

Correlación cariotipo - fenotipo en un paciente con síndrome cromosoma 13 en anillo.

Correlation kariotype- phenotype in a patient with 13 ring-chromosome.

Miguel Erik Rea González,^I Araceli Lantigua Cruz,^{II} Luis Alberto Méndez Rosado.^{III}

Este trabajo fue presentado en la Convención Internacional de Salud Pública *Cuba Salud* 2012

Resumen

Se describe la evolución del fenotipo en un paciente con cromosoma 13 en anillo, mediante la correlación cariotipo-fenotipo. Para ello se analizan las transformaciones del fenotipo dismorfológico y los parámetros hemoquímicos e inmunoquímicos. Finalmente se relacionan las manifestaciones clínicas con los hallazgos citogenéticos.

Palabras clave: Cromosoma 13 en anillo, diagnóstico citogenético

Abstract

The clinical evolution of a patient with ring chromosome 13 through the karyotype-phenotype relationship. The specific dysmorphic changes and the hematological and immunochemical parameters are described. Finally, the clinical manifestations are related to the cytogenetic findings.

Keywords: Ring chromosome 13, cytogenetic diagnosis.

Introducción

El cromosoma 13 contiene unos 800 genes con 120 millones de pares de bases, que representan entre el 3,5 y el 4% de la cantidad total de ADN de la célula. Algunas de las enfermedades asociadas a mutaciones en el cromosoma 13 son: cáncer de mama, retinoblastoma, enfermedad de Wilson, síndrome del cromosoma 13 en anillo.¹⁻³ Los pacientes con las deleciones que originan el cromosoma en anillo del cromosoma 13 exhiben una gran variedad de rasgos fenotípicos. Para correlacionar estos rasgos fenotípicos con las anormalidades cromosómicas, es necesario conocer con exactitud los puntos de ruptura. A pesar de que el síndrome de cromosoma 13 en anillo presenta una gran variación en su expresividad clínica debido a la diferencia en los puntos de ruptura, fue definido como síndrome por primera vez por Le Jeune en el año 1968.^{4,5}

Nieburh y Ottosen (1973), Martin (1982) y Parzchela (1985), fueron los primeros en mencionar el síndrome del cromosoma 13 en anillo como una entidad clínica basándose en dismorfias craneofaciales, alteraciones esqueléticas y grado de deterioro cognitivo. Algunos pacientes desarrollaron retinoblastoma. Los autores

sugirieron en ese momento tres posibles grupos clínicos según los puntos de ruptura que presentaron en el brazo largo del cromosoma. Posteriormente Brown en 1993 realizó una definición preliminar de la región crítica q32-qter a partir de la revisión de los casos reportados por la literatura hasta ese momento.^{4,5}

Steinbach (1981), Hoo (1984) y Brandt (1992) comentaron que a pesar de lo complejo de la clasificación propuesta por los autores anteriores, ésta es muy útil desde el punto de vista práctico estableciendo puntos de partida en el estudio de un paciente con esta entidad. Estos criterios aún se mantienen vigentes.^{1,4,5}

En este trabajo se describe la evolución del fenotipo en un paciente con cromosoma 13 en anillo, mediante la correlación cariotipo-fenotipo. Para ello se analizan las transformaciones del fenotipo dismorfológico a lo largo de la vida y los parámetros hemoquímicos e inmunoquímicos. Finalmente se relacionan las manifestaciones clínicas y las complicaciones que han aparecido en el curso del ciclo de vida del paciente estudiado, con los segmentos cromosómicos delecionados.

^I Doctor en Medicina. Especialista de primer grado en genética clínica. Centro Nacional de Genética Médica de Venezuela.

^{II} Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de segundo grado en Genética Clínica, Profesora Titular. Investigadora Titular. Centro Nacional de Genética Médica de Cuba.

^{III} Doctor en Ciencias de la Salud. Licenciado en Biología. Investigador Titular. Profesor Titular. Centro Nacional Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas. La Habana, Cuba.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo reporte de caso que permitió determinar la evolución del fenotipo en un paciente con síndrome cromosoma 13 en anillo, diagnosticado hace más de 20 años en edad pediátrica por estudios citogenéticos de bandas G con una resolución de entre 450 y 550 bandas. Se revisó la historia clínica del caso seleccionado en el servicio de Genética Clínica del Hospital Juan Manuel Márquez (HJMM), posteriormente se realizó visita domiciliaria al paciente con el motivo de explicar las bases de la investigación a realizar y obtener el consentimiento informado por parte de sus padres. Posteriormente fue citado junto con sus padres a la consulta de Genética Clínica del HJMM, para ser reevaluado con especial énfasis en los dismorfismos actuales y la historia natural de la enfermedad. Con la información obtenida se actualizó la historia clínica genética mediante los hallazgos obtenidos en el examen físico, se realizaron los dermatoglifos por el método tradicional de papel y tinta, analizando los patrones cualitativos de los mismos.⁴⁻⁸ La obtención y codificación de las muestras de sangre periférica se realizaron en las consultas de Genética Clínica del HJMM por parte de una enfermera de la consulta especializada en Genética Clínica. Se extrajo 20 ml de sangre venosa. De los cuales 5 ml fueron destinados al análisis citogenético (añadiendo previamente heparina sódica), 10 ml para el análisis hemoquímico y 5 ml para los análisis inmunológicos. Las muestras de sangre una vez obtenidas, se trasladaron al Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) a una temperatura de 4°C. Se realizó cariotipo de alta resolución (550), la evaluación de los parámetros hemoquímicos e inmunológicos según los PNO establecidos en los laboratorios de: citogenética, clínico e inmunología respectivamente del CNGM.

