

Repercusión clínica de las anomalías cromosómicas

M. Moreno García, F.J. Fernández Martínez y E. Barreiro Miranda

Servicio de Genética. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

Las anomalías cromosómicas están presentes en un 0,7-0,8% de los recién nacidos vivos. La repercusión fenotípica de las cromosopatías es muy diversa. Pueden estar presentes también en individuos fenotípicamente normales, pero con riesgo elevado de abortos de repetición y de descendencia afectada por defectos congénitos y/o retraso mental. Es importante conocer la repercusión de las diferentes anomalías cromosómicas con el fin de proporcionar un asesoramiento correcto a los pacientes.

Palabras clave:

Cariotipo. Cromosoma. Citogenética. Fenotipo.

PHENOTYPIC CONSEQUENCES OF CHROMOSOME ABNORMALITIES

The incidence of chromosome anomalies in newborn infants is 0.7-0.8%. The phenotypic manifestations of chromosomal abnormalities are highly diverse. These anomalies may be present in phenotypically normal individuals in whom they can increase the risk of recurrent miscarriage and birth defects and/or mental retardation. It is important to determine this risk to provide patients with appropriate genetic counseling.

Key words:

Karyotype. Chromosome. Cytogenetics. Phenotype.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías cromosómicas son más frecuentes que todas las enfermedades hereditarias monogénicas juntas. Existen alteraciones cromosómicas en el 0,7-0,8% de los recién nacidos vivos^{1,2}, en el 5% de las muertes perinatales³ y en el 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre¹.

La mayoría de las concepciones cromosómicamente anormales no son viables y terminan en abortos espontáneos. En el resto de los casos, las anomalías cromosó-

micas son compatibles con la vida, pudiendo causar muy diversas alteraciones fenotípicas. La pérdida de material cromosómico es, en general, peor tolerada que la ganancia. La pérdida o ganancia de determinadas regiones cromosómicas es más deletérea que la de otras⁴. En ocasiones, las anomalías cromosómicas están presentes en individuos con fenotipo normal.

Las cromosopatías son debidas a alteraciones en el número de cromosomas (anomalías numéricas) o bien a alteración en su estructura (anomalías estructurales).

ALTERACIONES NUMÉRICAS

El complemento cromosómico humano es diploide. Cuando un cariotipo presenta un número de cromosomas diferente al normal, se dice que es heteroploide. Si es múltiplo del número haploide de cromosomas se denomina euploide; si no es múltiplo, aneuploide. Las alteraciones aneuploides generalmente afectan a un par cromosómico aislado (monosomía, trisomías, tetrasomías, etc.), pero en ocasiones afectan a dos o más pares cromosómicos (p. ej., 48,XXY, +21).

Alteraciones numéricas euploides

Entre ellas se encuentran la triploidía (69 cromosomas) y la tetraploidía (92 cromosomas). La mayoría de estas concepciones acaban en abortos espontáneos. Un 16% de los abortos espontáneos cromosómicamente anormales presentan triploidía y un 6% tetraploidía. En raras ocasiones las triploidías se han visto en nacidos vivos, pero con una supervivencia muy corta.

Alteraciones numéricas aneuploides

Las monosomías casi siempre son incompatibles con la vida, con la excepción de la monosomía del cromosoma X. Las monosomías de los cromosomas autosómicos cuando están presentes en forma de mosaico pueden ser viables⁵.

Correspondencia: Dra. M. Moreno García.
Lagasca, 13, 3º D. 28001 Madrid. España.
Correo electrónico: mmoreno.hdoc@salud.madrid.org

Recibido en octubre de 2003.

Aceptado para su publicación en mayo de 2004.

Las trisomías de los cromosomas autosómicos son en su mayoría letales, sólo las trisomías 13, 18 y 21 pueden ser viables. El resto de las trisomías autosómicas no lo son, salvo algunos casos excepcionales publicados⁶⁻¹⁰, y cuando están presentes en mosaico^{11,12}. Las trisomías, y también las tetrasomías y pentasomías, que afectan a los cromosomas sexuales (X e Y) son compatibles con la vida¹.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Se producen como resultado de roturas cromosómicas que pueden estar seguidas de un reordenamiento anormal.

