



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA
ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRIA

REPORTE DE CASO; MOSAICISMO DEL SÍNDROME DE
CROMOSOMA 13 EN ANILLO, EN UN LACTANTE FEMENINO
DE UN HOSPITAL PEDIATRICO DE ALTA ESPECIALIDAD.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA
PRESENTA:

DRA. SUSANA OLIVERA HERNÁNDEZ



ASESOR: DR. FEDERICO OSORIO ANTONIO

TLAXCALA, MEXICO, JULIO DE 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

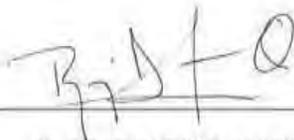
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



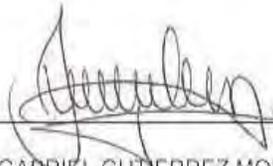
Dr. RENE FARFÁN QUIROZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



Dr. RENE FARFÁN QUIROZ

PROFESOR TITULAR



Dr. GABRIEL GUTIERREZ MORALES

PROFESOR ADJUNTO



Dr. FEDERICO OSORIO ANTONIO

ASESOR

DEDICATORIA

A MI FAMILIA

POR SU APOYO INCONDICIONAL, Y EÑSEÑARME QUE EL TRABAJO Y LA UNIDAD SON BASICOS PARA LA VIDA.

A VICTOR E.

POR TU AMISTAD INCONDICIONAL Y POR TUS CONSEJOS A LO LARGO DE ESTOS TRES AÑOS.

AGRADECIMIENTOS

LE DOY GRACIAS A:

A TODOS MIS MAESTROS DEL HOSPITAL INFANTIL DE TLAXCALA POR SU ENSEÑANZA CLINICA DURANTE ESTOS 3 AÑOS.

A MI ASESOR

DR. FEDERICO OSORIO ANTONIO

POR SU TIEMPO Y ASESORIA DURANTE EL DESARROLLO DE ESTE TRABAJO.

INDICE

	Pág.
I. RESUMEN.....	7
II. ANTECEDENTES.....	8
III. JUSTIFICACIÓN.....	16
IV. OBJETIVO.....	16
V. REPORTE DE CASO.....	17
VI. DISCUSIÓN.....	24
VII. CONCLUSIONES.....	25
VIII. ANEXOS.....	26
IX. BIBLIOGRAFIA.....	31

RESUMEN

Las malformaciones congénitas son defectos en la forma y estructura de órganos y tejidos, tienen una prevalencia al nacimiento de 1.5% al 3%, en la población general; según su etiología las malformaciones congénitas pueden agruparse en diferentes categorías: cromosómicas 7%, monogénicas 25%, multifactoriales 8%, desconocidas 60%.

El síndrome del cromosoma 13 en anillo es una cromosomopatía estructural muy rara, se origina por diferentes mecanismos: dos rupturas cromosómicas terminales con la unión subsecuente de ambos extremos, a través de la ruptura terminal de un brazo cromosómico con la subsecuente unión con la región telomérica opuesta y pérdida de material genético, con la fusión telomero-telomero o la fusión de secuencias subtelerómicas sin delección. Tiene una incidencia estimada de 1:1, 000,000 de habitantes, hasta 1:58,000 habitantes en caucásicos. Se clasifica en tres grupos según Niebur et al, basada en la correlación fenotipo-genotipo.

Caso clínico: Paciente del sexo femenino de 10 meses de edad con un fenotipo caracterizado por microcefalia, retraso mental y dismorfismo facial, se le realiza cariotipo convencional reportándose un complemento cromosómico 46, XX r (13), posteriormente se realiza cariotipo de alta resolución reportando la presencia de dos líneas celulares con complemento cromosómico 46, XX r (13) (p11; q34)/45, XX-13 concluyendo que se trata de un mosaicismo.

A la exploración física presenta microbraquicefalia, perímetro cefálico de 38cm (por debajo del percentil 3), prominencia de la sutura metópica, estrechamiento bifrontal, facies plana, puente nasal ancho y punta nasal bulbosa, narinas antevertidas, fisuras palpebrales pequeñas y oblicuas hacia arriba, pabellones auriculares de implantación baja de predominio izquierdo, con hipoplasia de hélix, con fosa preauricular bilateral a nivel de la raíz del hélix, hipoplasia medifacial, y microrretrognatia y cuello corto. En el tórax presenta teletelia, además presentó displasia del desarrollo de la cadera derecha, genitales femeninos bien diferenciados, tiene pliegues palmares aberrantes. Se le realizó una TAC de cráneo en fase simple con datos de atrofia cortical leve en la región frontoparietal, el USG de abdomen general no reportó malformaciones a nivel de los órganos abdominales y del tracto urinario.

Discusión: Los datos clínicos presentes en la paciente permiten discernir que el mecanismo que condicionó la formación del anillo cromosómico implicó pérdida de material genético en la región 13q34 por lo que presenta la mayoría de los datos clínicos descritos por Niebur y Ottesen en los pacientes del grupo 1, excepto el retraso mental severo ya que por la edad de la paciente este aún no puede documentarse, aunque si presenta un retraso psicomotor como se describió antes, se han descartado otras malformaciones en órganos internos. En todos los casos descritos con anterioridad no se describe displasia de cadera malformación que si presenta nuestra paciente la cual puede atribuirse a causas multifactoriales aunque no podemos dejar de considerar la posible hipomotilidad fetal condicionada por el síndrome, la que pudo contribuir de manera importante en el desarrollo de esta malformación.

