

Correlación cariotipo - fenotipo en un paciente con delección 14q32.

Correlation kariotype- phenotype in a patient with 14q32 deletion.

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 delección 14q32, 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 paciente estudiado, con los segmentos cromosómicos delecionados.

Abstract

The phenotypic evolution of a patient with a 14q32 deletion, using the karyotype-phenotype relationship. The specific changes in the dysmorphic phenotype through life, as well as the hematological and immunochemical parameters. Finally, clinical manifestations and the complications in this patient are related to deleted chromosome segments.

Palabras clave: Delección 14q32, diagnóstico citogenético

Keywords: 14q32 deletion, cytogenetic diagnosis.

Introducción

El cromosoma 14 contiene aproximadamente 1200 genes correspondientes a unos 100 millones de pares de bases, representan del 3-3,5 % del total de ADN en las células. Actualmente hay aproximadamente unos 60 genes asociados a enfermedades genéticas, como la enfermedad de Niemann-Pick, el síndrome Krabbe, el bocio familiar, retinitis pigmentaria, Alzheimer precoz, síndrome Usher, diversas cardiopatías y síndrome delección 14q32.¹

Las delecciones del brazo largo del cromosoma 14 son alteraciones cromosómicas relativamente poco frecuentes, Telford¹ cita en su artículo "Terminal deletion(14) (q32.3): A new case" que fueron reportadas por primera vez en el año 1977 por Fried et al, una delección del 14q asociada a discapacidad intelectual, en 1978 Buchanan et al, publicaron una delección en la región 14q13-q22 en el cariotipo de un niño que fenotípicamente presentaba glaucoma congénito, labio leporino y paladar hendido. Después siguieron los casos publicados por Kodoma et al (1990), Levin y Surana (1991), Shapira et al (1993), Bonthrop et al (1994), Grammatico et al (1994),

Bruyere et al (1996), Lurie IW., Govaerts et al (1996), Chen et al (1997), Schuffenhauer et al (1999), Metha et al (1999), Ramelli et al (2000) en donde se observaba una gran variedad en la expresividad fenotípica, pero aun así, existían signos clínicos que se repetían en la mayoría de los casos descritos coincidiendo en su gran mayoría con la presencia de: retraso del neurodesarrollo, hipotonía de diferentes grados, discapacidad intelectual, epilepsia, distintas manifestaciones del espectro de la holoprosencefalia, alteraciones en el desarrollo del cuerpo calloso y retraso del crecimiento generalmente postnatal, con un aspecto facial dismórfico inespecífico, existiendo un patrón fenotípico específico que pudiera distinguir clínicamente esta alteración.¹⁻³ El establecimiento de correlaciones entre fenotipo y genotipo es uno de los principales objetivos de la Genética Clínica. La obtención de un diagnóstico correcto facilita el manejo clínico del paciente, permitiendo brindar un adecuado asesoramiento genético a los familiares de pacientes con enfermedades genéticas.

En este trabajo se describe la evolución clínica de un paciente con cromosoma 13 en anillo, mediante

^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.

la correlación cariotipo-fenotipo. Se analizan las transformaciones del fenotipo dismorfológico a lo largo de la vida en el caso estudiado, se describen hallazgos de laboratorio y se relacionan estos resultados con el cariotipo del paciente.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo reporte de caso que permitió determinar la evolución del fenotipo en un paciente con delección en el cromosoma 14 región q32, diagnosticado hace más de 10 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 domiciliar 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.⁴⁻⁶

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 de la 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 de los participantes.

Resultados

Como se puede observar en la tabla 1, el paciente tuvo bajo peso al nacimiento (2450gr), presentando al mes de nacido una desnutrición energético-proteica debido a trastornos en la alimentación relacionados con la hipotonía, y al ser evaluado neurológicamente se constató retraso del neurodesarrollo. El pie equino valgo estuvo presente desde el nacimiento sin embargo a pesar de que fue corregido quirúrgicamente todavía se evidencia.