Con los resultados obtenidos se realizó una comparación de los hallazgos clínicos y citogenéticos del caso estudiado con los pacientes reportados hasta el momento en la literatura científica internacional. Fueron utilizadas las bases de datos de los mapas de ubicaciones de loci que ofrece OMIM online.

En el curso de esta investigación sólo se utilizaron técnicas validadas por el CNGM. Las muestras de sangre fueron utilizadas bajo consentimiento informado. Se respetaron en todo momento los principios de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia así como la confidencialidad de los datos personales del paciente.

Resultados

Fue evaluado por primera vez por el servicio de

Genética Clínica del HJMM a los 2 años, posterior a esta primera evaluación fue visto clínicamente en varias ocasiones no encontrándose modificaciones en la expresión fenotípica, a los 20 años aparecieron trastornos de origen dermatológico así como alteraciones en dermatoglifos observándose también hiperactividad. A la evaluación clínico-genética actual se encontraron dismorfias características de este síndrome tal como se puede observar en la tabla 1.

Concordando con lo reportado por Oka (1977), Lowry (1977), Duarte (1990), Brandt (1992), Brown (1993), Gentile (1999), y retomado por Bedoyan (2004), Walczak (2008) y Kirchhoff (2009), en estos pacientes.^{1,7-11} Con excepción, las características fenotípicas como retrognatia, asimetría corporal, cejas dismórficas, trastornos dermatológicos (psoriasis), contractura articular, cabalgamiento de los dedos de los pies aparecieron de manera paulatina, estableciéndose definitivamente después de los 20 años de edad.

La asimetría corporal y la contractura articular de la rodilla en flexión halladas en el paciente podrían deberse a la presencia de un defecto de cierre del tubo neural (DTN asociado por primera vez a este síndrome por Brown en 1993) a nivel lumbar bajo, el cual no se logró corroborar en los estudios radiológicos; sin embargo, no se descarta debido a la presencia de estigmas cutáneos como desviación del pliegue interglúteo y fóvea sacra, que podrían estar a favor de la presencia de un lipoma raquimedular el cual es visible solamente con estudios de RMN. Este defecto de cierre estaría provocando un déficit mixto tanto motor como de desequilibrio a nivel de las articulaciones de la columna vertebral, cadera, rodillas y pies que con el crecimiento y desarrollo corporal, produce asimetría articular y muscular, concordando con lo reportado por Jauffret y Cordobés.^{1, 5, 12-13}

La psoriasis no ha sido reportada en pacientes con síndrome de cromosoma 13 en anillo. Al revisar los factores de señalización (Interleuquinas: 4,5,13,17,22,23,25; factor de necrosis tumoral α , factor de crecimiento transformante β 1, púptidos que participan en la respuesta antimicrobiana), que están relacionados con la inmunopatogénesis de esta enfermedad no se encontró asociación con la alteración cromosómica del paciente dado que ninguno de los genes que codifican estos componentes de señalización se localizan en las regiones delecionadas que dieron origen a la estructura cromosómica en anillo, por lo tanto es un trastorno dermatológico sin aparente relación con la cromosopatía que presenta el paciente.^{14,15}

Tabla 1. Evolución Fenotípica, Paciente con síndrome cromosoma 13 en anillo.

Fenotipo	Valoraciones clínicas		
	I r (13) (p11;q34)	II	III
Puntos de ruptura	r (13) (p11;q34)		
Edad	2 años	20 años	28 años
Peso (kg)	12 kg	46	50
Talla (cm)	88 cm	163	163
Retraso del neurodesarrollo	+	-	-
Grado de déficit cognitivo	-	Moderado	Moderado
Hiperactividad	+	-	-
Trastornos dermatológicos	-	+	+++
Dismorfias			
DTN	+	+	+
Alteraciones cerebrales	-	-	+ observadas RMN
Microcefalia	+	+	+
Hipoplasia del pulgar	+	+	+
Clinodactilia	+	+	+
Pie varo	+	+	+
Estigmas cutáneos de DTN	+	+	+
Braquicefalia	+	+	+
Hipertelorismo	+	+	+
Micrognatia	+	+	++
Retrognatia	-	+	+
Rotación ante/oreja	+	+	+
Hélix malformado / enrollado	+	+	+
Incisivos expuestos	+	+	+
Asimetría de extremidades S/I	-	-	+ / +
Contractura articular			+ / +
Cabalgamiento de dedos			+
Alteraciones en dermatoglifos	+	-	+
Frente amplia	+	+	+
Cejas arqueadas	-	-	+
Filtro corto	+	+	+
Labio superior delgado	+	+	+
Paladar alto	+	+	+