Las anomalías estructurales pueden ser equilibradas o balanceadas, si no existe pérdida ni ganancia de material genético, o desequilibrada o no balanceadas si existe pérdida y/o ganancia de éste.

Las anomalías cromosómicas estructurales pueden ser heredadas de alguno de los dos progenitores o bien aparecer *de novo* en un individuo.

Alteraciones estructurales equilibradas

En la mayoría de los casos no se acompañan de repercusión fenotípica, ya que toda la información genética está completa. Pero las personas portadoras de estas anomalías tienen riesgo de descendencia afectada de alteraciones no equilibradas derivadas, de las cromosopatías equilibradas, que generalmente conducen a defectos congénitos y/o retraso mental.

La frecuencia con la que se ha observado alteraciones clínicas en individuos portadores de alteraciones cromosómicas balanceadas varía de unas publicaciones a otras. Es importante conocer el riesgo que supone el ser portador de estos reordenamientos equilibrados para informar a los pacientes.

Alteraciones estructurales equilibradas de novo

La mayor parte de los estudios publicados se han realizado en series de pacientes a los que se les hizo cariotipo por presentar alguna alteración clínica. Por lo tanto, estos datos no pueden ser extrapolados a la población general. Mucho más fiables son los datos obtenidos a partir de los cariotipos realizados en diagnóstico prenatal, aunque éstos presentan el inconveniente de la cuestionable seguridad del diagnóstico clínico en los casos en los que el embarazo fue interrumpido. Warburton¹³, revisando 377.357 casos publicados de amniocentesis, observó que el 6,7% de los recién nacidos portadores de anomalías cromosómicas balanceadas *de novo*, diagnosticadas intraútero mediante amniocentesis, presentaban anomalías congénitas y/o retraso mental. Este riesgo era de 6,1% (n = 163) para el caso de las translocaciones recíprocas, de 3,7% para las translocaciones robertsonianas (n = 51) y de 9,4% para las inversiones (n = 32)¹³. Sin embargo, el riesgo puede estar subestimado, ya que los porcentajes podrían aumentar si se hiciese un seguimiento de los re-

cién nacidos durante un período largo de tiempo¹⁴. Aunque es probable que el error en el cálculo de los riesgos sea pequeño, ya que de los casos revisados por Warburton¹³, 77 fueron seguidos durante un año de vida; de ellos, sólo uno mostró problemas que no pudieron ser detectados al nacimiento. Si se comparan estos riesgos con el de anomalías congénitas en la población general (2-3%), se observa que no existe un incremento significativo de riesgo en el caso de las translocaciones robertsonianas, pero en el caso de las translocaciones recíprocas e inversiones aumenta 2-3 veces¹³.

La repercusión fenotípica de las alteraciones cromosómicas equilibradas podría explicarse por la existencia de un desequilibrio (pérdida o duplicación) de un tamaño tan pequeño que no sea observable con las técnicas citogenéticas convencionales. O bien por concurrir un mosaicismo en otros tejidos con un reordenamiento desbalanceado¹⁴. En otras ocasiones la repercusión fenotípica se produce porque el punto de rotura en el cromosoma está situado dentro de un gen, lo cual conduce a una pérdida de función de éste; en ocasiones estos reordenamientos balanceados han ayudado a localizar los genes de varias enfermedades. Por último, podría deberse a la alteración en la función de un gen por un efecto de posición.

Se han publicado varios casos de azoospermia u oligospermia en individuos con translocaciones balanceadas entre autosomas, tanto translocaciones robertsonianas¹⁵⁻¹⁷ como recíprocas¹⁸⁻²², probablemente debido a la interferencia de las cromosopatías en la espermatogénesis¹⁷. Los reordenamientos estructurales como causa de azoospermia son poco frecuentes. En una revisión de 383 varones azoospermicos se encontró un solo caso de translocación²³ y en otro estudio entre 356 varones azoospermicos se hallaron únicamente 2 pacientes con translocaciones²⁴.

