

ASPECTOS PSICOLOGICOS Y EVOLUTIVOS EN UN SUJETO CON TRISOMIA PARCIAL 4P

Eduardo PASARO MENDEZ*, Josefina MENDEZ FELPETO** y
Manuel PERALBO UZQUIANO***

Dpto. de Psicología. Area Psicobiología*. Dpto. de Biología Cel. y Mol. Area de Genética**.

Dpto. de Psicología Evolutiva y de la Educación***

Universidad de la Coruña

En este trabajo se presentan los datos de constitución citogenética y los resultados parciales de la evolución conductual en relación al control postural, lenguaje, coordinación visomotora y sociabilidad, de un caso de alteración cromosómica congénita consistente en una trisomía parcial 4p, localizada sobre el extremo del brazo "p" de uno de los cromosomas del par 3.

Palabras clave: Retraso mental; Cromosomopatías; Diagnóstico del desarrollo; Trisomía parcial 4p; Conducta.

Psychological and developmental aspects in a subject with partial 4p trisomie. In this study we present the data of cytogenetic constitution and the partial results of the evolution of postural control, language, visomotor coordination and sociability in a case of congenital chromosomal alteration consisting in a 4p partial trisomy.

Key words: Mental retardation; Chromosomopathies; Developmental diagnosis; Partial 4p trisomy; Behavior.

Las alteraciones congénitas con efectos patológicos a nivel físico y/o mental, constituyen un grave problema, desde el punto de vista biomédico, psicológico y social. Aproximadamente un 3.5% de la población tiene alguna alteración congénita patológica.

Desde el punto de vista psicológico las deficiencias psíquicas, asociadas a altera-

ciones motoras del desarrollo constituyen un campo importante de investigación. Hay que tener en cuenta que en el momento actual las malformaciones congénitas y las enfermedades genéticas son las más importantes causas de morbilidad y mortalidad infantil y que son responsables del 85% de los retrasos psíquicos y/o motores, y de gran cantidad de lastres físicos y/o mentales en la edad adulta (Galjaard, 1983).

El caso estudiado, aparecido en La Co-ruña, es semejante citológicamente al descrito por primera vez por Wilson en 1970. Anteriormente Gustavson en 1964 había descrito un caso cuyo fenotipo concuerda con el descrito por el propio Wilson. Posteriormente fueron descritos en la bibliografía, hasta la fecha, menos de 50 casos, con fenotipos conductuales diversos y no específicos. Los casos descritos refieren siempre como característica común un elevado retraso mental (Schinzel y D'apuzzo, 1990). Puntualmente se presentan otras alteraciones asociadas como las relacionadas con la zona nasolacimal (Saad, Khelif, Kharrat y Bouzakoura, 1991).

La alteración genética consiste en una trisomía parcial del brazo "p" en su zona distal del cromosoma 4 (4p14-4p16), es debida generalmente a una inversión pericéntrica parenteral o a una translocación de manera que se localiza la parte 4p en el brazo de otro cromosoma. En el caso que nosotros estudiamos la parte 4p se localizó en uno de los cromosomas 3 (Figuras 1, 2 y 3.). Se han descrito diferentes casos de esta alteración con manifestaciones fenotípicas variables desde el punto de vista morfológico, pero todas ellas causan con un retraso mental no generalizable (Giraud, 1975; Ret-horé, 1977; Hastings, Hamer, Roth y Lucas, 1990).

Las características fenotípicas que presentaba el caso estudiado al nacer (asimetría craneal, dismorfia de la nariz, cejas muy pobladas y confluentes, cuello corto con implantación baja del cabello, alteraciones en los pies, alteración de los dermatoglifos), decidió su estudio citogenético y el de sus padres. Este estudio reveló que la madre poseía una translocación equilibrada entre un cromosoma del par 3 y otro del par 4, presentando un fenotipo conductual y psicomotor normal y un genotipo 46,XX,[t(3,4)(p25;p14)]; el padre no presentaba patología cromosómica, 46,XY.

En el cromosoma 4, se han encontrado en la zona 4p16 regiones que afectan a la Enfermedad de Huntington (EH), 4pter16.3 (Bates, 1990. Bucan, 1990 e Ikonen, 1990) y al Síndrome de Wolf-Hirschhorn (SWH), 4p16.1 (Ivens, 1990 y McKeown, 1987), con grave incidencia en sus manifestaciones clínicas en procesos degenerativos del Sistema Nervioso Central (SNC). Coincidentemente es general, en los informes de la patología cromosómica de otros casos como el que estudiamos en este trabajo, un elevado retraso mental que tiende a crecer conforme el sujeto tiene más edad, y severas alteraciones psicomotoras, así como una hipotrofia ponderal y talla anormal.

La realización de una Tomografía Axial Computarizada (TAC), a la edad de 1 año y 11 meses indicó la existencia de agenesia del cuerpo calloso. Una exploración médica realizada alrededor de los 2 años y medio detectó la existencia de una deficiencia auditiva lateral.