ANTECEDENTES

Las malformaciones congénitas son defectos en la forma y estructura de órganos y tejidos. Ocurren como consecuencia de alteraciones en el desarrollo temprano del embrión, principalmente durante las primeras 8 semanas de gestación, periodo durante el cual los diversos órganos y tejidos que forman el proyecto de ser humano adquieren sus características propias. También este periodo es el de máxima sensibilidad a factores genéticos y ambientales que pueden alterar el patrón de desarrollo normal del producto de la gestación. Dentro de los factores genéticos, existen mutaciones que se transmiten a la descendencia con modo de herencia clásica. Dentro de los factores ambientales la exposición a diversos agentes biológicos (virus, parásitos), físicos (radiaciones ionizantes) y químicos (talidomida, alcohol), han mostrado ser un factor de riesgo para la ocurrencia de diversas malformaciones congénitas.

Las malformaciones congénitas pueden ser mayores, menores y malformaciones microscópicas aludiendo a errores hereditarios del metabolismo, trastornos funcionales, retardo mental y otras anomalías moleculares, pueden ocurrir en forma aislada o como un conjunto de varias malformaciones presentes en el mismo recién nacido, en este último caso pueden constituir asociaciones, que son aquellas combinaciones de dos o más malformaciones congénitas mayores en un individuo; asociaciones específicas, que son resultado de la alteraciones en la blastogénesis y afectan campos del desarrollo primarios; secuencias, que ocurren cuando una malformación condiciona la aparición de otros defectos morfológicos congénitos secundarios, que no se hubieran presentado de no existir la primera malformación congénita; síndromes, que están caracterizados por dos o más malformaciones congénitas mayores y menores, que se presentan con un patrón reconocido y suelen ser el resultado de una causa común; malformaciones múltiples, constituidas por dos o más malformaciones congénitas mayores que no constituyen un patrón específico de asociación como los descritos previamente.

Las malformaciones congénitas tienen una prevalencia al nacimiento de 1.5% al 3%, en la población general y al final del primer año se eleva al 5% al hacerse evidentes malformaciones congénitas internas que no fueron detectadas al nacimiento. Según su etiología las malformaciones congénitas pueden agruparse en diferentes categorías: cromosómicas 7%, monogénicas 25%, multifactoriales 8%, desconocidas 60% y puede considerarse una quinta causa que es resultante de la interacción de dos o más etiologías antes mencionadas¹.

ASPECTOS CITOGENÉTICOS DE LA HERENCIA

Todas las células tienen cromosomas, que se encuentran en el núcleo. Los cromosomas están formados por cromatina la cual es un conjunto de DNA y proteínas. Las células somáticas normales en la especie humana tienen 46 cromosomas (numero diploide), los gametos solo tienen 23 cromosomas (numero haploide). Los 46 cromosomas se distribuyen en pares y los dos cromosomas que forman un par se denominan homólogos, de los 23 pares, 22

se encuentran tanto en células masculinas y femeninas y se llaman autosomas y el par 23 se denomina sexual o gonosoma. El número de cromosomas se mantiene constante en las células somáticas por el fenómeno de división llamado mitosis y se reduce a la mitad en los gametos por la división conocida como meiosis. Los cromosomas no solo tienen un número constante en cada especie, sino también tienen una estructura y morfología definida. Según la localización del centrómero hay tres tipos de cromosomas en el humano: metacéntrico, si su centrómero se localiza en la parte media; submetacéntrico, si el centrómero se ubica más cerca de uno de los extremos que del otro y acrocéntricos, si el centrómero está ubicado muy próximo a uno de los extremos, quedando un brazo corto muy reducido.

En cuanto a las alteraciones cromosómicas estas pueden ser de dos tipos: alteraciones en el número y alteraciones en la estructura, en el primer grupo están las triploidías, tetraploidías, pentaploidías, que son múltiplos del número haploide, se debe recordar que números mayores al diploide se denominan poliploidías. Estas alteraciones son causa importante de abortos tempranos, los productos que llegan al nacimiento son prematuros, malformados y fallecen horas o días después del nacimiento y los que sobreviven más tiempo muestran varias malformaciones al nacimiento, cursan con retraso psicomotor, generalmente muestran líneas celulares con mosaicismo lo que les da ventaja de sobrevivencia.

Otras alteraciones son las aneuploidías, estas son más conocidas por sus repercusiones, debido a que, en su mayoría, causan malformaciones congénitas y se presentan como resultado de una falta de separación cromosómica o no disyunción o bien por rezago anafásico de un cromosoma durante la división celular. Estas alteraciones se pueden presentar tanto en meiosis como en mitosis. Dentro de las aneuploidías más importantes están las trisomías, monosomías, doble trisomía, tetrasomía. Cuando la falta de disyunción cromosómica se produce después de la fecundación en mitosis, se da origen a mosaicismo.

Dentro de las alteraciones estructurales de los cromosomas podemos encontrar, la pérdida de un segmento de su estructura cromosómica a lo que llamamos deleción, que a su vez puede ser terminal o intercalar, duplicaciones, inversiones en sus dos variantes, paracéntrica o pericéntrica, según incluya o no el centrómero, translocaciones, anillos cromosómicos, isocromosomas y los cromosomas dicéntricos².