Alteraciones estructurales equilibradas heredadas

Cuando estas anomalías cromosómicas no son *de novo*, sino que están presentes también en uno de los dos progenitores, si éste es sano, el riesgo de anomalías congénitas en un hijo portador de la misma anomalía cromosómica es prácticamente igual al de la población general²⁵. Aunque no puede descartarse la existencia en el hijo de un reordenamiento más complejo que el del progenitor, no observable con las técnicas citogenéticas convencionales, en el que exista algún tipo de desequilibrio. Tampoco puede descartarse la presencia de un mosaicismo con algún reordenamiento desequilibrado que afecte a otros tejidos y no esté presente en el líquido amniótico o en los linfocitos de sangre periférica.

Otras veces la causa de alteraciones fenotípicas en hijos de portadores sanos de anomalías cromosómicas es la disomía uniparental (cuando ambas copias de un cromosoma determinado, o de un segmento cromosómico, proceden de un único progenitor), debido a la predispo-

sición en las personas portadoras de alteraciones cromosómicas balanceadas a formar células germinales disómicas, por la retención del cromosoma normal junto al translocado¹⁴. Los genes sometidos al mecanismo de *genomic imprinting* están inactivos en el alelo procedente de uno de los progenitores y activos en el otro. Por ello, para el correcto desarrollo se requiere la contribución del material genético paterno y materno, es decir, una contribución biparental²⁶⁻²⁸.

Las personas portadoras de anomalías cromosómicas balanceadas tienen un riesgo alto de descendencia afectada de alteraciones cromosómicas no balanceadas, debido a la formación de gametos desequilibrados.

Alteraciones estructurales desequilibradas

Las anomalías cromosómicas estructurales no balanceadas se acompañan, en general, de repercusión fenotípica.

La existencia de material genético extra de eucromatina por lo general se asocia a anomalías fenotípicas, pero en raras ocasiones se ha descrito en individuos sin repercusión clínica. Así, se ha publicado en el cromosoma 1 en las bandas 1p21-p31²⁹ y en las subbandas 1q42.11 y 1q42.12³⁰, en el cromosoma 2 en la región q13q14.1³¹, en el cromosoma 8 en la subbanda p23.2^{32,33}, en el cromosoma 9 en la banda 9q13³⁴ y en la banda 9p12³⁵, en el cromosoma 13 en las bandas 13q13-q14³⁶, en el cromosoma 15 en las bandas 15q11-q13^{37,38}, en el cromosoma 16 en la región proximal del brazo corto³⁹⁻⁴² y en el brazo corto del cromosoma 18⁴³.

Varias teorías se han barajado para explicar la falta de repercusión fenotípica. Algunos autores piensan que el material de eucromatina duplicado podría contener genes que fuesen insensibles a la dosis o que la expresión de los genes duplicados estuviese alterada debido a un efecto de posición²⁹. Otros autores piensan que podría explicarse por los mecanismos de *genomic imprinting*³⁰.

También se han publicados varios casos de deleciones intersticiales sin ninguna repercusión fenotípica: deleción de 5p14⁴⁴, deleción de 13q21⁴⁵, deleción de 11p12⁴⁶ y deleción de 16q21⁴⁷. Todas ellas son deleciones de bandas G oscuras que tienen una menor densidad de genes que las bandas claras. La ausencia de efecto fenotípico puede deberse a que la copia del gen o los genes presentes en el otro cromosoma sean suficientes para un fenotipo normal.

Anomalías estructurales ocultas

Son alteraciones estructurales no visibles con las técnicas citogenéticas convencionales que actualmente pueden ser diagnosticadas, gracias a las técnicas de FISH (hibridación *in situ* fluorescente). Estas anomalías, cuando son desequilibradas, pueden originar retrasos mentales y defectos congénitos⁴⁸.

Entre estas anomalías ocultas hay que destacar las que se analizan a continuación.

Reordenamientos submicroscópicos que afectan a las regiones subteloméricas

Son anomalías cromosómicas estructurales submicroscópicas que afectan a las regiones terminales de los cromosomas.