El pronóstico vital de esta alteración es grave, muriendo en un 66% de los casos en la edad infantil a consecuencia de fallos del sistema inmunológico.

Los objetivos propuestos en el trabajo se centran a dos niveles. En primer lugar establecer la relación existente entre los aspectos conductuales, cognitivos, motores y la constitución citogenética del sujeto. En segundo lugar aumentar el conocimiento sobre los déficits cognitivos, conductuales y motores de una enfermedad que padece un pequeño porcentaje de la población y sobre la que la bibliografía no refiere intervención precoz. En tercer lugar, y más a nivel de investigación básica, los datos obtenidos contribuirán a establecer el fenotipo conductual y psicológico de esta alteración, así como la posible mejora del pronóstico cuando se utilizan programas de intervención sobre el desarrollo, frente a la imposibilidad actual de intervención a nivel citológico.

MÉTODOS

Los métodos empleados incluyen cultivos de linfocitos y medidas cromosómicas con microscopía óptica y con analizador computerizado de imagen, así como valoración conductual mediante medidas del desarrollo lingüístico, coordinación visomotora, control postural y sociabilidad.

Metodología citogenética

Hemos utilizado dos líneas celulares en todas las determinaciones: las del sujeto con la alteración cromosómica descrita y las de sujetos varones de la misma edad y sin patología cromosómica.

La determinación del cariotipo de los individuos del estudio, se realizó a partir de linfocitos de sangre periférica, siguiendo los procedimientos habituales de extracción, con cultivo en TC 199 enriquecido con 15% de extracto embrionario, plasma AB, L-glutamina y aminoácidos no esenciales. Los cultivos fueron de 0.2 cm³ de sangre en 4 cm³ durante 72 horas a 37° C. Se estimularon con fitohemaglutinina. El bloqueo metafásico se realizó durante las tres últimas horas de cultivo con una solución de colchicina en solución salina Hanks. La finalización se complementó con digestión enzimática con tripsina y tinción con Giemsa al 4%, en tampón fosfato de pH 6.88, sellando las extensiones con histamont.

Ambas líneas celulares se cultivaron y procesaron simultáneamente para eliminar al máximo las posibles diferencias metodológicas. Se valoró la calidad de las metafases con fotomicroscopio óptico NIKON Microphot a través de platina motorizada y software Mick 3.5 del Magiscam. Posteriormente se seleccionaron las metafases de mejor calidad y en un estado metafásico semejante en ambas líneas celulares.

Con el analizador computerizado de imagen Magiscan y software Mickprof 5.0,

se analizaron cromosómicamente las metafases seleccionadas (25 para cada línea celular en un estado de condensación avanzado), con especial estudio de las bandas G de los brazos "p" y "q" de los cromosomas 3 y 4, determinando perfiles de Densidad Óptica Media (D.O.M.), de las bandas G de cada cromosoma, con 5 píxeles de barrido en pantalla, así como el porcentaje que la zona alterada representa sobre el total de la cromátida. Los resultados generados por el analizador de imagen fueron almacenados en archivos de datos en tantos por mil del tipo *.PTX, importados y tratados posteriormente en una hoja de cálculo LOTUS 123, para establecer los valores porcentuales de cada banda G de los brazos de los cromosomas 3 y 4 del sujeto estudiado y de los sujetos sin patología cromosómica.

Se determinaron también volúmenes cromosómicos (VC) e índices centroméricos (IC); en ambos casos se contrastaron con valores reales previamente determinados (Pásaro, 1987; Pasantes, Pásaro, Méndez y Goyanes, 1987.). El cálculo de los volúmenes se realizó mediante la fórmula descrita por Nájera, Delgado, Gómez, y Costas (1987), previo cálculo de la relación entre el volumen de cromosomas aislados y el obtenido a partir de cromosomas digeridos y teñidos a través del método descrito.

Metodología de valoración psicológica y conductual

Se utilizó la "Escala del desarrollo psicomotor de la primera infancia (Brunet-Lezine)". Esta escala permite el diagnóstico del desarrollo entre los 0 y los 30 meses (en su nivel I). Proporciona información sobre el desarrollo alcanzado en 4 áreas:

- P - Control postural
- C - Coordinación visomotora
- L - Lenguaje
- S - Sociabilidad