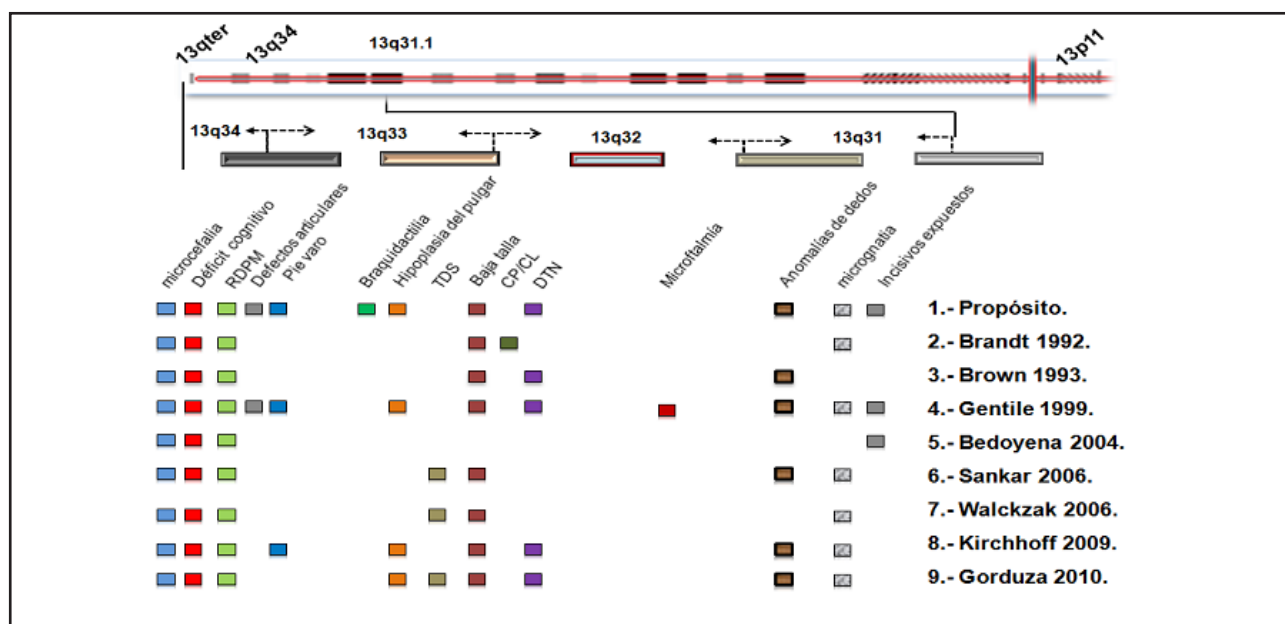
Fuente: Historia clínico-genética del paciente.

En la figura 1 se muestra una comparación de los hallazgos clínicos reportados en diferentes pacientes que presentaron cromosoma r (13) con puntos de ruptura (p11; q34), permitiendo valorar el fenotipo reportado en la literatura consultada y lo descrito en el paciente. Como referencia se valoró lo reportado en 8 pacientes.^{1,8,11-17} La mayoría de las características fenotípicas están presentes en el paciente, no observándose hipertonia e hiperreflexia, reportadas solamente por Gentile en 1999.⁹ La presencia de cisterna magna aumentada de tamaño y microcefalia observada a través de las imágenes de resonancia magnética no han sido reportadas por ninguno de los autores consultados.^{8,11}

Con respecto a las malformaciones menores encontradas como: braquicefalia, cuello corto, hélix malformado, epicanto, micrognatia, retrognatia, incisivos expuestos, braquidactilia, clinodactilia, hipoplasia del pulgar bilateral, pie varo y apañamiento

de los dedos de los pies. Fueron reportadas por Brandt, Brown, Gentile, Bedoyan, Walczak, Sankar; en sus investigaciones en pacientes con cromosoma 13 en anillo, lo cual concuerda con lo encontrado en el paciente estudiado.^{1,5,9-11,14-16,17} La ausencia de las características fenotípicas en el paciente como: dolicocefalia, metópica prominente, nariz pequeña, narinas antevertidas y frente estrecha reportadas por Brandt, Bedoyena y Sankar, posiblemente se deban a la variabilidad fenotípica que presenta este síndrome.^{10,16,17} En relación al estudio de los parámetros hemoquímicos se encontraron dentro de los valores normales de referencia para su sexo y edad, tal como se puede observar en la tabla 2. Estos parámetros no han sido reportados en la literatura consultada, tomando en cuenta que en las zonas cromosómicas delecionadas no se localizan genes que codifiquen para alguna proteína relacionada con la estructura y funcionalidad de los mismos.