Constituyen una causa importante de retrasos mentales que hasta ahora se consideraban idiopáticos. Flint y Knight⁴⁹ revisan los estudios publicados en los últimos años que analizan la incidencia de estas alteraciones cromosómicas. Entre todos los estudios suman un total de 2.585 pacientes con retraso mental de causa desconocida, entre ellos se encontró una incidencia de anomalías cromosómicas subteloméricas del 5,1%. El porcentaje fue mayor (6,8%) entre individuos con retraso mental grave-moderado. De Vries et al⁵⁰ publican una revisión bibliográfica en la que se detallan los aspectos clínicos de cada una de las deleciones subteloméricas conocidas.

Estas alteraciones cromosómicas deben sospecharse, principalmente, en los casos en los que existan dos o más hermanos con retraso mental, pero con anomalías asociadas diferentes que pueden explicarse por el modo de herencia de los reordenamientos cromosómicos⁴⁸.

Síndromes de microdeleción

Son un conjunto de entidades clínicas causadas por deleciones de regiones cromosómicas muy pequeñas, por lo que habitualmente no pueden detectarse con las técnicas citogenéticas convencionales. También se denominan síndromes de los genes contiguos, que hacen referencia a la pérdida de varios genes situados en la zona delecionada. Además, se han incluido en este grupo enfermedades debidas a duplicaciones de regiones cromosómicas pequeñas.

Entre los síndromes de microdeleción se encuentran los siguientes: de Prader-Willi, de Angelman, de Williams, CATCH-22, de Langer-Giedion (tricorinofalángico tipo II), de Smith-Magenis, retinoblastoma, WAGR, de Beckwith-Wiedemann, de Miller-Dieker y de Rubinstein-Taybi⁵¹⁻⁵⁴.

Las microdeleciones que ocurren en el cromosoma X generalmente afectan a dos regiones del brazo corto del cromosoma X (Xp22.3 y Xp21), cada una de las cuales contiene varios genes. Las deleciones pueden ser de tamaño y localización diferentes dentro de cada una de estas dos regiones cromosómicas. El cuadro clínico, en cada caso, dependerá de los genes que estén incluidos en la microdeleción. En Xp22.3 están situados el gen de la sulfatasa esteroidea, cuya deficiencia conduce a ictiosis, un gen de la talla baja, el gen de la condrodisplasia *punctata*, el del síndrome de Kallman y el del albinismo ocular^{55,56}. En Xp21 se encuentra el gen de la distrofia muscular de Duchenne, el de la enfermedad granulomatosa crónica, un gen de la retinitis pigmentosa, el gen de la hipoplasia suprarrenal congénita, el de la deficiencia

de glicerolcinas, el del síndrome de McLeod y el del déficit de ornitín Descarboxilasa⁵⁷.

Las microdeleciones en el brazo largo del cromosoma Y son una importante causa de esterilidad en varones, en torno a un 15 % de varones con azoospermia y un 5-10 % de los que tienen oligospermia presentan estas microdeleciones⁵⁸.

CROMOSOMAS MARCADORES

Este término se aplica a cualquier cromosoma que no pueda ser identificado. Habitualmente se trata de cromosomas pequeños supernumerarios que con frecuencia resultan de reordenamientos que involucran a las regiones satélites de los cromosomas acrocéntricos y/o a las regiones centroméricas y que, por ello, por lo general no pueden ser identificados con las técnicas citogenéticas convencionales, requiriendo para su identificación técnicas especiales como la FISH.

El riesgo de retraso mental o anomalías congénitas para un niño con un cromosoma marcador es mínimo en el caso de que el marcador esté presente también en alguno de los padres fenotípicamente normal. Sin embargo, el riesgo de que un marcador *de novo* produzca un fenotipo anormal está en torno al 13%⁵⁹.

Lo que determina que un marcador tenga un efecto deletéreo es la presencia en él de eucromatina, pero otros factores como el *imprinting* también podrían estar relacionados⁵⁹.