Estas características fenotípicas observadas en el paciente, concuerdan con lo reportado por Hreidarsson y Stamberg (1983), Telford (1990), Miller (1992), Wintle (1995), Ortigas (1997), Meschede (1998), Van Karnebeek (2002), Schlade-Bartusiak (2005) y Schneider (2008) en pacientes con síndrome delección 14q32-qter. Dicha descripción fue realizada en diferentes pacientes con edades cronológicamente diferentes y de ambos sexos.^{1-3,7-12} El hallazgo de malformaciones menores como: nariz pequeña bulbosa, úvula bífida, micrognatia y dismorfias como filtro largo, labio superior delgado y paladar alto han sido descritas en las delineaciones del fenotipo en este síndrome por Ortigas, Maurin, van Karnebeek, y Schlade-Bartusiak.^{7,8}

Sin embargo, hay características fenotípicas propias del síndrome que fueron haciéndose evidentes durante el crecimiento y desarrollo del paciente como: déficit cognitivo,

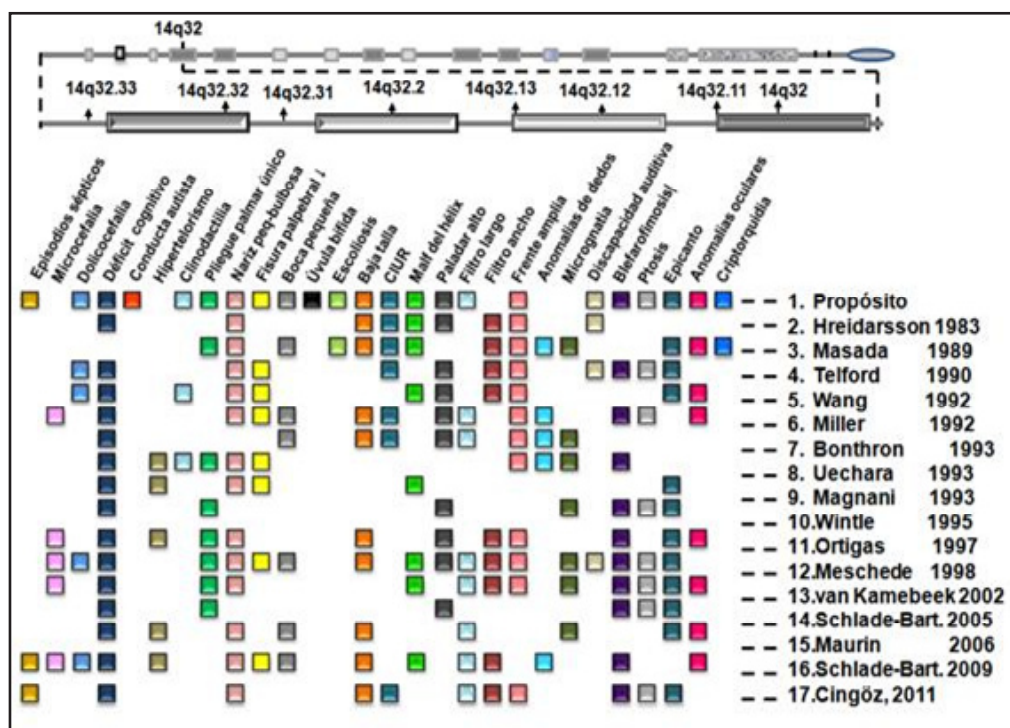
escoliosis, blefarofimosis, ptosis palpebral, retraso en el brote de los dientes, asimetría torácica, hipoplasia del pulgar, clinodactilia, braquidactilia, cabalgamiento de los dedos de los pies, talón prominente y dismorfias como: pelo escaso con vorticilos en la región occipital, ausencia de la cola en ambas cejas, boca pequeña y labio superior delgado. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por la literatura en relación al momento de aparición y la evolución de estas características a través del tiempo.^{1-3,7-12} Luego de interrogar, examinar al paciente y comparar lo obtenido con lo reportado por la literatura (Figura 1), llama la atención en primera instancia la recurrencia de enfermedades respiratorias (neumonía-bronconeumonía) ya que según refiere la madre en promedio presenta de 2 a 3 episodios por año que requieren de hospitalización. Esto ha sido reportado solamente por Schlade-Bartusiak y Cingöz. Este hallazgo se relaciona con la incapacidad en la respuesta inmunológica.^{3,12}

Tabla 1. Evolución fenotípica, paciente con síndrome deleción 14 q32-qter.