Figura 1. Características genóticas descritas en el síndrome del cromosoma 13 en anillo.



Fuente: Brandt 1992, Brown 1993, Gentile 1999, Bedoyena 2004, Sankar 2006, Walczak-Sztulpa 2008, Kirchhoff 2009, Gorduza 2010. Historia clínica genética del paciente estudiado.

Tabla 2. Parámetros hemoquímicos analizados, paciente con Síndrome cromosoma 13 en anillo.

Determinación hematológica	Valores del paciente 1	Valores de referencia
Hemoglobina	116 g/L	120 - 150 g/L
Hematocrito	0,49 L/L	0,40 - 0,52 L/L
Leucocitos	4,9 x10 ⁹ /L	4,5 - 11 x10 ⁹ /L
Linfocitos	1,7 x10 ⁹ /L	1,5 - 4 x10 ⁹ /L
Plaquetas	150x10 ⁹ /L	150 - 400 x10 ⁹ /L
Eritrosedimentación	2 mm/h	< 10 mm/h
Volumen corpuscular medio	90.8 fl	80 - 100 fl
Hemoglobina corpuscular media	30.7 pg	27- 32 pg
Concentración de Hemoglobina corpuscular media	338 g/L	32 - 36 g/L
Química Sanguínea		
Glicemia	3,9 mmol/L	3,5 - 6,1 mmol/L
Creatinina	83 µmol/L	61,8 - 132,6 µmol/L
Ácido Úrico	217 µmol/L	149 - 356 µmol/L
Proteínas Totales	77 g/L	66 - 87 g/L
Albúmina	46 g/L	38 - 52 g/L
Colesterol Total	3,40 mmol/L	3,8 - 6,5 mmol/L
Triglicéridos	0,98 mmol/L	0,35 - 1,71 mmol/L
Alanina-glutamato transaminasa	38 U/L	< 49 U/L

Fuente: Historia clínico-genética del paciente.

Como se observa en la tabla 3, los parámetros inmunoquímicos presentaron solamente un ligero aumento de la inmunoglobulina G (IgG) relacionada con el mecanismo de defensa humoral de respuesta secundaria con menor latencia pero mayor intensidad, lo cual se podría relacionar con las afecciones

dermatológicas que presenta el paciente (psoriasis, piodermatitis y tiña pedís), siendo conveniente tratar correctamente las afecciones y posteriormente volver a repetir la cuantificación ya que esto podría confirmar esta hipótesis. El resto de los parámetros se encuentra dentro de los valores normales.

Tabla 3. Parámetros Inmunoquímicos analizados, paciente con síndrome cromosoma 13 en anillo.

	Valores del paciente	Valores de referencia
IGG	15.0 g/L	6,80 – 14,45g/
IGA	3.60 g/L	0,70 – 3,74g/L
IGM	1.03 g/L	0,40 – 2,50 g/L
C3	0.91 g/L	0,75 – 1,35 g/L
C4	0,31 g/L	0,09 – 0,4 g/L
Factor reumatoideo	Negativo FR αIgM por ELISA cualitativo	Valores norm
Anticuerpos antinucleares	Negativo	