La mayor parte de los cromosomas marcadores derivan de cromosomas acrocéntricos⁵⁹. Uno de los cromosomas marcadores más frecuente es una duplicación invertida de la región proximal del cromosoma 15. Este marcador se ha observado tanto en individuos sanos como en pacientes con anomalías. El tamaño del marcador está en relación con la importancia del fenotipo⁶⁰. Cuando el cromosoma incluye la región de los síndromes de Prader-Willi (SPW) y Angelman (SA) (15q11-q13), que es una región sometida a mecanismo de *genomic imprinting*, el fenotipo no sólo está determinado por la extensión de la región duplicada, sino también por el origen, paterno o materno⁶¹. La región del SPW estará activa en el cromosoma de origen paterno y la del SA en el de origen materno. Es más frecuente que estos marcadores sean de origen materno, si incluyen la región del SA habrá una tetrasomía de la misma. Ocasionalmente son de origen paterno, en estos casos los puntos de rotura suelen ser proximales a la región SPW/SA. Si un cromosoma marcador de origen paterno incluye la región SPW/SA es letal. Este marcador tendría la región del SPW activa y la región del SA inactiva, por tanto, múltiples copias de la región del SPW activas es probable que sean letales. Además de los loci de los SPW/SA pueden estar presentes otros loci no sometidos al mecanismo de *genomic imprinting* que también contribuirán al fenotipo de los pacientes⁶⁰.

MOSAICOS

Un mosaico es la presencia en un mismo individuo de dos o más complementos cromosómicos distintos. Por lo general ocurre con las anomalías numéricas, pero también las anomalías estructurales pueden existir en mosaico⁶².

La verdadera incidencia de las anomalías cromosómicas en mosaico es difícil de establecer, ya que la detección de un mosaico depende del tipo de anomalía, del número de células analizadas y de la distribución de los porcentajes de células con la anomalía en los distintos tejidos. Además, un mosaico encontrado en un único cultivo puede representar una anomalía de ese cultivo y no un verdadero mosaico en el individuo.

La repercusión clínica de las anomalías en mosaico depende del tipo de alteración cromosómica y del número de células que presenten la cromosomopatía. El grado de mosaicismo en el tejido analizado no siempre representa el porcentaje de mosaicismo que existe en otros tejidos. Así, por ejemplo, Graham et al⁶³ informaron de un paciente con rasgos dismórficos, pero con inteligencia normal, que presentaba una trisomía 18 en línea única en linfocitos de sangre periférica; sin embargo, la trisomía 18 estaba presente en forma de mosaico en fibroblastos de piel. English et al⁶⁴ en una paciente con diversas anomalías congénitas sin retraso mental, que presentaba un cariotipo normal en linfocitos de sangre periférica, encontraron una trisomía 12 en mosaico en el 9 y 13 % de los fibroblastos procedentes de dos biopsias de piel. Un estudio minucioso posterior en linfocitos de sangre periférica encontró dos células con trisomía 12 entre 500 metafases analizadas.

Los diferentes porcentajes de células con la anomalía cromosómica en los distintos tejidos pueden explicar algunas diferencias de fenotipo entre individuos con el mismo porcentaje de células con cromosomopatía en el cariotipo realizado en linfocitos de sangre periférica. Como ocurrió en los casos publicados por Costa et al⁶⁵ en una pareja de gemelos discordantes en el sexo fenotípico, ambos gemelos tenían un mosaico 45,X/46,XY en los linfocitos de sangre periférica, pero el gemelo con fenotipo femenino tenía un cariotipo 45,X en fibroblastos de piel y tejido gonadal y el gemelo con fenotipo de varón presentaba un cariotipo masculino normal (46,XY) en fibroblastos de biopsias de piel y en tejido conjuntivo adyacente a los vasos deferentes. Se han publicado más casos de discordancia en sexo fenotípico en gemelos explicables por la diferente proporción del mosaico en los distintos tejidos de cada uno de ellos⁶⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Citogenética clínica: principios generales y anomalías autosómicas. En: Masson, editor. Genética en Medicina. 4.ª ed. Barcelona: Masson, 1996; p. 191-218.