CROMOSOMAS Y BANDAS CROMOSÓMICAS

El cromosoma tiene como función esencial segregar de manera adecuada el material genético de una célula a otra o a los gametos, empaquetar el material genético para mantener su integridad en periodos de estrés mecánico, sirve como fuerza física que separa las cromátidas hermanas, permite una adecuada distribución del material genético hacia las células hijas en la división celular. Las bandas cromosómicas se observan al teñir un cromosoma, dando patrones transversos de bandas teñidas diferencialmente, que son tan constantes que se consideran específicas para cada cromosoma, de manera que las técnicas usadas para revelarlas solo ponen en evidencia un patrón básico de organización del cromosoma lo que ha ayudado a dilucidar la estructura y función del genoma humano. Permiten investigar polimorfismos cromosómicos, alteraciones cromosómicas estructurales como rearreglos, deleciones,

duplicaciones, cromosomas en anillo, correlación cariotipo-fenotipo, localización y mapeo de genes. Al ordenamiento de los cromosomas en función de su tamaño y localización del centrómero se llama cariotipo, este puede ser convencional o de alta resolución. El cariotipo convencional tiene una resolución de 350 bandas mientras que el de alta resolución tiene de 400-550 y hasta 850 bandas, esta resolución permite la identificación exacta de cada cromosoma e inclusive de la región cromosómica; como principio fundamental se debe detener a las células en profase o prometafase de la división celular, solo se utiliza cuando se identifica por citogenética de rutina a un cromosoma candidato².

SÍNDROME DE CROMOSOMA 13 EN ANILLO

Los anillos cromosómicos son poco comunes la primera descripción fue realizada en un hombre en 1962 por Wang et al⁴. El fenotipo habitual incluye importante dismorfogénesis y retraso mental. Algunas personas con un anillo cromosómico pueden tener un fenotipo normal, solo leve discapacidad intelectual o talla baja y dismorfismo facial leve cuya fertilidad habitualmente está intacta, sin embargo, no se descartan los riesgos de transmisión para su descendencia. Cerca del 99% de los anillos cromosómicos tienen una presentación esporádica y solo 1% es de transmisión familiar, en casi todos los casos involucran a la madre como portadora del anillo ya que la gametogénesis en las mujeres esta menos comprometida, mientras que en la meiosis paterna causa infertilidad en la mayoría de ellos. En la literatura médica hay un caso bien documentado de transmisión familiar de madre a hija de un anillo del cromosoma 13⁵ y solo hay un caso reportado de probable transmisión paterna de un anillo cromosómico, basado en el patrón de bandeo comparativo del segmento deletado del cromosoma paterno normal y el anillo de paciente referido⁶. Los anillos cromosómicos han sido encontrados en todos los cromosomas humanos, el anillo del cromosoma 13 es de los más raros y es más raro en estado de mosaicismo, aunque se ha descrito una incidencia estimada de 1:58,000 en la población caucásica, hay referencia en la literatura de que la incidencia pudiese ser escasamente de un caso por 1 000 000 de habitantes, ya que hay muy pocos casos reportados^{3, 4, 5, 6, 7}.

MECANISMO DE FORMACIÓN DEL ANILLO CROMOSÓMICO

La formación clásica del anillo es mediante dos rupturas cromosómicas terminales, seguido por la fusión de los dos extremos, otro mecanismo es a través de la ruptura terminal de un brazo cromosómico con la subsecuente unión con la región telomérica opuesta y pérdida de material genético y es esta pérdida de material genético, la que puede contribuir con el fenotipo anormal como se ve en la Figura 1, otro modo de formación es con la fusión telómero-telómero o la fusión de secuencias subtelomérico sin delección, resultando en un anillo cromosómico completo cuya constitución puede ser esencialmente balanceada. Este fenómeno puede ocurrir tanto en meiosis como en mitosis, resultando en un individuo con una sola línea celular con el anillo cromosómico o un individuo con líneas celulares normales y líneas celulares con el anillo cromosómico, dando lugar a un estado de mosaicismo, en ambos casos la división celular

postcigótica constante puede ocasionar un proceso llamado mosaicismo dinámico, ya que la replicación y mecanismos de segregación pueden causar una deleción o duplicaciones en esa región, que puede resultar en una contribución favorable o desfavorable para la célula. En la gametogénesis del individuo afectado ocurre algo similar, ya que puede haber una disyunción simétrica con un cromosoma normal y el otro con el cromosoma en anillo, por lo tanto puede resultar que un gameto sea citogenéticamente normal y el otro portador del anillo, pero si ocurre el mosaicismo dinámico entonces las posibilidades de segregación pueden resultar como se muestra en la Figura 2. Esta inestabilidad del anillo puede dar lugar a desequilibrios genómicos con disminución o aumento del material genético con las posibles consecuencias en el fenotipo. Dentro de los anillos cromosómicos también se han descrito pequeños anillos como parte de un cariotipo supernumerario, esto implica naturalmente una trisomía parcial y esto se ha visto cuando el anillo cromosómico es muy pequeño o cuando hay un mosaicismo con una substancial fragmentación de célula normal, producto de un desbalance genético, estos han sido reportados en todos los autosomas excepto en el cromosoma 17^{4,8}.