	Valoraciones clínico-genéticas							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Edad	1 mes	1-24 meses	2-4 años	4- 6 años	6-8 años	8-10 años	10-12 años	13 años
Peso (Kg)	2.3	5 – 8.8	10	16	19 -20	31.5	37	38
Talla (cm)	48	58 -74	77-83	95	105	129	129	131
CC (cm)	43.5	47	48-48.5	52	53	54	54	54
Retraso del neurodesarrollo	+	+	+	-	-	-	-	-
Hipotonía	+	++	-	-	-	-	-	-
Déficit cognitivo	-	-	-	-		Profundo		
Desnutrición PE	+	-	-	-	-	-	-	-
Dificultad a la marcha	-	-	+	+	+	+	+	++
Dismorfias								
Escoliosis	-	-	+	+	++	++	+++	+++
Pie equino-valgo	+/+	+/+	+/+	+/+	-/+	-/+	-/+	-/+
Dolicocefalia	-	-	+	+	+	+	+	+
Blefarofimosis	-	-	+	+	+	+	+	+
Epicanto bilateral	-	-	+	+	+	+	+	+
Ptois palpebral	-	-	+	+	+	+	+	+
Nariz pequeña-bulbosa	+	+	+	+	+	+	+	+
Úvula bífida	+	+	+	+	+	+	+	+
Anomalías dentales	-	-	-	+	+	+	+	+
Micrognatia	+	+	-	+	+	+	+	+
Orejas prominentes	+	+	+	+	+	+	+	+
Hélix enrollado	+	+	-	+	+	+	+	+
Asimetría torácica	-	-	+	+	+	++	++	++
Hipoplasia del pulgar	-	-	-	+	+	+	+	+
Clinodactilia ligera	-	-	+	+	+	+	+	+
Braquidactilia	-	-	+	+	+	+	+	+
Criptorquidia	+	+	-	-	-	-	-	-
Escroto hipoplásico	+	+	-	-	-	-	-	-
Cabalgamiento(dedos de los pies)	-	-	+	+	+	+	+	+
Talón prominente	-	-	-	-	-	+	+	+
Frente amplia	+	+	+	+	+	+	+	+
Pelo escaso c/ vorticilos	-	-	+	+	+	+	+	+
Cejas dismórficas	-	-	+	+	+	+	+	+
Filtro largo	+	+	+	+	+	+	+	+
Boca pequeña / carpa	-	-	+	+	+	+	+	+
Labio superior delgado	-	+	+	+	+	+	+	+
Paladar alto	+	+	+	+	+	+	+	+
Dermatoglifos alterados	-	-	-	+	+	+	+	+

Al examen físico presentó un déficit auditivo bilateral coincidiendo con lo reportado por Telford (1990) y Meschede (1998) que describieron dos pacientes con puntos de ruptura en 14q32.3-qter con discapacidad auditiva conductiva.^{1-3,7-12} Otro de los hallazgos clínicos en el paciente es la presencia de estereotipias. Estas fueron descritas por Merrit en el 2005 en una niña con el síndrome deleción 14q32.3, que presentaba trastornos del lenguaje, acompañado de déficit cognitivo. Merrit concluyó que este hallazgo

no ha sido reportado en las deleciones del 14q32, y propuso realizar en estos casos estudios de citogenética molecular con el objetivo de conocer con exactitud la zona relacionada con este comportamiento ya que el hecho de corroborar la relación de esta característica con la deleción 14q32, permitiría trazar estrategias de atención clínica-genética previniendo la severidad de estos trastornos y de esta manera proporcionar una mejor calidad de vida en los pacientes.¹³

Figura 1. Características fenotípicas descritas en el síndrome deleción 14q32-qter.

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

La presencia de estereotipias óculo manual y bimanual en el paciente, así como su comportamiento con el medio, son signos típicos del trastorno del desarrollo. Estos aparecen en una edad cronológica determinada en el proceso de maduración, en su mayoría al final del primer semestre de vida posnatal, representando un fallo madurativo en los circuitos neurofuncionales del tálamo, vías de conexión corticales y áreas de asociación tal como lo refirió Dapretto en el año 2006 y Oberman en el 2007. En la literatura consultada se reportan genes candidatos involucrados en la causalidad del autismo, que en el caso estudiado no están presentes en la región delecionada. Sin embargo actualmente se sabe que las alteraciones subteloméricas (<2-3 megabases) por su pequeño tamaño escapan al estudio mediante el microscopio óptico y se relacionan en un 5 % al déficit cognitivo y a los trastornos del espectro autista tal como lo menciona Qiao en sus investigaciones (2007 y 2009). Esto abriría la posibilidad de poder comprender lo sucedido en el paciente.¹⁴⁻¹⁷