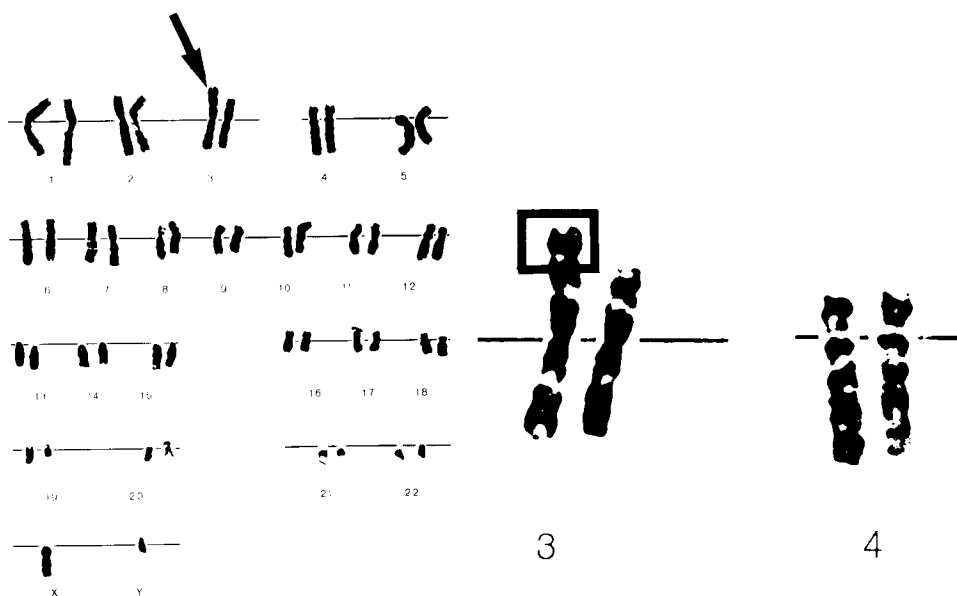


Figura 1 y 2. Izquierda (Fig. 1) Idiograma completo de una metafase de un individuo con trisomía parcial 4p (Obsérvese la longitud del cromosoma 3 que aparece a la izquierda. Derecha (Fig. 2) El par cromosómico 3 y 4 en detalle.

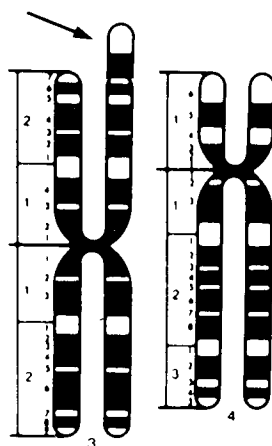


Figura 3. Esquema cromosoma translocado, en condensación avanzada, en sujetos con trisomía parcial 4 p. En oscuro las bandas G.

Además permite obtener el Cociente de desarrollo para cada una de estas áreas y facilita el cálculo de la Edad de desarrollo total y su correspondiente Cociente de desarrollo.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos a la edad de

31 meses indican, tal y como se aprecia en la Tabla 1 y en la Figura 4, una Edad de desarrollo total de 13 meses y 3 días, con un Cociente de desarrollo de 42.5. Esto suponía un retraso aproximado de 18 meses.

Desde esta evaluación hasta la siguiente, realizada a los 39 meses, el sujeto con trisomía parcial 4p fue atendido y apo-

	PUNTOS	E.D.	C.D.
P	39	14 m.	45.16
C	50	13 m. 6 d.	42.58
L	12	12 m.	38.7
S	30	12 m.	38.7
TOTAL	131	13 m. 3 d.	42.25

Tabla 1. Resultados de la aplicación de la Escala para medir el desarrollo psicomotor de la primera infancia a la edad de 31 meses.

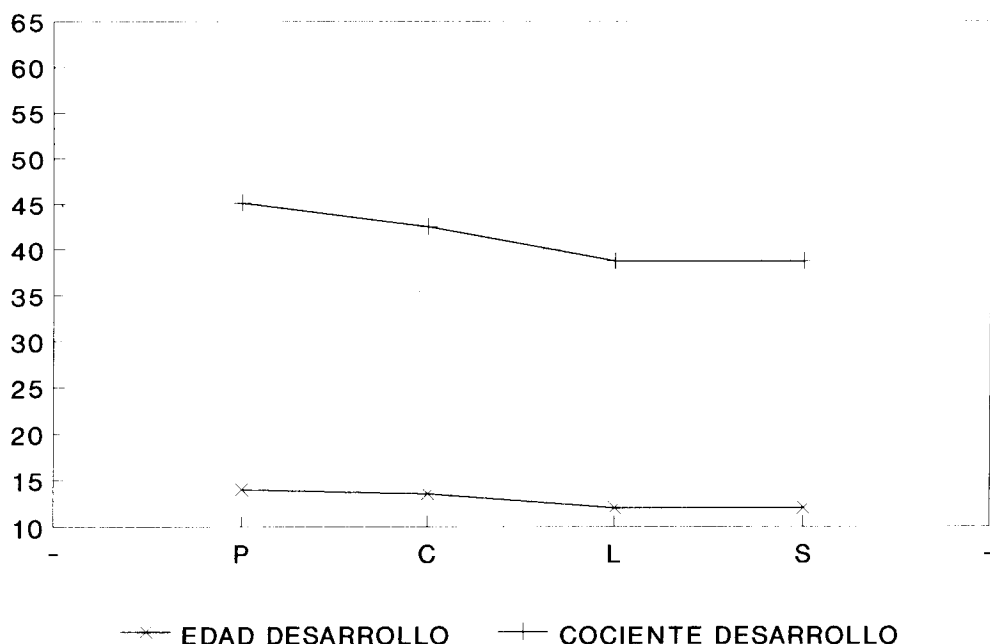


Figura 4. Resultados de la aplicación del Brunet-Lezine a la edad de 31 meses.