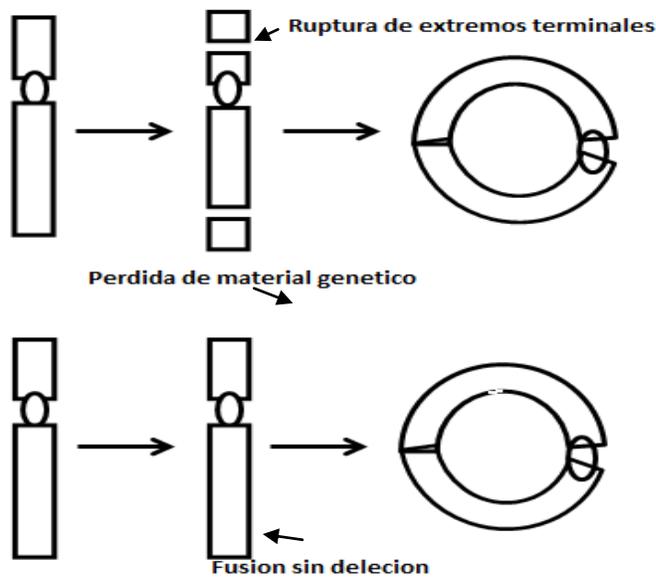


Figura 1. Formacion de anillo cromosomico

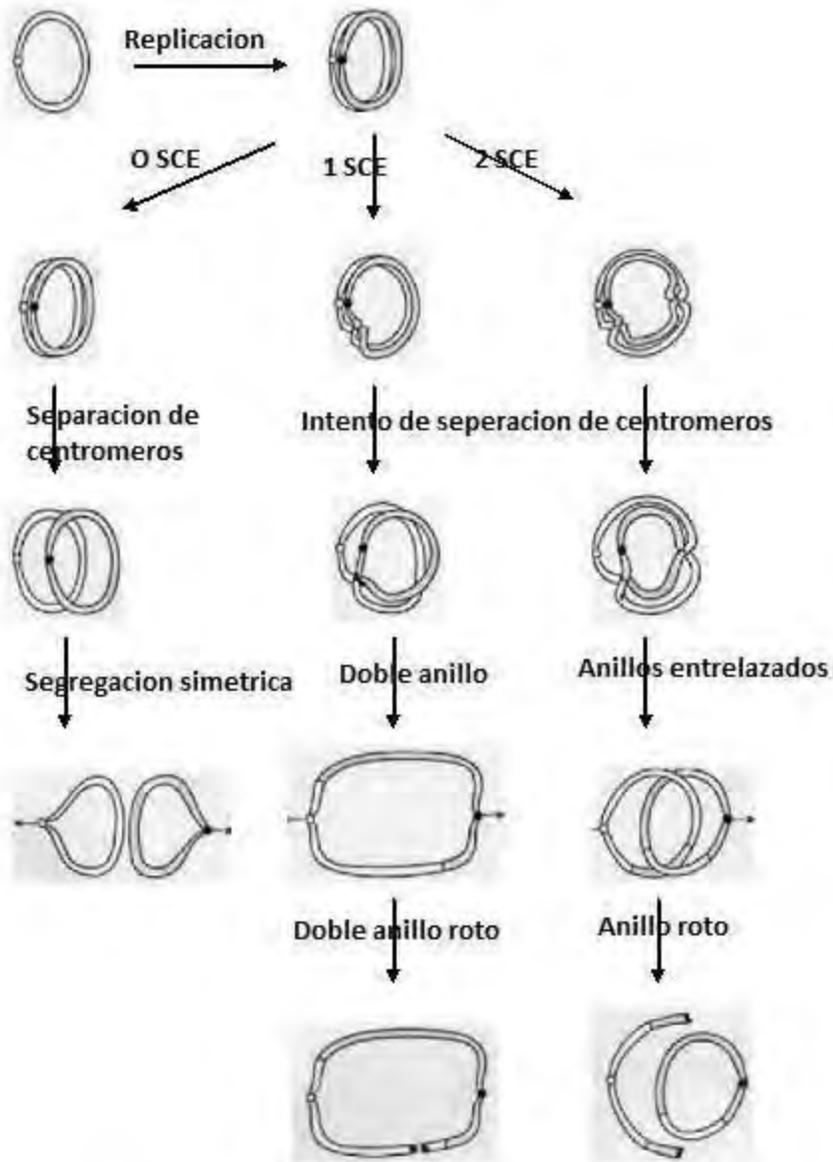


Figura 2. Mosaicismo dinámico. Anillo de una sola cromátida.

FENOTIPO

La primera descripción de un síndrome resultante del cromosoma 13 en anillo fue realizada en 1968 por Lejeune et al³, la presentación clínica del anillo de cromosoma 13 puede ser variable y ha sido correlacionada con la extensión de la delección a lo largo del cromosoma y con la estabilidad del anillo.

Esto llevo a autores como Niebur y Ottesen a considerar que diferentes fenotipos estaban asociados a delecciones en diferentes regiones de 13q³, a lo que ellos describieron como síndrome del cromosoma 13 en anillo y lo clasificaron con base en la correlación de las características clínicas de pacientes y los puntos de ruptura del brazo largo del cromosoma 13, en el primer grupo el punto de ruptura es en 13q33-13q 34 y se relaciona con retraso mental grave, microcefalia, prominencia frontal, puente nasal deprimido, hipertelorismo, protuberancia de los incisivos superiores, orejas grandes con surcos profundos; en el segundo grupo abarca los puntos de ruptura en 13q31-13q32 estos pacientes presentan fenotipo similar al primer grupo además de aplasia o hipoplasia de pulgares, anomalías en los pies y dedos de los pies, malformaciones severas en genitales, atresia anal, y malformaciones oculares; el tercer grupo con punto de ruptura en 13q21, se asocia con mayor frecuencia con retinoblastoma, además de las malformaciones descritas en los grupos anteriores. Con respecto al retraso mental grave que se menciona como característica distintiva de este síndrome, es importante considerar que en los casos subsecuentes se han descrito formas leves y moderadas y no solo la forma grave como en un inicio lo describieron Niebur et al., si bien los casos reportados con discapacidad leve a moderada son pocos, esto es relevante por el pronóstico neurológico a largo plazo y las implicaciones médicas, familiares y sociales que esto representa^{3, 8, 9}.