La presencia de criptorquidia, corregido quirúrgicamente a los 6 años el paciente en estudio, fue descrita por Turleau en una deleción intersticial del 14q. Masada la reporta en una deleción 14q32.11qter, y Gorski la describe en una deleción 14q31q32.3. En la literatura consultada no se reporta algún otro

caso relacionado con la región cromosómica 14q32-qter. Actualmente no se ha logrado identificar con precisión la existencia de una región cromosómica así como la afectación de un gen específico que se asocie con el no descenso testicular. Sin embargo la región cromosómica que podría estar relacionada con la criptorquidia de acuerdo a los casos reportados sería de 14q32-14q32.3 donde se localizan aproximadamente 51 genes, lo cual sería importante tener en cuenta para futuras investigaciones.^{10,11,18}

El estudio de los parámetros hemoquímicos permitió descartar la posible afectación de alguno de estos. Todos los parámetros se encuentran dentro de los valores normales de referencia tal como se puede apreciar en la tabla 2. Cabe señalar que en la región 14 q32qter o en las zonas cercanas a esta región, no se encuentran genes que codifiquen proteínas que intervengan en el correcto funcionamiento de los parámetros analizados.^{1-3,7-12}

Resultados Inmunoquímicos. En el estudio de los parámetros inmunoquímicos como se puede observar en la tabla 3, fueron cuantificadas las inmunoglobulinas: G, A, M y las proteínas de complemento C3 y C4, así como el factor reumatoide y los anticuerpos anti nucleares (ANA).

Tabla 2. Parámetros hemoquímicos analizados, paciente con síndrome deleción 14q32-qter.

Determinación hematológica	Valores del paciente 1	Valores de referencia
Hemoglobina	130 g/L	120 - 150 g/L
Hematocrito	0.40 L/L	0.40 - 0.52 L/L
Leucocitos	8.0 x10 ⁹ /L	4.5 - 11 x10 ⁹ /L
Linfocitos	2.0 x10 ⁹ /L	1.5 - 4 x10 ⁹ /L
Plaquetas	227x10 ⁹ /L	150 - 400 x10 ⁹ /L
Eritrosedimentación	9 mm/h	< 10 mm/h
Volumen corpuscular medio	79 fl	80 - 100 fl
Hemoglobina corpuscular media	25.5 pg	27- 32 pg
Concentración de Hemoglobina corpuscular media	32.3 g/L	32 - 36 g/L
Química Sanguínea		
Glicemia	3.4 mmol/L	3.5 - 6.1 mmol/L
Creatinina	63 µmol/L	61.8 - 132.6 µmol/L
Ácido Úrico	372 µmol/L	149 - 356 µmol/L
Proteínas Totales	70 g/L	66 - 87 g/L
Albúmina	49 g/L	38 - 52 g/L
Colesterol Total	3.49 mmol/L	3.8 - 6.5 mmol/L
Triglicéridos	0.81 mmol/L	0.35 - 1.71 mmol/L
Alanina-glutamato transaminasa	11 U/L	< 49 U/L

Fuente: Historia clínico-genética del paciente.

En la región 14q32 se localizan los genes *IGH* (clúster de genes que codifican para la región constante de las cadenas pesadas de Inmunoglobulinas), *IGHR* (gen que codifica para las proteínas reguladoras de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas) e *IGHV* (clúster de genes que codifican para la región variable de las cadenas pesadas de Inmunoglobulinas), que codifican para las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas A, M, G y D. Se ha reportado que la deleción de la región 14q32q32.3 se relaciona con hipogammaglobulinemia (IgG/M y A) por un mecanismo de haploinsuficiencia de los genes *IGH*, *IGHR*, *IGHV*.^{19,20} Al comparar lo reportado en la literatura con lo encontrado en el paciente (Tabla 3), se observa que

este presenta elevados niveles de IgM hallazgo no reportado en la literatura científica consultada. Se pudiera sugerir que este aumento de IgM se relaciona como un mecanismo de compensación frente a una respuesta insuficiente del sistema inmune con respecto al aumento de las otras inmunoglobulinas, principalmente la IgG en presencia de un fuerte proceso infeccioso. El paciente presentó infección respiratoria baja (neumonía) en el mes de enero del presente año. Se sugiere repetir la cuantificación de los niveles de inmunoglobulinas a los 60 días posteriores a la primera extracción, lo cual permitiría comparar los resultados obtenidos y confirmar esta hipótesis.^{19,20}

Tabla 3. Parámetros Inmunoquímicos analizados, paciente con síndrome deleción 14q32-qter.