	PUNTOS	E.D.		C.D.
P	56	22 m.	5 d.	57.6
C	71	18 m.		46.0
L	39	24 m.		61.5
S	50	24 m.		61.5
TOTAL	216	21 m.	18 d.	55.4

Tabla 2. Resultados de la aplicación de la Escala para medir el desarrollo psicomotor de la primera infancia a la edad de 39 meses.

yado individualmente por miembros del Departamento de Psicología de la Universidad de La Coruña. Su intervención se centró fundamentalmente en la estimulación del habla del niño y en la realización de ejercicios que afianzaban su control postural.

No obstante, este apoyo fue de corta duración (2 meses), aunque se complementaba con la asistencia (ya hemos dicho que irregular) del sujeto al servicio de atención temprana del Hospital Materno Infantil “Teresa Herrera”. A los 39 meses destacó especialmente su interés por el dibujo

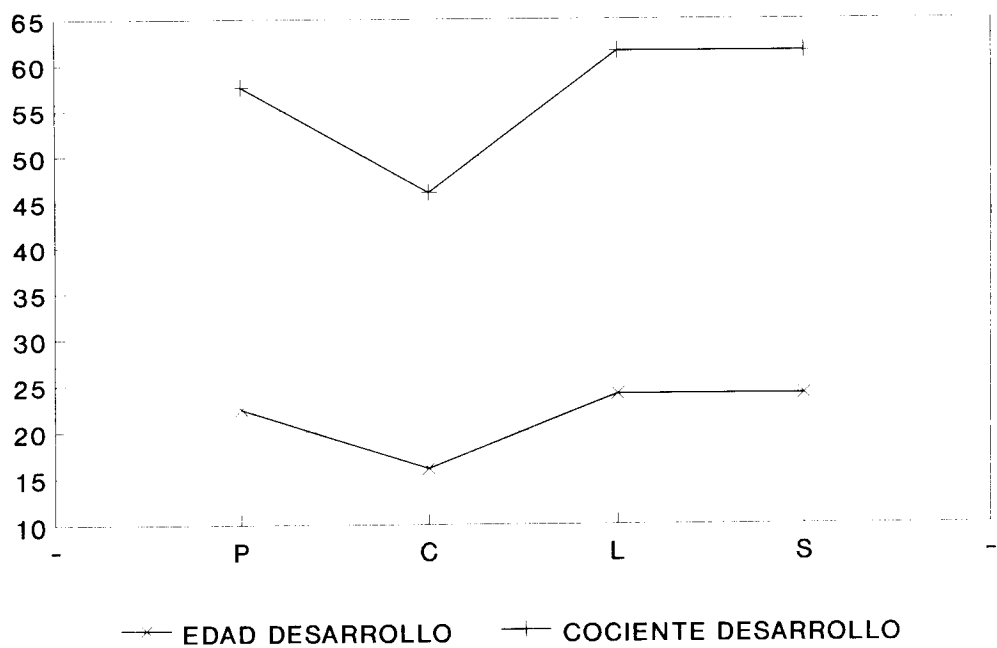


Figura 5. Resultados de la aplicación del Brunet-Lezine a la edad de 39 meses.

(hacer garabatos en cuadernillos) aunque sus trazos eran débiles e inestables (posee poco control motor). Es capaz de andar solo con mayor soltura que antes, de correr, subir y bajar cuestas y escaleras. No obstante, al caminar tiende a apoyar la punta del pie antes que el talón, lo que dificulta su estabilidad. Es capaz de utilizar un cierto número de palabras sueltas, sobre todo sustantivos, pero no pronombres u otras palabras funcionales. Puede utilizar palabras con un significado más amplio (holofrase) y, ocasionalmente, puede formar frases de dos palabras. De la misma forma puede imitar las palabras que se le dicen y, dependiendo del contexto, puede mantener un diálogo rudimentario con sus cuidadores. En cualquier caso, es fácilmente observable que su comprensión del lenguaje es muy su-

perior a su capacidad de producción verbal. Esta, por otra parte, no es del todo clara, lo que dificulta la comprensión del nuevo vocabulario que va adquiriendo. A esta misma edad (39 meses) se evaluó de nuevo su nivel de desarrollo a través de la aplicación de la escala citada anteriormente. Los resultados se pueden observar en el Tabla 2 y en la Figura 5.