Lorentz et al¹⁴, se encargaron de hacer una revisión de la literatura de los casos reportados con rearrreglos cromosómicos que resultaron de la delección del 13q, y lograron identificar cuatro grupos principales. El grupo A incluye los casos de mosaicismo con monosomía parcial del 13q, el grupo B se caracteriza por delección distal de 13q en todas las células, el grupo C involucra no solo las líneas celulares con delección del 13q sino alterna con líneas celulares con monosomía del cromosoma 13 y el grupo D complejos rearrreglos cromosómicos como duplicación parcial del cromosoma 13 y delección parciales del mismo. En el grupo A las características fenotípicas que encontramos son microcefalia, anomalías faciales como hipertelorismo, anomalías en las fisuras palpebrales y puente nasal deprimido, las anomalías digitales incluyen dedo pulgar grande pero poco desarrollado, defectos anales, en el grupo B se presenta un fenotipo más grave que incluye anencefalia, encefalocele, microcefalia grave, en el grupo C destacan los defectos genitourinarios, renales, y óbitos. En el grupo D el fenotipo es menos característico, el dismorfismo facial es muy frecuente, y esperado según la complejidad del cariotipo¹³.

Hasta el momento el fenotipo de los casos reportados en la literatura médica puede presentar algunas de las siguientes características, bajo peso al nacimiento, retraso en el crecimiento pre y postnatal, discapacidad intelectual, hipotonía, y malformaciones congénitas múltiples, como se describe en el Cuadro 1^{3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 9, 20}.

Cuadro 1. Clasificación de Niebur et al. según los puntos de ruptura cromosómico, y la relación genotipo-fenotipo. En la última columna se agrupan los pacientes que presentan los puntos de ruptura fuera de la región descrita en los grupos anteriores.

	Fenotipo	Grupo 1 13q33-13q34	Grupo 2 13q31-13q32	Grupo 3 13q21	Otros p13q22
Retraso mental	Leve	+			
	Moderado	+			
	Severo	+	+	+	+
Retraso en el desarrollo		+	+	+	+
Cráneo	Microcefalia	+	+	+	+
	Craneosinostosis	+	+		
	Anencefalia			+	
	Holoprosencefalia				+
	Estrechamiento frontal	+	+		
	Agenesia de cuerpo caloso		+		
	Disgenesia de hipotálamo				+
	Deformidad del sistema ventricular		+		
	Implantación baja de cabello		+		
	Facies triangular	+	+		
	Puente nasal ancho	+	+	+	+
Cara	Narinas antevertidas	+			
	Hipertelorismo	+	+	+	
	Hipotelorismo				+
	Microftalmia	+			+
	Nistagmus		+		
	Fisura palpebral hacia arriba	+			+
	Epicanto	+			+
	Esotropia	+			
	Microcórnea		+		+
	Coloboma		+		+
	Catarata unilateral	+			
	Queratócono	+			
	Atrofia del nervio optico				+
	Retinoblastoma			+	
	Oídos de implantación baja	+	+		+
	Orejas grandes	+			+
	Pabellón auricular malformado				+
	Labio y paladar hendido	+			
	Paladar ojival alto	+	+	+	+
	Surco nasolabial corto	+	+	+	
	Boca triangular		+		
	Prognatismo				+
	Micrognatia	+	+	+	+
Cuello y vía aérea	Corto	+	+		+
	Hendidura laríngea tipo 1				+
	Estenosis traqueal				+
	Teletelia	+			
	Esternón corto	+			

Tórax	Fenotipo	Grupo 1 13q33-13q34	Grupo 2 13q31-13q32	Grupo 3 13q21	Otros 13q22
Tórax	Anomalías cardíaca	+	+		
	Tetralogía de Fallot				+
	Hipoplasia pulmonar				+
	Hernia inguinal	+			
	Hipoplasia de vesícula biliar			+	
Abdomen	Hipoplasia de glándula			+	+
	suprarrenal				
Genitales	Hipoplasia renal unió o bilateral		+		+
	Estenosis ureteral			+	+
	Hipoplasia de vejiga urinaria				+
	Genitales ambiguos	+	+	+	+
	Ano imperforado con o sin fistula	+		+	+
	Hipospadias		+		+
	Hipoplasia de pene		+		
	Retraso puberal	+			
Extremidades	Anquilosis en manos	+			
	Pliegues palmares aberrantes	+	+		
	Displasia del desarrollo de la cadera				
	Cubito en valgo		+		
	Pies en valgo	+	+		
	Pies en varo	+		+	
	Desviación de peroné	+			
	Ausencia de rotula unilateral		+		
	Mesobraquidactilia		+		
	Sobreposición de 4to dedo sobre 3ro		+		+
Columna	Hipoplasia de pulgar		+	+	+
	Clinodactilia del 5to dedo	+	+		
	Pie plano	+			
	Espina bífida oculta	+			+
	Escoliosis toracolumbar	+			
	Escoliosis lumbosacra	+	+		
	Piel	Anomalias pigmentarias	+		

Olivera y Osorio 2012.

DIAGNÒSTICO

Hasta el momento con las características fenotípicas descritas no es posible sospechar en esta cromosomopatía, puesto que el fenotipo aun no se ha terminado de definir. La mayoría de los casos han sido diagnosticados por análisis citogenético de rutina. Algunos casos se han diagnosticado a través de tamiz prenatal y fetoscopia^{2,7}.

TRATAMIENTO

Hasta el momento no se han descrito guías de manejo para este tipo de padecimiento, probablemente por la escasez de información, pero se considera que debe ser multidisciplinario en un centro hospitalario de tercer nivel incluyendo pediatras, genetistas, ortopedistas, cardiólogos, fisioterapeutas, terapeutas del lenguaje, neurólogos, urólogos, cirujanos, entre otros.