	Valores del paciente	Valores de referencia
IGG	12.2 g/L	6.80 - 14.45g/
IGA	1.72 g/L	0.70 - 3.74g/L
IGM	2.92 g/L	0.40 - 2.50 g/L
C3	0.91 g/L	0.75 - 1.35 g/L
C4	0.67 g/L	0.09 - 0.4 g/L
Factor reumatoideo	Negativo FR α IgM por ELISA cualitativo	
Anticuerpos antinucleares	Negativo	

Fuente: Historia clínico-genética del paciente.

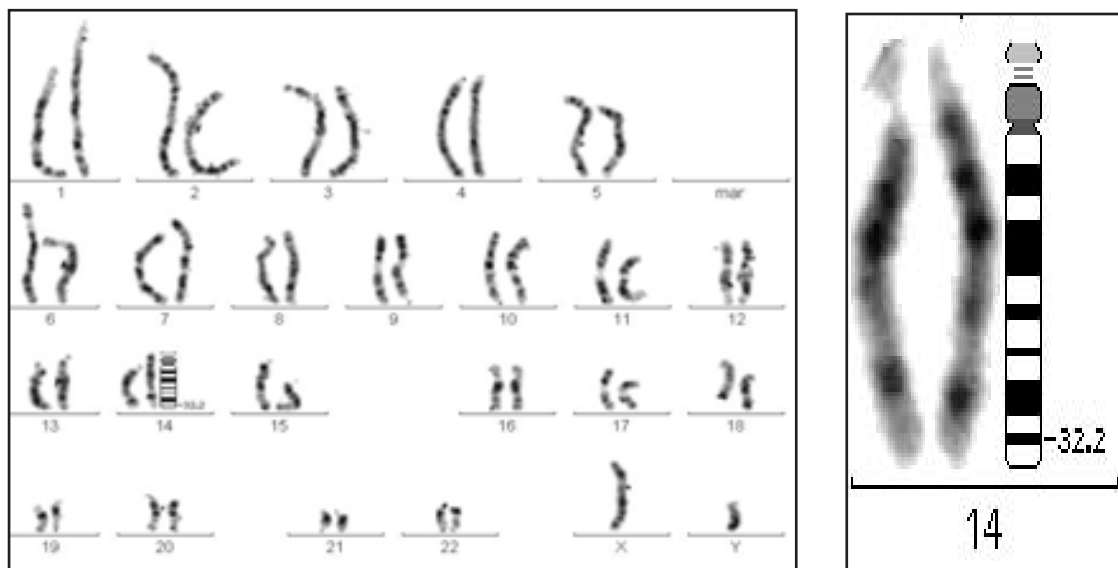
Los valores elevados de C4 (0.67 g/L), células derivadas de los monocitos que participan en los mecanismos de respuesta celular, hablan a favor de la presencia de una infección y podrían estar relacionados con los valores encontrados de IgM, dada la interrelación celular e inmunoquímica que existe en la respuesta inmune. Teniendo una nueva cuantificación de inmunoglobulinas se podría evaluar nuevamente la respuesta inmune del paciente y de

esta manera poder confirmar o no lo antes planteado, siempre y cuando se tenga el consentimiento de los padres.^{19,20}

Resultados de estudios cromosómicos

Se realizó estudio cromosómico de alta resolución, donde se constata una deleción del segmento q32-qter del cromosoma 14 (Figura 2).

Figura 2. Cariotipo que muestra deleción del cromosoma 14 q32qter.