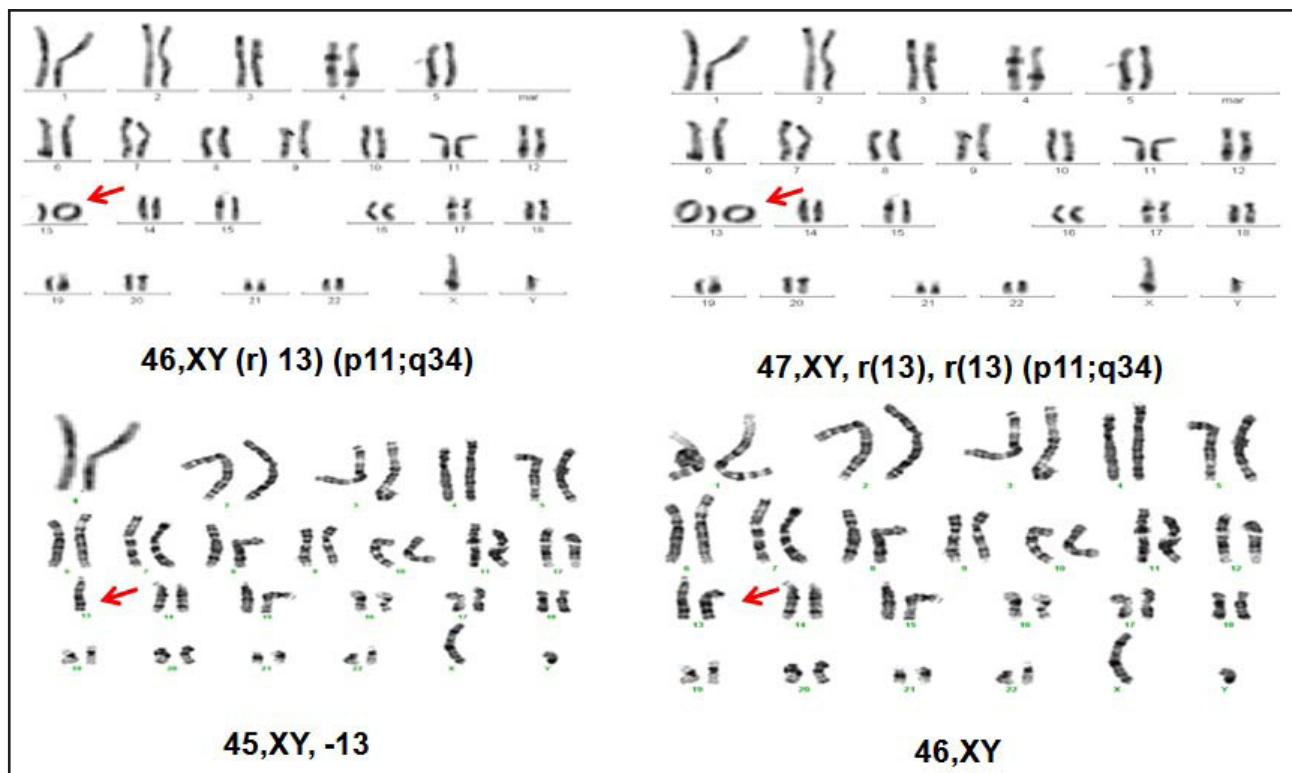
Fuente: Historia clínico-genética del paciente.

Resultados de estudios cromosómicos

Se indicó estudio cromosómico convencional a los dos años de edad, siendo el resultado 46 XY, r (13) (p11;q34). En la presente evaluación se realizó estudio cromosómico de alta resolución mayor a 550

bandas siendo el resultado: 46,XY (r) (13)(p11;q34) (34 células)/ 47,XY,r(13),r(13) (5 células)/ 45,XY, -13 (7 células)/ 46,XY (22 células) en sangre periférica (Figura 2).

Figura 2. Cariotipo de un individuo masculino donde se puede observar un mosaicismo con cuatro líneas celulares.



Se realizó un segundo estudio cromosómico de alta resolución mayor a 550 bandas en sangre periférica, con el objetivo de descartar mosaicismo in vitro, el cual fue negativo, evidenciándose nuevamente las 4 líneas celulares con la misma proporción celular. Teniendo en cuenta los resultados cromosómicos obtenidos en primera instancia y comparando estos con los que se lograron obtener durante la presente

investigación se plantea que los cromosomas en anillo están relacionados a fenotipos anormales no solo debido a la pérdida del material genómico sino también a la inestabilidad del anillo durante la mitosis después de los eventos de intercambio de las cromátides hermanas entre ellas con los cromosomas anulares aberrantes dando lugar a gran variación citogenética (cromosomas en anillos, dobles anillos,

línea normal y pérdida de un anillo), pudiendo originar anillos dicéntricos, anillos pequeños y otras conformaciones estructurales. Los cromosomas inestables pueden resultar en la pérdida de cromosoma de anillo, produciendo diferentes líneas celulares lo cual puede o no puede ser viable, de acuerdo a lo dicho por Niss y Passarge (1975), Ledbetter (1980), Fang (1995), Kosztolányi (2009) y Sodré (2010).¹⁸⁻²⁰ Otro mecanismo que podría explicar este suceso es la disomía uniparental debido a un defecto de separación en las cromátides durante la migración de estas a los polos ecuatoriales en anafase durante la mitosis celular.¹⁸⁻²⁰ Sin embargo, Conlín en el 2010 menciona que el mosaicismo anular puede ser transmitido, implicando una inestabilidad cromosómica aún mayor. Esto no se pudo confirmar ya que la alteración cromosómica que presenta el paciente es el resultado de una mutación *de novo*, sus padres presentaron estudio cromosómico normal.²⁰