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Es bien sabido que el 99% de los anillos cromosómicos es de presentación esporádica y menos del 1% son de transmisión familiar, en su mayoría son de origen materno, en el caso del cromosoma 13 en anillo los pacientes con un fenotipo cercano al normal deberían ser asesorados genéticamente, ya que hay posibilidad de transmisión a la siguiente generación. En quienes sea corroborado la alteración cromosómica el riesgo de transmisión a su descendencia es del 50% aunque se ha comentado ya que puede afectar la fertilidad.

JUSTIFICACION

El síndrome del cromosoma 13 en anillo es resultado de una alteración cromosómica estructural, es muy poco frecuente y es aún menos frecuente en estado de mosaicismo, hay escasa literatura médica relacionada con el síndrome, en la actualidad no se ha delineado el fenotipo, por lo que la publicación de este trabajo permitirá contribuir con la descripción del fenotipo propio de este síndrome y facilitar su reconocimiento en la práctica clínica pediátrica. La descripción de casos clínicos de frecuencia rara, como el síndrome del cromosoma 13 en anillo, facilitará su diagnóstico en la práctica clínica pediátrica para la intervención temprana en el tratamiento y asesoramiento genético a los padres.

OBJETIVO

Describir el caso clínico de una paciente con síndrome de cromosoma 13 en anillo en estado de mosaicismo, su correlación genotipo-fenotipo, así como contribuir con la información relacionada a este síndrome para facilitar el diagnóstico temprano de casos nuevos.

REPORTE DE CASO

Durante la consulta externa del servicio de genética del Hospital Infantil de Tlaxcala, se valoró a una paciente del sexo femenino de 10 meses de edad, enviada de la consulta de pediatría por dismorfismo craneofacial, microcefalia y retraso en el desarrollo psicomotor. Como parte del abordaje diagnóstico genético se hizo una historia clínica amplia, se le solicitó tamiz metabólico ampliado, cariotipo convencional que reveló un complemento cromosómico 46, XX r (13), se realizó el cariotipo de alta resolución reportando la presencia de dos líneas celulares complemento cromosómico 46,XX r(13)(p11q34)/45, XX-13, junto con el de ambos padres, se solicitó TAC de cráneo, Ultrasonido abdominal reportado como normal, posteriormente una vez concluido el diagnóstico y asesoramiento genético se solicitó autorización a los padres para su publicación a través de una carta consentimiento informado.

Se describe el caso de una paciente de 10 meses de edad que fue enviada al servicio de genética por el diagnóstico de retraso en el desarrollo psicomotor y dismorfismo craneofacial, hija de madre de 26 años, padre de 24 años ambos aparentemente sanos no consanguíneos. Producto de la G1, con un reporte de ultrasonido obstétrico a las 23 SDG de hidrops fetal, cardiopatía congénita y probable tumoración cerebral. Fue obtenida a las 38 SDG por parto eutócico con un peso al nacimiento de 2310 grs, talla de 46cm, apgar no lo recuerda la madre, ameritó hospitalización en el periodo neonatal, descartándose tumoración cerebral, fue valorada por el servicio de cardiología descartándose cardiopatía congénita, fue enviada al servicio de genética de un hospital pediátrico, donde se realizó estudio citogenético reportándose con complemento cromosómico 46, XX sin alteraciones numéricas ni estructurales, y fue egresada del servicio, actualmente cursa con retraso en el desarrollo psicomotor. A la exploración física presenta microbraquicefalia, perímetro cefálico de 38cm (por debajo del percentil 3), prominencia de la sutura metópica, estrechamiento bifrontal, facies plana, puente nasal ancho y punta nasal bulbosa, narinas antevertidas, fisuras palpebrales pequeñas y oblicuas hacia arriba, pabellones auriculares de implantación baja de predominio izquierdo, con hipoplasia de hélix, con fosa preauricular bilateral a nivel de la raíz del hélix, hipoplasia medifacial, y microrretrognatia y cuello corto Figura 3, 4 y 5 y Cuadro 2. En el tórax presenta teletelia, además presentó displasia del desarrollo de la cadera derecha, genitales femeninos bien diferenciados, tiene pliegues palmares aberrantes, así mismo presenta retraso en el crecimiento con desnutrición aguda de intensidad leve con P/T 80.1%, P/E 65.8%, T/E 41.3%. Se realizó tamiz metabólico ampliado como parte de abordaje diagnóstico el cual fue reportado como normal.



Figura 3. La fisura palpebral pequeña y hacia arriba, con hipoplasia de hélix, con fosa preauricular bilateral a nivel de la raíz del hélix, microrretrognatia y cuello corto.



Figura 4. Microbraquicefalia, hipoplasia mediofacial, puente nasal ancho y nariz bulbosa.



Figura 5. Se observa cuello corto, tórax con teletelia.

Cuadro 2. Comparación del fenotipo según la clasificación de Niebur et al. considerando los puntos de ruptura cromosómico, con el fenotipo y genotipo de nuestra paciente.