2. Nielsen J, Wohlert M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: Results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991;87:81-3.
3. Emery AE, Muller RF. Incidencia de las anomalías cromosómicas. En: Longman A, editor. *Principios de genética*, 1992; p. 158-60.
4. Wolstenholme J. An introduction to human chromosomes and their analysis. En: Rooney DE, Czepulkowski BH, editors. *Human Cytogenetics. A practical approach. Vol. I. Constitutional analysis*, 1992; p. 3-30.
5. Pinto D, Ceballos JM, Castillo I, Canto J. Full mosaic monosomy 22 in a child with DiGeorge syndrome facial appearance. *Am J Med Genet* 1998;76:150-3.
6. Zelante I, Notarangelo A, Croce AI, Piemontese MR, Gasparini P. Cytogenetic and molecular analysis of trisomy 9. Case report and review. *Ann Genet* 1994;37:21-5.
7. Roberts DJ, Sandstrom MM, Van Praagh S. Characteristic of structural heart defects in trisomy 9 and their relationship to those in trisomy 13, 18 y 21. *Am Heart J* 1993;125:1681-90.
8. Feret MA, Galan F, Aguilar MS, Serrano JL, Cidras M, García R. Full trisomy 22 in a malformed newborn female. *Ann Genet* 1991;34:44-6.
9. Phillipson J, Benirschke K, Bogart M. Two live-born infants with trisomy 22. *Pediatr Pathol* 1990;10:1001-5.
10. Turleau C, De Grouchy J, Cabanis MO, Nihoul C, Dufier JL. Trisomy 7. Internal intersexuality (masculine uterus) and severe abnormality of the anterior chamber of the eye. *Ann Genet* 1984;27:115-7.
11. Park JP, Moeschler JB, Rawnsley E, Berg SZ, Wurster-Hill DH. Trisomy 20 mosaicism confirmed in a phenotypically normal liveborn. *Prenat Diagn* 1989;9:501-4.
12. Pflueger SM, Scott CI Jr, Moore CM. Trisomy 7 and Potter syndrome. *Clin Genet* 1984;25:543-8.
13. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangement and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: Clinical significance and distribution of break points. *Am J Hum Genet* 1991;49:995-1013.
14. Villa A, Rodríguez Martínez L. Portadores de alteraciones cromosómicas balanceadas con fenotipo anómalo. *Boletín del ECEMC: Revista de dismorfología y epidemiología* 1998;IV:21-7.
15. Veld PA, Weber RF, Los FJ, Den Hollander N, Dhont M, Pieters MH, et al. Two cases of Robertsonian translocations in oligozoospermic males and their consequences for pregnancies induced by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1997; 12:1642-4.
16. Rousseaux S, Chevret E, Monteil M, Cozzi J, Pelletier R, Delafontaine D, et al. Sperm nuclei analysis of a robertsonian t(14q21q) carrier, by FISH, using three plasmids and two YAC probes. *Hum Genet* 1995;96:655-60.
17. Sasagawa I, Nakada T, Terada T, Katayama T. Robertsonian translocation associated with azoospermia. *Urol Int* 1989;44: 379-80.
18. Sasagawa I, Nakada T, Ishigooka M, Hashimoto T, Izumiya K, Adachi Y. An azoospermic male with reciprocal translocation t(3;4) (p21;q21). *Urol Int* 1992;48:425-7.
19. Antinolo G, Borrego S, Fernández L, Sánchez J. Translocation t(1;5) (q21;p13) in a male with azoospermia. *Actas Urol Esp* 1989;13:465-6.
20. López-Gines C, Gil R, Gregori M, Pellin A. An azoospermic male with reciprocal translocation t(1;15) (q11;p11). *Hum Genet* 1987;77:294.
21. Abeliovich D, Potoshnik G, Dar H, Lugasi N, Rave D. Chromosomal rearrangements in three infertile men. *Andrologia* 1986; 18:147-51.