Correlación cariotipo-fenotipo

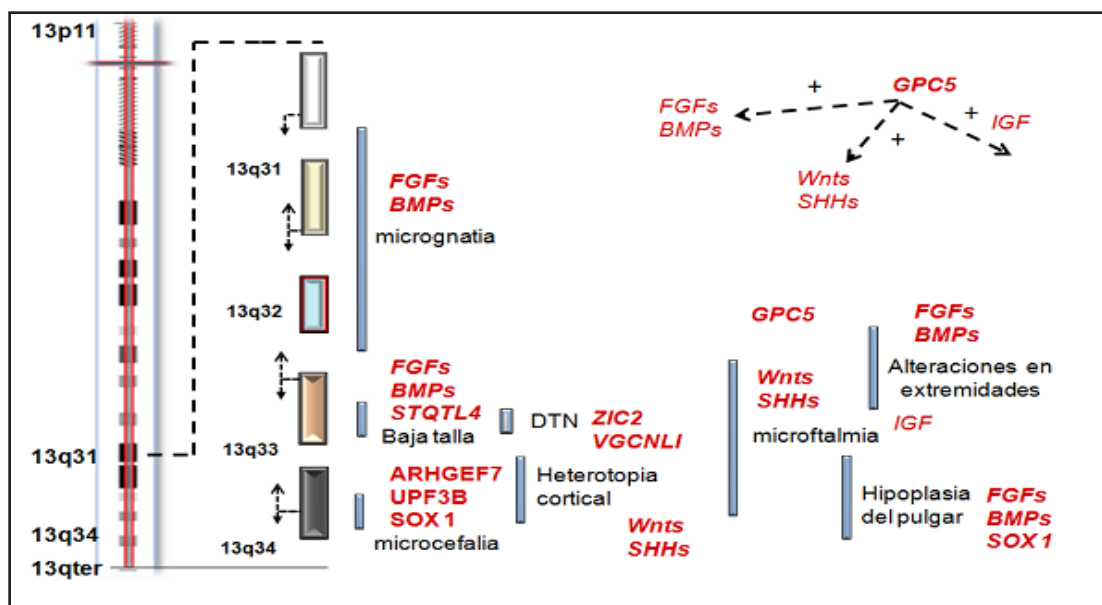
La caracterización de las dismorfias craneofaciales en individuos con r (13) ocasionados por delección de 13q, han sido delineadas en varias ocasiones, pero no fue hasta el 2009 que Kirchhoff realizó una correlación fenotipo – cariotipo estableciendo una región cromosómica de 15 Mb entre 13q21.33 y 13q31.1 (ver figura 3) y una segunda de 6 Mb entre 13q33.1q33.3. Estas regiones se han relacionado con una columella prominente, filtro corto y micrognatia. En estas regiones encontramos los genes *ZIC2*, *GPC5* que tiene un papel importante en la funcionabilidad de los morfogenes y factores de crecimiento (*FGF*, *BMP*,

WNT, *SHH*, e *IGF*). Por lo tanto las características fenotípicas del paciente podrían deberse a la haploinsuficiencia que presentan estos genes y un posible efecto de posición al localizarse cerca de la delección.^{5,6,8,11,16}

La microcefalia es una característica fenotípica en pacientes que presentan delecciones 13q (Brown 1993, Ballarati 2007, Kirchhoff 2009). En la región 13q34 hay 6 megabases finales en donde se localiza una región crítica de microcefalia (figura 3). De los 35 genes que se encuentran en esa zona, los genes: *ARHGEF6*, *ARHGEF7* y *ARHGEF9* (factores de intercambio de Rho del nucleótido guanina: 6, 7 y 9) se han reconocido por su importante papel en el desarrollo de la corteza cerebral humana tal como lo confirmó Bishop (2009). Además Walczak en el 2008 señaló al gen *ARHGEF7* como candidato responsable del déficit cognitivo que presentan estos pacientes, lo cual sigue en estudio. Otro gen es *UPF3B* que cuando es afectado por alguna mutación puede causar déficit cognitivo sindrómico y no sindrómico (Basel-Vanagaite, 2008). *SOX1* también se ha relacionado con el desarrollo cerebral dado que se expresa de manera importante en el tejido cerebral ejerciendo un control en la diferenciación neuronal tal como lo mencionó Kirchhoff (2009).^{1,8,11,21-23}

La haploinsuficiencia de uno o más de estos genes pudiese ser responsable de la microcefalia en el propósito y las malformaciones del desarrollo cortical (Figura 3), coincidiendo con lo reportado por Kirchhoff (2009) y Walczak-Sztulpa (2008) en personas con delección 13q.^{1,8,11,21-23}

Figura 3. Relación cariotipo-fenotipo en el síndrome del cromosoma 13 en anillo.



La presencia de microftalmía en individuos con deleción 13q31.3qter, se ha relacionado al gen *SOX1* ubicado en 13q34. Este regula a los genes gamma, que intervienen en la diferenciación celular dando origen al cristalino y siendo esencial para el desarrollo del mismo; en este caso no se apreció en el examen clínico ni oftalmológico la presencia de microftalmía.^{1,8}