	Fenotipo	Grupo 1 13q33- 13q-34	Paciente
Retraso mental	Leve	+	
	Moderado	+	
	Severo	+	
Retraso en desarrollo		+	+
Cráneo	Microcefalia	+	+
	Craneosinostosis	+	+
	Anencefalia		
	Holoprosencefalia		
	Estrechamiento frontal	+	+
	Agenesia de cuerpo caloso		
	Disgenesia de hipotálamo		
	Deformidad del sistema ventricular		
	Alopecia		
	Implantación baja de cabello		
Cara	Fisura palpebral hacia arriba	+	+
	Epicanto	+	+
	Esotropía	+	
	Microcórnea		
	Coloboma		
	Catarata unilateral	+	

	Fenotipo	Grupo I	Paciente
Cuello y vía aérea	Queratócono	+	
	Atrofia del nervio óptico		
	Retinoblastoma		
	Oídos de implantación baja	+	+
	Orejas grandes	+	
	Pabellón auricular malformado		+
	Labio y paladar hendido	+	
	Paladar ojival alto	+	+
	Surco nasolabial corto	+	
	Boca triangular		
	Prognatismo		
	Micrognatia	+	+
	Corto	+	+
	Hendidura laríngea tipo 1		
Tórax	Estenosis traqueal		
	Teletelia	+	+
	Esternón corto	+	
	Anomalías cardíaca	+	
	Tetralogía de Fallot		
Abdomen	Hipoplasia pulmonar		
	Hernia inguinal	+	
	Hipoplasia de vesícula biliar		
	Hipoplasia de glándula suprarrenal		
	Hipoplasia renal unió o bilateral		
Genitales	Estenosis ureteral		
	Hipoplasia de vejiga urinaria		
	Genitales ambiguos	+	
	Ano imperforado con o sin fistula	+	
	Hipospadias		
	Hipoplasia de pene		
	Retraso puberal	+	
Extremidades	Anquilosis en manos	+	
	Pliegues palmares aberrantes	+	+
	Displasia del desarrollo de la cadera		+
	Cubito en valgo		
	Pies en valgo	+	
	Pies en varo	+	
	Desviación de peroné	+	
	Ausencia de rotula unilateral		
	Mesobraquidactilia		
	Sobreposición de 4to dedo sobre 3ro		
	Hipoplasia de pulgar		
	Clinodactilia del 5to dedo	+	
	Pie plano	+	
Columna	Espina bífida oculta	+	
	Escoliosis toracolumbar	+	
	Escoliosis lumbosacra	+	
Piel	Anomalías pigmentarias	+	

Olivera y Osorio 2012.

Imagen

Se realizó una tomografía de cráneo simple en donde se observa una ligera atrofia en la corteza de la región frontoparietal figura 6.



Figura 6. TAC de cráneo en fase simple con datos de ligera atrofia de la corteza en la región frontoparietal.

Se realizó ultrasonido abdominal para descartar malformaciones en órganos abdominales y tracto genitourinario, reportándose dentro de la normalidad figura 7.



Figura 7. USG de abdomen en donde se observa riñón, hígado y vesícula biliar dentro de la normalidad.

Examen Citogenético

Se realizó cariotipo convencional reportándose complemento cromosómico 46, XX r (13), por lo que se decidió realizarle el estudio de alta resolución, reportando dos líneas celulares con complemento cromosómico 46, XX r (13) (p11q34)/45, XX-13, concluyendo que se trata de un mosaicismo, con una línea celular con anillo del cromosoma 13 y la otra línea con monosomía del cromosoma 13 respectivamente. El bandeo cromosómico con giemsa permitió establecer los puntos de ruptura en 13p11 y 13q34, con una resolución de 450-500 bandas, el número total de células analizadas fue de 30 y de estas 26 células mostraron un cromosoma 13 en anillo y 4 células mostraron monosomía 13 (figura 8 y 9). El cariotipo en ambos padres fue normal, en la madre se reportó un complemento cromosómico 46, XX sin alteraciones numéricas ni estructurales, el del padre con complemento 46XYqh- con un polimorfismo en el brazo largo del cromosoma Y, variante normal en la población, estos resultados descartaron una transmisión familiar.