22. Chandley AC, Speed RM, McBeath S, Hargreave TB. A human 9;20 reciprocal translocation associated with male infertility analyzed at prophase and metaphase I meiosis. *Cytogenet Cell Genet* 1986;41:145-53.
23. Bourrouillou G, Dastugue N, Colombies P. Chromosome studies in 952 infertile males with a sperm count below 10 million/ml. *Hum Genet* 1985;71:366-7.
24. Micic M, Micic S, Diklić V. Chromosomal constitution of infertile men. *Clin Genet* 1984;25:33-6.
25. Warburton D. Risk of phenotypic abnormalities in paracentric inversion carriers. *Am J Med Genet* 1997;69:219.
26. Lindgren V. Genomic imprinting in disorders of growth. *Endocr Metab Clin North Am* 1996;25:503-21.
27. Oriordan S, Greenough A, Moore GE, Bennett P, Nicolaides KH. Case Report: Uniparental disomy 16 in association with congenital heart disease. *Prenatal diagnosis* 1996;16:963-5.
28. Moreno García M, Barreiro E. Impronta genómica. *An Esp Pediatr* 1998;48:567-74.
29. Zaslav AL, Blumenthal D, Fox JE, Thomson KA, Segreaves R, Weinstein ME. A rare inherited euchromatic heteromorphism on chromosome 1. *Prenat Diagn* 1993;13:569-73.
30. Bortotto L, Piovani E, Furlan R, Rivera H, Zuffardi O. Chromosome imbalance, normal phenotype, and imprinting. *J Med Genet* 1990;27:582-7.
31. Sumption ND, Barber JC. A transmitted deletion of 2q13 to 2q14.1 causes no phenotypic abnormalities. *J Med Genet* 2001;38:125-7.
32. Harada N, Takano J, Kondoh T, Ohashi H, Hasegawa T, Sugawara H, et al. Duplication of 8p23.2: A benign cytogenetic variant? *Am J Med Genet* 2002;111:285-8.
33. Engelen JJ, Moog U, Evers JL, Dassen H, Albrechts JC, Hamers AJ. Duplication of chromosome region 8p23.1-p23.3: A benign variant? *Am J Med Genet* 2000;91:18-21.
34. Jalal SM, Kukulich MK, García M, Day DW. Euchromatic 9q+ heteromorphism in a family. *Am J Med Genet* 1990;37: 155-6.
35. Webb GC, Krumins EJ, Eichenbaum SZ, Voullaire LE, Earle E, Choo KH. Non C-banding variants in some normal families might be homogeneously staining regions. *Hum Genet* 1989; 82:59-62.
36. Rivera H, Turleau C, De Grochy J, Junien C, Despoisse S, Zucker JM. Retinoblastoma del (13q14). Report of two patients, one with a trisomic sib due to a maternal insertion. Gene dosage effect for esterase D. *Hum Genet* 1981;59:211-4.
37. Stallard R, Van Dyke D. Familial duplications of proximal 15q in normal individuals. *Am J Hum Genet* 1986;39:133 A.
38. Brookwell R, Velaba A. Proximal 15q variant with normal phenotype in three unrelated individuals. *Clin Genet* 1987;31: 311-4.
39. Bryke CR, Breg WR, Potluri VR, Yang-Feng TL. Duplication of euchromatin without phenotypic effect: A variant of chromosome 16. *Am J Med Genet* 1990;36:43-4.
40. Pinel I, Bustamante AD, Urioste M, Felix V, Ureta A, Martínez-Frías ML. An unusual variant of chromosome 16. *Hum Genet* 1988;80:194.
41. Thompson PW, Roberts SH. A new variant of chromosome 16. *Hum Genet* 1987;76:100-1.
42. Jalal SM, Schneider NR, Kukulich MK, Wilson GN. Euchromatic 16p+ heteromorphism: First report in North America 1990;37: 548-50.
43. Wolff DJ, Raffel LJ, Ferre MM, Schwartz S. Prenatal ascertainment of an inherited dup(18p) associated with apparently normal phenotype. *Am J Med Genet* 1991;41:319-21.