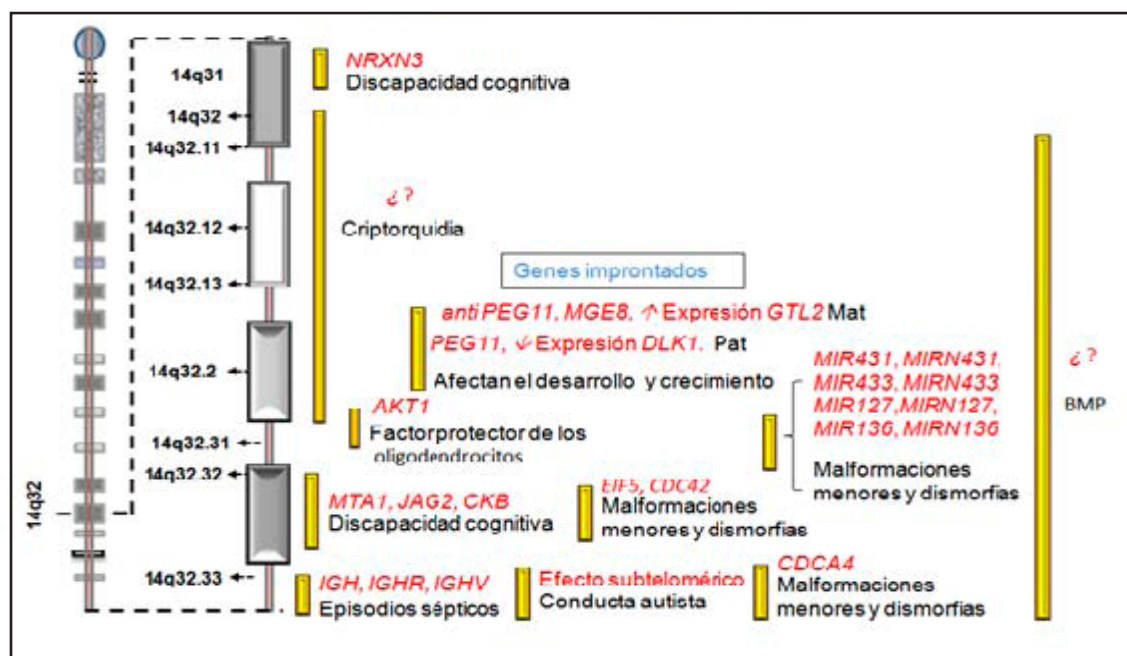


Hasta el año 2008 han sido reportados aproximadamente 20 casos con el síndrome 14q32-qter. Es importante señalar que la variabilidad fenotípica presente en los pacientes está dada por la variación en los puntos de ruptura, los cuales en ocasiones, solo se logra precisar por estudios moleculares (CGH).³

Maurin (2006) y Schlade-Bartuasik (2009) mencionaron que los genes *CKB*, *JAG2*, *MTA1*, tienen un importante papel en el desarrollo neurológico y *AKT1*, como un factor protector de oligodendrocitos. Cingöz en el 2011, relacionó a la proteína neuroxina 3 con la sinapsis cerebral. El gen que codifica esta proteína es el *NRXN3* localizado en 14q31. Cuando este se encuentra haploinsuficiente se relaciona con la presencia de defectos neurológicos cognitivos. Estos genes se encuentran haploinsuficientes en el paciente en estudio coincidiendo con lo planteado por los autores anteriores.^{8,3,12} Se ha observado en estos pacientes, algunas de las características principales del síndrome BMP (Blefarofimosis-ptosis-epicanto), aunque no se relacionan con mutaciones en el gen *FOXL2*(3q23), gen causante del síndrome BMP. Cingöz sugiere que en la región 14q24-q32 existe la posibilidad de que se

encuentren genes candidatos que sean los causantes de estas características fenotípicas. Esto concuerda con lo encontrado en el paciente en estudio cuyo punto de deleción es 14q32 por lo que se sugiere que los genes candidatos causantes de estas características fenotípicas podrían estar localizados en la región q32.¹² La presencia de hipotonía neonatal, baja talla, trastornos auditivos de conducción, nariz pequeña y bulbosa, filtro largo, úvula bifida, alteraciones esqueléticas (escoliosis, pie valgo), muy posiblemente estén relacionadas con la haploinsuficiencia de genes como *EIF5*, *CDC42*, *CDCA4*. El gen *EIF5* codifica para un factor de activación celular, *CDC42* codifica para una proteína β quinasa y *CDCA4* codifica una proteína que interviene en el ciclo celular. Todos estos genes tienen una intensa participación en el proceso de diferenciación celular. Además de estos genes, hay genes que codifican para ARNsmall como *MIR431*, *MIRN431*, *MIR433*, *MIRN433*, *MIR127*, *MIRN127*, *MIR136*, *MIRN136*, que intervienen en la regulación de factores de crecimiento (*FGF*), morfogenes (*SHH*, *SOX*, *TBX*, *BPMs*), y factores de transcripción. Estos también podrían estar involucrados con el fenotipo del síndrome.^{3,12}(Figura 3)

Figura 3. Correlación cariotipo genotipo en el Síndrome deleción 14q32-qter.