Como se puede ver, los resultados indican una Edad de desarrollo total de 21 meses y 18 días, a la que corresponde un Cociente de desarrollo de 55,4. Considerados separadamente los distintos aspectos que evalúa la prueba, destaca como áreas menos desarrolladas, la coordinación visomotora (en la que presenta una Edad de desarrollo de 18 meses y un Cociente de desarrollo de 46) y el control postural (en el que alcanza una Edad de

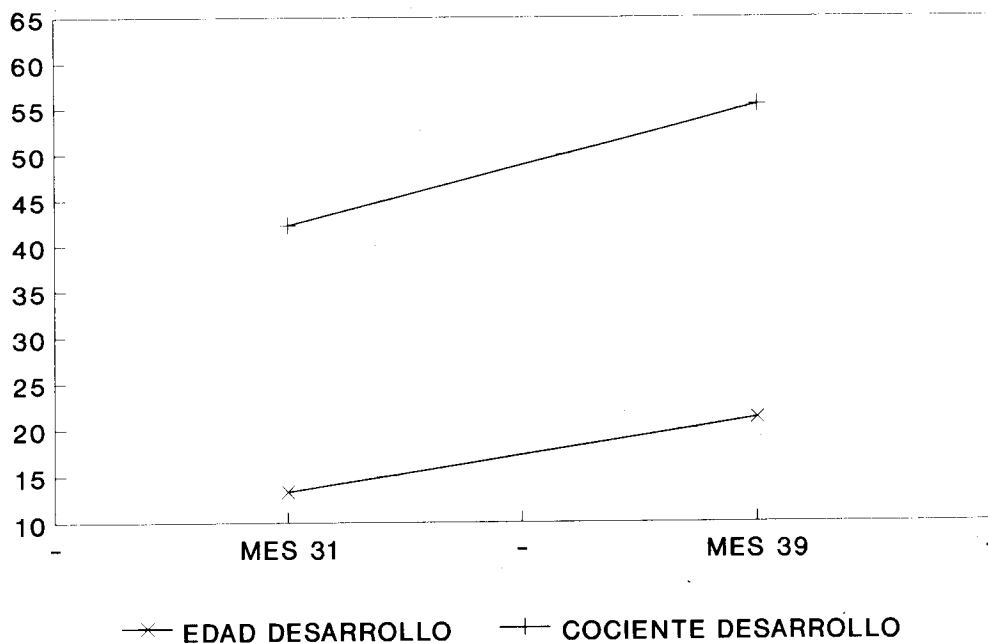


Figura 6. Evolución de la Edad de desarrollo y del cociente de desarrollo entre los 31 y los 39 meses.

desarrollo de 22 meses y 5 días y un Cociente de desarrollo de 57,6).

Por el contrario, presenta un desarrollo más adecuado (dentro del retraso general) en las áreas de lenguaje (con una Edad de Desarrollo de 24 meses y un Cociente de desarrollo de 61,5) y Sociabilidad (en la que alcanza una Edad de desarrollo de 24 meses y un Cociente de Desarrollo de 61,5).

En la Figura 6 se puede observar la evolución de la Edad de Desarrollo total y del Cociente de Desarrollo total considerando las medidas obtenidas a los 31 y a los 39 meses.

El análisis estadístico mediante ANOVA y de Student de los valores porcentuales que representan las diferentes bandas G con respecto al total de la cromátida, del par cromosómico 3, pone de manifiesto diferencias significativas ($p < 0.001$), entre los sujetos sin patología cromosómica y el caso estudiado. En cuanto al par cromosómico 4 el patrón de bandas G se ajusta

a la dinámica de condensación cromosómica general ($p = 0.796$).

De manera semejante los valores de Volumen Cromosómico e Índice Centromérico son semejantes en el par cromosómico 4, y diferentes en el par cromosómico 3, en los que existen (3 sin la translocación 4p y, 3+4p) valores muy dispares; el porcentaje que representa el volumen de la zona translocada del cromosoma 4 con respecto al total de dicho cromosoma es de un $17,3 - 0.94 \mu\text{m}^3$. El I.C. no varía en los pares 3 y 4, a excepción del cromosoma 3+4p ($\text{IC} = 0.5$).

DISCUSION

A partir de los datos obtenidos hasta el momento, es difícil determinar con claridad el posible pronóstico de casos como el estudiado en este trabajo. Sólo se puede constatar la existencia de un progreso evolutivo positivo (a pesar de que el sujeto no asistió con regularidad a las sesiones de rehabilitación hospitalarias).