44. Overhauser J, Golbus MS, Schonberg SA, Wasmuth JJ. Molecular analysis of an unbalanced deletion of the short arm of chromosome 5 that produces no phenotype. *Am J Hum Genet* 1986;39:1-10.
45. Couturier J, Morchon-Delvallez N, Dutrillaux B. Deletion of band 13q21 is compatible with normal phenotype. *Hum Genet* 1985;70:87-91.
46. Barber JCK, Mahl H, Portch J, Crawford MD'A. Interstitial deletions without phenotypic effect: Prenatal diagnosis of a new family and brief review. *Prenat Diagn* 1991;11:411-6.
47. Witt DR, Lew SP, Mann J. Heritable deletion of band 16q21 with normal phenotype: Relationship to late replicating DNA. *Am J Hum Genet* 1988;43 (Suppl):A127.
48. Lamb J, Wilkie AO, Harris PC, Buckle VJ, Lindenbaum RH, Barton NJ, et al. Detection of break points in submicroscopic chromosomal translocation, illustrating an important mechanism for genetic disease. *Lancet* 1989;2:819-24.
49. Flint J, Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 2003;13:310-6.
50. De Vries BBA, Winter R, Schinzel A, Van Ravenswaaij-Arts C. Telomeres: A diagnosis at the end of the chromosomes. *J Med Genet* 2003;40:385-98.
51. Moreno-García M, Barreiro E. Síndromes de microdelección I: S. de Prader-Willi y de Angelman. *Acta Pediatr Esp* 1999;57:300-8.
52. Moreno-García M, Barreiro E. Síndromes de microdelección (II): Williams, CATCH-22, Langer-Giedion, Smith-Magenis y retinoblastoma. *Acta Pediatr Esp* 1999;57:354-63.
53. Moreno-García M, Sánchez del Pozo J, Fernández FJ, Moreno A, Barreiro E. Síndrome de WAGR. A propósito de un caso. *An Esp Pediatr* 1998;49:381-7.
54. Moreno García M, Barreiro E. Síndromes de microdelección (III). WAGR, Beckwith-Wiedemann, Miller Dieker y Rubinstein-Taybi. *Acta Pediatr Esp* 1999;57:405-13.
55. Weissörtel R, Strom TM, Dörr HG, Rauch A, Meitinger T. Analysis of an interstitial deletion in a patient with Kallmann syndrome, X-linked ichthyosis and mental retardation. *Clin Genet* 1998;54:45-51.
56. Legouis R, Cohen-Salmon M, Del Castillo, Petit C. Isolation and characterization of the gene responsible for the X chromosome-linked Kallmann syndrome. *Biomed Pharmacother* 1994;48:241-6.
57. Ramos FJ, Olivares JL, Bueno M. Síndromes de los genes contiguos. *An Esp Ped* 1996;82 (Supl):25-9.
58. Dada R, Gupta NP, Kucheria K. Molecular screening for Yq microdeletion in men with idiopathic oligozoospermia and azoospermia. *J Biosci* 2003;28:163-8.
59. Gravholt CH, Friedrich U. Molecular cytogenetic study of supernumerary marker chromosomes in an unselected group of children. *Am J Med Genet* 1995;56:106-11.
60. Webb T, Hardy CA, King M, Watkiss E, Mitchell C, Cole T. A clinical, cytogenetic and molecular study of ten probands with supernumerary inv dup (15) marker chromosomes. *Clin Genet* 1998;53:34-43.
61. Flejter WL, Bennett-Baker PE, Ghaziuddin M, McDonald M, Sheldon S, Gorski JL. Cytogenetic and molecular analysis of inv dup (15) chromosomes observed in two patients with autistic disorder and mental retardation. *Am J Med Genet* 1996;61:182-7.
62. Ohpheim KE, Brittingham A, Chapman D, Norwood TH. Balanced reciprocal translocation mosaicism: How frequent? *Am J Med Genet* 1995;57:601-4.
63. Graham DA, Jewitt MM, Fitzgerald PH. Trisomy 18 mosaicism with complete peripheral lymphocyte trisomy and normal intelligence. *Clin Genet* 1992;41:36-8.
64. English CJ, Goodship JA, Jackson A, Lowry M, Wolstenholme J. Trisomy 12 mosaicism in a 7 year old girl with dysmorphic features and normal mental development. *J Med Genet* 1994;31:253-4.
65. Costa T, Lambert M, Teshima I, Ray PN, Richer CL, Dallaire L. Monozygotic twins 45,X/46,XY mosaicism discordant for phenotypic sex. *Am J Med Genet* 1998;75:40-4.
66. Fujimoto A, Boelter WD, Sparke RS, Lin MS, Battersby K. Monozygotic twins of discordant sex both 45,X/46X,idi(Y) mosaicism. *Am J Med Genet* 1991;41:239-45.