En el caso presentado se encontraron estigmas cutáneos de DTN, Kirchoff caracterizó una región crítica asociada a anomalías del sistema nervioso central (SNC) y DTN, de 1.6 Mb, entre 13q32.3q33.1. En esta zona se ubican siete genes incluyendo *ZIC2* (proteína en dedos de zinc, que tiene un papel importante en el desarrollo del cerebelo), *ZIC5*, *VGCNL.1* (relacionado con defectos del tubo neural), *PCCA* (la subunidad α de propinil carboxilasa - CoA), *CLYBL*, *TMTC4* e *INGBL*. Las mutaciones en *ZIC2* se han asociado a holoprocencia tipo 5, también se ha observado que un polimorfismo en el tracto de polihistidina de *ZIC2* incrementa el riesgo de DTN según lo reportado por Ballarati. *VGCNL.1* ha sido relacionado con el establecimiento de la polaridad celular planar siendo un factor de riesgo en los DTN. Lu en el 2007 postuló que la pérdida de función de los genes *ZIC2* y *VGCNL.1* tiene un efecto negativo en el desarrollo embrionario, produciendo defectos de cierre del tubo neural (Figura 3). Por lo tanto en caso de que se corroborara la presencia de DTN en el paciente estudiado por IRM (imágenes de resonancia magnética) podría estar relacionado con la posible afectación de estos genes en su expresividad, por efecto de posición debido que el paciente tiene una deleción en la región q34.^{6,8,23}

El retraso de crecimiento fue descrito por primera vez por Brown en 1993 relacionándolo con la región 13 q13q31. En el 2009, Kirchoff confirmó esto pero extendió la región hasta 13 q31.3 abarcando un segmento aproximado de 2Mb (89.5-91.6Mb). En esta región, se localiza el gen *GPC5* (Glipican 5) que actúa controlando la actividad de morfogénesis y factores de crecimiento como *FGFs*, *BMP*, *WNT*, *SHH*, e *IGF*. *GPC5* es el gen asociado a trastornos del crecimiento (figura 3). El caso de interés presentó baja talla desde el nacimiento pudiendo relacionar esta característica fenotípica a un silenciamiento del gen *GPC5* debido a un efecto de posición telomérico.^{1,6,8,23}

La región 13q32 ha sido definida como una región

crítica asociada con anomalías digitales como la hipoplasia del pulgar y braquidactilia de las falanges, en donde los genes relacionados son *GPC-5*, *FARPI*, *SOX21* tal como lo mencionaron Kirchoff y Wolfe; pero además autores como Amor y Christofolini, relacionaron esta región con alteraciones en los dedos de manos y pies en personas con cariotipo normal. Kirchoff definió la asociación entre deleciones del 13q y alteraciones digitales y delineó una región crítica 13q31.3 y 13q33.1 (89.6 - 102.7 Mb), estableciendo que los genes *GPC-5*, *FARPI*, *SOX21* son los responsables de estas anomalías esqueléticas. En el paciente estudiado se observaron este tipo de alteraciones, pudiendo deberse a efecto de posición telomérico.^{8,24,25} Los genes *DAOA*, *EFNB2* y *FIJ10154* se localizan en la región 13q33 e intervienen en la codificación de proteínas relacionadas con la migración, diferenciación y señalización durante la embriogénesis del aparato reproductor masculino. Walczak (2008), observó en pacientes con deleciones 13q trastornos de diferenciación sexual (TDS). Sin embargo en el paciente estudiado no se evidenció este hallazgo.¹¹

La pérdida de los extremos cromosómicos p11pter y q34qter justifican las malformaciones mayores y menores debido a la haploinsuficiencia génica y al efecto de posición telomérico, en la cual se ven relacionados los genes que están localizados en estas regiones tal como lo confirman los trabajos de Amor (2005), Christofolini (2006), Kosztolányi (2009) y Kirchoff (2009).^{8,11,18,23,25}

Conclusiones

Se identificaron las transformaciones del fenotipo dismorfológico a través del ciclo biológico del caso estudiado. La cuantificación de los parámetros hemoquímicos e inmunoquímicos complementó el fenotipo específico en este síndrome, en dependencia de los puntos de ruptura que este presentó. Además, detectó la inestabilidad cromosómica mediante estudio citogenético, posiblemente debido a la presencia de una mutación dinámica del cromosoma en anillo o a DUP. La deleción de los segmentos cromosómicos originó la expresión monoalélica de los genes localizados en el cromosoma homólogo, produciendo características fenotípicas específicas en el síndrome.

Referencias bibliográficas

1. Brown Stephen, Gersen Steven, Anyane-Yeboah Kwame and Warburton Dorothy. Preliminary Definition of a "Critical Region" of Chromosome 13 in q32: Report of 14 Cases With 13q Deletions and Review of the Literature American Journal of Medical Genetics; 1993: 4552-59.

