronal, así como malformaciones óseas. La transmisión de esta translocación tiene lugar por un mecanismo de segregación adyacente I durante la meiosis materna. Así pues, ante la posibilidad de tener hijos malformados portadores, así como abortos, en próximas gestaciones estará indicado el diagnóstico prenatal.

BIBLIOGRAFÍA

- Berghe H, Eygen M, Fryns JP, Tanghe W, Verresen H. Partial trisomy 1, karyotype 46, XY, 12-, t(1q,12p)+. Humangenetik 1973; 18: 225-230.
- Duillo MT, De Toni T, Cavaliere G, Bava GL, Arslanian A, Bonioli E et al. Studio clinico e citogenetico di un caso di trisomia 1q per traslocazione familiare t(1;5) (q42;p15.3). Pathologica 1979; 71: 223-234.
- Garret JH, Finley SC, Finley WH. Fetal loss and familiar chromosome 1 translocations. Clin Genet 1975; 8: 341-348.
- Leisti J, Aula P. Partial trisomy 1(q42→ter.). Clin Genet 1980; 18: 371-378.
- Norwood TH, Hoehm H. Trisomy of the long arm of human chromosome I. Humangenetik 1974; 25: 79-82.

6. Wade J, Morgan T, Allanson J. Child with deletion of 4q and duplication of 1q. *Am J Hum Genet* 1989; 33: 553-554.
7. Vam Buggenhout G, De Coen L, Fryns JP. Partial trisomy (1q→1qter) in adulthood: further delineation of the phenotype. *Am J Hum Genet* 1998; 41: 77-81.
8. Chia NL, Bousfield R, Poon CCS, Trudi2nger BJ. Trisomy (1q) (q42→qter): confirmation of a syndrome. *Clin Genet* 1988; 34: 224-229.
9. Johnson VP. Duplication of the distal part of the long arm of chromosome 1. *Am J Med Genet* 1991; 39: 258-269.
10. Kiss P, Imrei J. Trisomy 1q. *Clin Genet* 1989; 36: 75-76.
11. Lieberfarb RM, Breg WR, Atkins L, Holmes LB. Multiple congenital anomalies/mental retardation (MCA/MR) syndrome due to partial 1q duplication and possible 18p deletion: a study of four individuals in two families. *Am J Med Genet* 1979; 4: 27-37.
12. Michels VV, Berseth CL, O'Brien JF, Dewald G. Duplication of part of chromosome 1q: clinical report and review of literature. *Am J Med Genet* 1984; 18: 125-134.
13. Ramussen SA, Frias J, Lafer ChZ, Eunpu DL, Zackai H. Partial duplication 1q: report of four patients and review of the literature. *Am J Med Genet* 1990; 36: 137-143.
14. Schorry EK, Dietrich KN, Saal HM, Blough RI, Dey S, Chernauek S et al. Partial trisomy 1q with growth hormone deficiency and normal intelligence. *Am J Med Genet* 1998; 77: 257-260.
15. Taysi S, Sekhon GS. Partial trisomy of chromosome n.º 1 in two adult brothers due to maternal translocation (1q-;6p+). *Hum Genet* 1978; 44: 277-285.
16. Yunis E, Egel H, Zúñiga R, Ramírez E, De Caballero OMT, Leibovici M. De novo trisomy 1q32→1qter and monosomy 3p25→3pter. *Hum Genet* 1977; 36: 113-116.
17. Neu RL, Gardner LI. A partial trisomy of chromosome 1 in a family with a t(1q-;4q+) translocation. *Clin Genet* 1973; 4: 474-479.
18. Steffensen DM, hu EHY, Speert DP, Wall PM, Meilinger K, Kelch RP. Partial trisomy of the long arm of human chromosome 1 as demonstrated by in situ hybridization with 5S ribosomal RNA. *Hum Genet* 1977; 36: 25-33.
19. DuPont R, Huff RW, Rigdway LE, Stratton RF, Moore CM. Prenatal diagnosis of partial trisomy 1q using fluorescent in situ hybridization. *Am J Med Genet* 1994; 50: 21-27.
20. Pierquin G, Van Regemorter N, Hayez-Delatte, Fourneau C, Bormans J, Foerster M et al. Two unrelated children with partial trisomy 1q and monosomy 6p, presenting with the phenotype of the Larsen syndrome. *Hum Genet* 1991; 87: 587-591.
21. Bortotto L, Piovan E, Furlan R, Rivera H, Zuffardi O. Chromosome imbalance normal phenotype and imprinting. *J Med Genet* 1990; 27: 527-528.