Conclusiones

Se identificaron las transformaciones del fenotipo dismorfológico a través del ciclo biológico del caso estudiado. 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. Telford N, Thomson DA, Griffiths MJ, Ilett S, Watt JL. Terminal deletion (14) (q32.3): A new case. *J Med Genet* 1990. 27: 261–263.
2. Hreidarsson SJ, Stamberg J. Distal monosomy 14 not associated with ring formation. *J Med Genet* 1983. 20:147–149.
3. Schlade-Bartusiak K, Costa T, Summers AM, Nowaczyk MJ, Cox DW. FISH-mapping of telomeric 14q32 deletions: Search for the cause of seizures. *Am J Med Genet Part A* 2009, 138A:218–224.
4. Loesch Danuta Z. Quantitative dermatoglyphics classification, genetics, and pathology. 1ª Edit. Great Britain. Oxford University Press. 1983.
5. Lantigua Cruz Araceli, editora. Dermatoglifos 2011. Conferencia de la Especialidad de Genética clínica. 9 de febrero 2011. CNGM. Habana Cuba.
6. Arechaedera Álvarez Miriam E. Estudio genético del retinoblastoma. [Tesis]. Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”; 1986.
7. Ortigas AP, Stein CK, Thomson LL, Hoo JJ. Delineation of 14q32.3 deletion syndrome. *J Med Genet* 1997, 34:515–517.
8. Maurin M-L, Brisset S, Le Lorc’h M, Poncet V, Trioche P, Aboura A, Labrune P, Tachdjian G. Terminal 14q32.33 deletion: Genotype–phenotype correlation. *Am J Med Genet Part A* 2006. 140A:2324–2329.
9. Meschede D, Exeler R, Wittwer B, Horst J. Submicroscopic deletion in 14q32.3 through a de novo tandem translocation between 14q and 21p. *Am J Med Genet* 1998, 80:443–447.
10. Masada CT, Olney AH, Fordyce R, Sanger WG. Partial deletion of 14q and partial duplication of 14q in sibs: testicular mosaicism for t(14q;14q) as a common mechanism. *Am J Med Genet* 1989, 34:528–534.
11. Gorski JL, Uhlman WR, Glover TW. A child with multiple congenital anomalies and karyotype 46,XY,del(14)(q31q32.3): further delineation of chromosome 14 interstitial deletion syndrome. *Am J Med Genet* 1990, 37:471–474.
12. Cingöz S, Bache I, Bjerglund L, Ropers H, Tommerup N, Jensen H, et al. Interstitial deletion of 14q24.3–q32.2 in a male patient with plagiocephaly, BPES features, developmental delay, and congenital heart defects. *Am J Med Genet Part A* 2011, 155:203–206.
13. Merritt. 14q32.3 Deletion Syndrome With Autism *American Journal of Medical Genetics* 2005, 133A:99–100.

14. Dapretto, M., Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci* 2006; 9: 28-30.
15. Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA, et al. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005; 24(2): 190-8.
16. Qiao Y, Riendeau N, Koochek M, Liu X, Harvard CH, Hildebrand M J, et al. Phenomic determinants of genomic variation in autism spectrum disorders. *J Med Genet* 2009, 46:680–688.
17. Qiao Y, Liu X, Harvard CH, Nolin S, Brown T, Koochek M, et al. Large-scale copy number variants (CNVs): distribution in normal subjects and FISH/real-time qPCR analysis. *BMC Genomics* 2007, 8:167.
18. Turleau C, Grouchy J, Chavin-Colin F, Dore FSJ, Seger J, Dautzenberg MD, et al. Two patients with interstitial del(14q), one with features of Holt-Oram syndrome. Exclusionmapping of PI (alpha-1-antitrypsin). *Ann Genet (Paris)* 1984;27:237-40.
19. Hernández Rivas, José Ángel. Estudio de los factores pronósticos genéticos de la leucemia linfática crónica e identificación de nuevos marcadores moleculares con relevancia clínica. (Tesis Doctoral). Universidad De Salamanca, España. 2008: 10-45.
20. Zárate Hernández, Ma. Del Carmen. Análisis de la expresión de btk, ick, SAP, ICOS y células B de memoria en pacientes con inmunodeficiencia variable común. (Tesis Doctoral). Universidad Autónoma de Barcelona, España. 2007: 2-44.