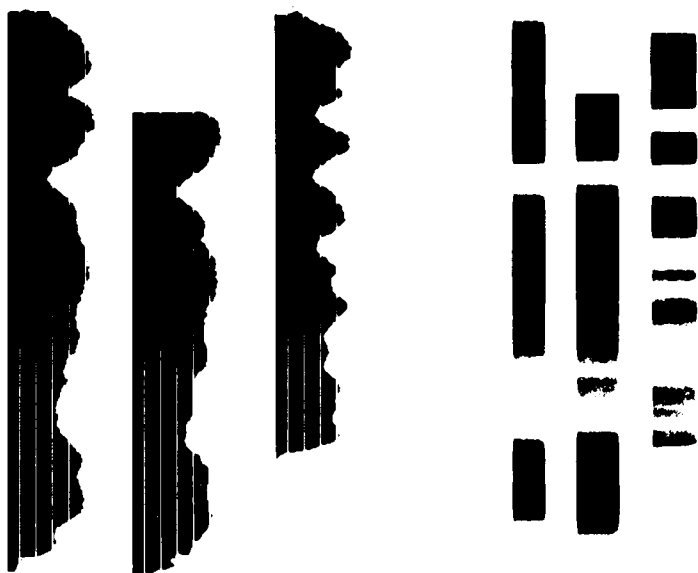


Figura 7. Perfiles de D.O.M. de bandas G en cromosomas 3 (+4p), 3 y 4.

Banda	Crom. 3 Normal	Crom. 3 (+4p)	Crom. 3 (*)
+4p	0	98	0
3p22-3p24	65	73	158
3p11-3p14	58	112	101
3q12-3q13	166	137	223

Tabla 3. Valores porcentuales de densidad óptica media (D.O.M.) de las Bandas G en cromosoma 3 normal, en cromosoma 3 (+4p) y en cromosoma 3 del sujeto analizado (*).

Banda	Crom. 4 Normal	Cromo. 4 (*)
4p15	107	105
4p11-4p13	62	72
4q11-4q13	92	63
4q11-4q13	92	63
4q22-4q28	148	125
4q32-4q34	107	84

Tabla 4. Valores porcentuales de densidad óptica media (D.O.M.) de las bandas G en cromosoma 4 normal y en el cromosoma 4 del sujeto analizado (*).

	Volumen	IC
Cromo 3	0.352 μm^3	0.45
Cromo. 3 (*)	0.442 μm^3	0.44
Cromo. 3 (+4p)	0.522 μm^3	0.50
Cromo. 4	0.267 μm^3	0.27
Cromo. 4 (*)	0.292 μm^3	0.28

Tabla 5. Valores del volumen e índice centromérico (IC) de los cromosomas 3 y 4 en metafase, en sujetos sin patología y con patología (*).

Queda por confirmar si el progreso observado, en el que puede haber jugado un papel importante su integración en un centro educativo normal y la atención individual recibida, continúa en los próximos años. Resulta especialmente importante analizar si su edad de desarrollo continuará incrementándose con el tiempo y si se reduce, mantiene o aumenta la distancia evolutiva que le separa en la actualidad de los niños de su misma edad cronológica, fundamentalmente por su inamovible constitución citogenética.

En cualquier caso su cociente de desarrollo (que esperamos pueda incrementarse a través de la intervención individual y que nunca debe considerarse como rígidamente determinado por su constitución genética (Bronfenbrenner, 1974; Sternberg, 1987; Eysenck y Kamin, 1988), sino sujeto a cambios evolutivos inducidos por estimulación precoz psicosensorial en el medio familiar y sociocultural en el que se desarrolla el sujeto, se sitúa en un nivel en el que sea cual sea el criterio conductual que utilicemos (psicométrico, social, orgánico, educativo, cultural o madurativo) puede ser etiquetado como de retraso mental (Ajuriaguerra, 1973; Gisbert y cols. 1980). Por otro lado si la intervención con estimulación psicosensorial precoz no produce los progresos esperados nos encontraríamos en una caso de una alteración citogenética que predeterminaría con una alta expresividad el fenotipo psicológico y morfológico de los casos semejantes al estudiado en este trabajo.

Así, por ejemplo, si seguimos la Clasificación Internacional de Enfermedades, que utiliza criterios fundamentalmente psicomotrices para analizar el retraso mental, el caso estudiado se encontraría en la categoría de Retraso mental ligero (C.I. entre 50 y 70), aunque en la primera evaluación realizada su nivel fuera de Retraso mental moderado (C.I. entre 35 y 50), lo que indica en principio que existen posibilidades de

desarrollo en este sujeto, y por lo tanto estaríamos en una caso donde el ambiente familiar y socioeducativo generado al interactuar con el genotipo puede afectar de manera positiva al fenotipo conductual. De la misma forma, si utilizamos la clasificación de Heber, podríamos situar también al niño dentro de un retraso mental leve (C.I. entre 55 y 69).

En cualquier caso, es necesario tener en cuenta que, desde el punto de vista educativo, el C.I. y el nivel de adquisiciones preescolares y escolares determinarán su asignación a un determinado nivel de aprendizaje. Esta asignación podrá ir variando en tanto en cuanto el niño evolucione positivamente. De hecho, como señala, entre otros, Mardomingo (1980) todos los individuos se distribuyen en tres grupos:

- A) Grupo educable: C.I. entre 50 y 75.
- B) Grupo entrenable: C.I. entre 30 y 50.
- C) Grupo necesitado de constante protección: C.I. menor de 30.