2. Gardner RJMcK, Sutherland GR. Chromosome abnormalities detected at prenatal diagnosis. In: Gardner RJMcK, Sutherland GR editors. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 3rd ed, New York: Oxford University Press Inc; 2004: 392-432.
3. Cowell J K, Mitchell C D. A somatic cell hybrid mapping panel for regional assignment of human chromosome 13 DNA sequences. *Cytogenet Cell Genet* 1989, 52:1-6.
4. Dunham A, Matthews LH, Burton J, Ashurst JL, Howe KL, Ashcroft KJ. et al. The DNA sequence and analysis of human chromosome 13. *Nature* 2004; 428 (6982): pp. 522-8
5. Brown S, Russo J, Chitayat D. The 13q-syndrome: the molecular definition of a critical deletion region in band 13q32. *Am J Med Genet* 1995;57:859-866.
6. Kasyan AG, Benirschke K. Genetic haploinsufficiency as a phenotypic determinant of a deletion 13q syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2005, 8:658–665.
7. Kirchhoff M, Pedersen S, Kjeldsen E, Rose H, Dunø M, Kølvrå S, Lundsteen C, et al. Prospective study comparing HR-CGH and subtelomeric FISH for investigation of individuals with mental retardation and dysmorphic features and an update of a study using only HR-CGH. *Am J Med Genet A* 2004; 127: 111-7.
8. Kirchhoff M, Bisgaard A, Stoeva R, Dimitrov B, Gillesen-Kaesbach G, Fryns JP, et al. Phenotype and 244k array-CGH characterization of chromosome 13q deletions: An update of the phenotypic map of 13q21.1-qter. *Am J Med Genet Part A* 2009.149A: 894–905.
9. Gentile M, Buonadona A, Cariola F, Fiorente P, Valenzano M, Guanti G. Molecular and cytogenetic characterization of an usual case of partial trisomy/partial monosomy 13 mosaicism: 46,XX, r(13) (p11q14)/46,XX, der (13) t (13;13) (q10,q14). *J Med Genet*. 1999, 36: 77-82
10. Bedoyan J K, Flore L A, Alkatib A, Ebrahim S A, Bawle E V. Transmission of ring chromosome 13 from a mother to daughter with both having a 46,XX, r(13)(p13q34) karyotype. *Am J Med Genet A*. 2004, 129A (3):316-20.
11. Walczak-Sztulpa J, Wisniewska M, Latos-Bielenska A. Chromosome deletions in 13q33-34: report of four patients and review of the literature. *Am J Med Genet Part A* 2008, 146A:337334.
12. Jauffret E. Spina bifida. *Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris France), Kinésithérapie-Médecine physique.Réadaptation* 1997, 26-472-B-10, 1-18.
13. Cordobés F, Budke M. El disrafismo espinal oculto. *Rev. Pediatría Integral* 2010; XIV (10): 811-821.
14. Haider AS, Lowe MA, Suarez M, Zaba LC, Cardinale I, Khatcherian A, et al. Identification of cellular pathways of “type 1”, Th17 T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008 b, 180: 1913-20.
15. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle F. The IL-23/Th17 Axis in the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology* (2009), Volume 129: 1339-1350.
16. Sankar, V.H., Shubha R. Phadke. Case report of Ring Chromosome 13 in an Infant with Ambiguous Genitalia. *Indian Pediatrics*. 2006 Volume 43 March 17, 258-260.
17. Brandt CA, Hertz JM, Peterson MB, Vogel F, Noer H, Mikkelsen M. Ring chromosome 13: lack of distinct syndromes based on different breakpoints on 13q. *J Med Genet* 1992, 29: 704708.
18. Kosztolányi G. The genetics and clinical characteristics of constitutional ring chromosomes. *J. Assoc. Genet. Technol.* 2009 35: 44-48.
19. Sodr . C.P, Guilherme R.S, Meloni V.F.A. Brunoni D, Juliano Y, Andrade JAD, Belangero SIN, et al. Ring chromosome instability evaluation in six patients with autosomal rings. *Genet. Mol. Res.* 2010 9 (1): 134-143.
20. Conlin Laura K, Thiel Brian D, Bonnemann Carsten G, Medne Livija, Ernst Linda M, Elaine H. Zackai, et al. Mechanisms of mosaicism, chimerism, and uniparental disomy identified by SNP array analysis. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 1263-1275.
21. Basel-Vanagaite L. Clinical approaches to genetic mental retardation, *Isr Med Assoc J* 2008, 10:821-826.
22. Bishop D V. Genes, cognition, and communication: insights from neurodevelopmental disorders, *Ann N Y Acad Sci* 2009, 1156:1-18.
23. Ballarati L, Deletion 13q and central nervous system anomalies; Further insights from karyotype-phenotype analyses of 14 patients. *J Med Genet* 2007, 44: 60.
24. Amor D J, Voullaire L, Bentley K, Savarirayan R, Choo KH. Mosaic monosomy of a neocentric ring chromosome maps brachyphalangy and growth hormone deficiency to 13q31.1–13q32.3. *Am J Med Genet Part A* 2005, 133A:151–157.
25. Christofolini DM, Yoshimoto M, Squire JA, Brunoni DC, Melaragno MI, Carvalheira G. Hydrocephaly, penoscrotal transposition, and digital anomalies associated with de novo pseudodicentric rearranged chromosome 13 characterized by classical cytogenetic methods and mBAND analysis. *Am J Med Genet Part A* 2006, 140A:1321–1325.