Obviamente el caso descrito se encuentra aparentemente dentro del primer grupo; y en el peor de los casos nos encontraríamos entre los grupos A y B.

Por semejanzas con los pocos casos descritos en la bibliografía, con la misma patología cromosómica sería razonable estimar una evolución negativa forzada por sus alteraciones a nivel del SNC, y de las que se tienen constancia por las exploraciones realizadas y por lo tanto tendería a deslizarse a medida que avanza su edad cronológica hacia el grupo C. Las alteraciones del SNC que presenta podrían estar causadas por acciones genéticas durante el proceso de desarrollo embrionario del Sistema Nervioso, bien por secuencias de información que se encuentren en la zona 4p, o bien por alteraciones de genes reguladores que

encontrándose en dicha zona afecten a la expresión de la información contenida en cualquier otra parte del genoma. Dado que en esta zona del cromosoma 4 se han encontrado alelos que intervienen en el desencadenamiento de enfermedades que afectan al Sistema Nervioso Central como la Enfermedad de Huntington y el Síndrome de Wolf-Hirschhorn nos inclinamos hacia una alteración que sería la directamente causante, por desajuste de dosis (tres alelos), de un incorrecto desarrollo de parte del SNC, y responsable de sus alteraciones conductuales y psicomotoras. Un caso de asociación entre la trisomía 4p y el Síndrome de Wolf-Hirschhorn ha sido descrito por Kozma, 1990.

Estudios realizados sobre individuos con alteraciones de las bandas G del cromosoma X pusieron de manifiesto una disminución de la condensación cromosómica durante la división celular (Barlow, 1972), por ello se podría pensar que las diferencias encontradas en los perfiles de D.O.M. de las bandas G del par cromosómico 3 podrían influir de igual manera en el ciclo mitótico celular, lo que nos llevaría a sugerir una alteración en el proceso de condensación cromosómica del par cromosómico 3, que implicaría a una expresión anormal de los genes contenidos en dichas regiones. Creemos que la alteración genética estu-

diada en este caso, trisomía parcial 4p, origina un deficiente desarrollo embrionario que conlleva alteraciones del Sistema Nervioso Central, que a su vez limita las capacidades cognitivas, conductuales y motoras de estos individuos. Mientras no sea posible generalizar la intervención de la fecundación asistida, previa selección del óvulo fecundado sin la alteración cromosómica, o en un futuro, dado que en estos momentos es irrealizable (pero es probable que a medio plazo no lo sea), a nivel de bioingeniería la sustitución o introducción funcional, en los primeros estadios del desarrollo embrionario, del cromosoma 3+4p por un cromosoma del par 3 normal, con lo que al menos se conseguiría un mosaicismo, se propone como terapia inicial un diagnóstico precoz por amniocentesis en familias con riesgo, para una intervención de estimulación precoz desde el punto de vista de mejora del pronóstico vital y que en todo caso aumentaría la calidad de vida en edades tempranas de los individuos con esta alteración cromosómica. No obstante el diagnóstico precoz debe realizarse en estos individuos a través del líquido amniótico, ya que en la determinación a partir de sangre del cordón umbilical, pueden producirse errores de diagnóstico, fundamentalmente en el caso de mosaicismos (Marion, Fernhoff, Korotkin y Priestj, 1990).

REFERENCIAS

- Ajuariaguerra, J. (1973). *Manual de Psiquiatría infantil*. Barcelona: Ed.Toray- Masson.
- Arlow, P.W. (1972). Differential cell division in human X-chromosome mosaics. *Human-genetik*. **14**, 122-127.
- Bates, G.P., Macdonald, M.E., Baxendale, S., Sedlacek, Z., Youngman S., Romaro, D., Whaley, W.L., Allito, B.A., Poustka, J.F. (1990). A yeast artificial chromoosome telomere clone spanning a posible location on de Huntington disease gene. *Am. J. Hum. Genet.* **46**, 762-775.
- Bronfenbrenner, U. (1974). *Is early intervention effective?*. Report on longitudinal evaluations on preschool programs, vol. 2, n° (OHD) 76-30025. (Washington D.C., U.S.: Department of Health, Education and Welfare).

- Brunet, O., Lezine, I. (1976). *El desarrollo psicológico de la primera infancia*. Madrid: Pablo del Rio Editor.
- Bucan, M., Zimmer, M., Whaley, W.L., Poustka, A., Youngman, S., Allito, B.A., Ormondroyd, E., Smith, B., Pohl, T.M., Macdonald, M. (1990). Physical map of 4p16.3, the area expected to contain the Huntington disease mutation. *Genomics*. **6**, 1-15.
- Eysenck, H.J., Kamin, L. (1988). *La confrontación sobre la inteligencia*. Madrid: Ed. Pirámide.
- Galjaard, H. (1983). Diagnosi precoce e prevenzione delle malattie genetiche metaboliche. *Prosp. Ped.* **50**, 101-108.
- Giradud, F., et al. (1975). La trisomie 4p. A propos de 3 observations. *Humangenetik*. **30**, 89-108.
- Gisbert, J., Mardomingo, M.J., Cabada, J.M., Sanchez, M.E., Rodríguez, P., Solis, R., Claramunt, F., Toledo, M., Valverde, J., Equipo Taure (1980). *Educación especial*. Madrid: Ed. Cincel.
- Gustavson, K.H., Finley, S.C., Jalling, B. (1964). A 4-5/21-22 chromosomal translocation associated with multiple congenital anomalies. *Acta Paediat. Scand.* **53**, 172-181.
- Hastings, R., Hamer, B., ROTH, S., Lucas, M. (1990). Partial trisomy 4p resulting from a balanced intrachromosomal insertion, 4(q313p14p16). *Clin. Genet.* **38**, 121-125.
- Ikonen, E., Palo, J., Ott, J., Gusella, J., Somer, H., Karila, L., Palotie, A., Peltonen, L., (1990). Huntington disease in Finland: linkage disequilibrium of chromosome 4 RFLP haplotypes and exclusion of a tight linkage between the disease and D4S43 locus. *Am. J. Hum. Genet.* **46**, 5-11.
- Ivens, A., Flavin, N., Williamson, R., Dixon, M., Bates, G., Buckingham, M., Robert, B. (1990). The human homeobox gene HOX7 maps to chromosome 4p16.1 and may be implicated in Wolf-Hirschhorn syndrome. *Hum. Genet.* **84**, 473-476.
- Kozma, C., Hunt, M., Meck, J., Traboulsi, E., Scribanu, N. (1990). Familial Wolf-Hirschhorn syndrome associated with Rieger anomaly of the eye and trisomy 4p. *Ophthalmic Paediatric Genet.* **11**, 23-30.
- McKeown, C., Read, A.P., Dodge, A., Stecko, O., Mercer, A., Harris, R. (1987). Wolf-Hirschhorn locus is distal to D4S10 on short arm of chromosome 4. *J. Med. Genet.* **24**, 62-64.
- Mardomingo, M.J. (1980). "Una actualización sobre el enfoque del retraso mental. En J. Gisbert y cols. *Educación especial*. Madrid: Cincel.
- Marion, J.P., Fernhoff, P.M., Korotkin, J., Priestj. H. (1990). Pre and postnatal diagnosis of trisomy 4 mosaicism.. *Am. Journal Med. Genet.* **37**, 362-365.
- Najera, M.L., Delgado, A., Gómez I., Costas, E. (1987). Nuevo método para estimar volúmenes de cromosomas enteros: su aplicación al cromosoma 1 humano. *XXIII Jornadas Luso-Españolas de Genética. Lisboa*. **416**.
- Oorthuys, S., J.W., Gerssen-Schoorl, K.B., De Pater, J.M., DE France, H.F. (1989). A third case of de novo partial trisomy 4p. *Journal Med. Genet.* **26**, 344-345.
- Pasaro, E. (1987). El volumen de los cromosomas humanos. Su determinación mediante el microscopio electrónico. Serie: monografías. *Servicio de Publicaciones de la Universidad de Santiago*.
- Pasantes, J., Pasaro, E., Mendez, J., Goyanes, V. (1987). Morphological parameter variations between sister chromatids by electron microscopy. *Cytobios.* **49**, 99-102.
- Mendez, J., Pasantes, J., Pasaro, E., Goyanes, V. (1987). Determinación de parámetros morfológicos y su variación con la condensación cromosómica. *Genética Ibérica*. **39**, 17-26.
- Rethore, M.O. (1974). La trisomie 4p. *Annual Genetics.* **17**, 125-128.
- Rumiantseva, P.V., Lurie I.V., Podleshchuk, L.V., Korotkova, I.A. (1989). Genetics of partial trisomies. Trisomy 4p. *Genetika*. **25**, 565-568.
- Saad A., Khelif, M., Kharrat, H., Bouzakoura, C. (1991). Trisomie 4p secondaire a une translocation paternelle t(4p-15q+). *Ann. Pediatr.* **38**, 350-354.
- Schinkel, A., D'apuzzo, V. (1990). Anophthalmia in a retarded girl with partial trisomy 4p and 22 following a maternal translocation.

- tion, rcp (4;22) (p15.2;q11.2). *Ophthalmic Paediatr. Gene.* **11**, 139-142.
- Sternberg T, R.J. (1987). *Inteligencia humana II. Cognición, personalidad e inteligencia.* Barcelona: Paidós.
- Wilson, M.G., et al. (1970). Inherited pericentric inversion of chromosome nº 4. *American Journal Human Genetics.* **22**, 679-689.