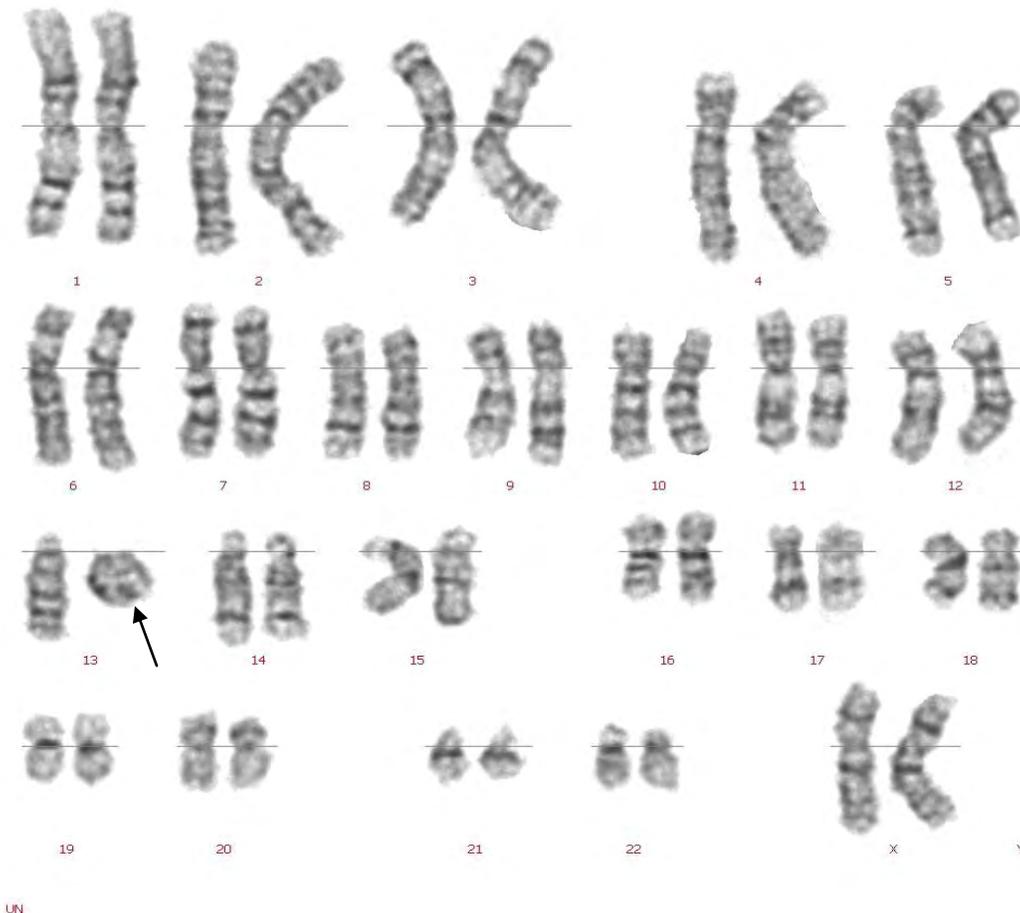


Figura 8. Cariotipo de la paciente 46, XX r (13) (p11q34) en donde se ve la línea celular con anillo del cromosoma 13 con los puntos de ruptura antes referidos.

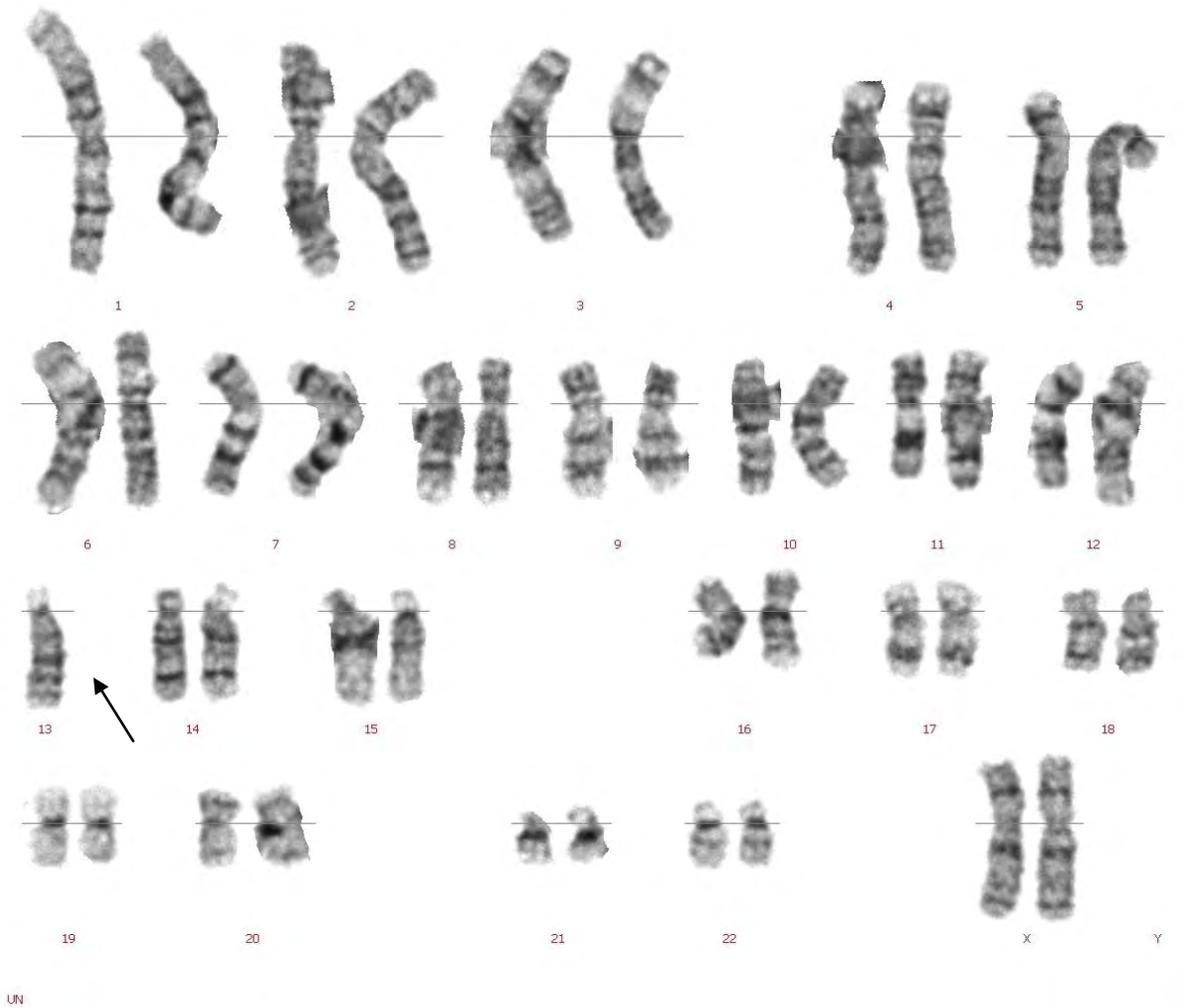


Figura 9. Cariotipo de la paciente con 45, XX-13, en donde se observa la línea celular con monosomía del cromosoma 13. Ver flecha que señala monosomía del cromosoma 13.

DISCUSION

La formación clásica de un anillo cromosómico comúnmente se debe a la ruptura en ambos brazos, con la fusión posterior de ambos extremos y pérdida de los fragmentos distales causando monosomía parcial de esa región y fenotipo anormal, también puede ser ocasionado por la fusión telomérica sin pérdida de material genético resultando en un anillo cromosómico balanceado y fenotipo normal. Los datos clínicos presentes en la paciente permiten discernir que el mecanismo que condicionó la formación del anillo cromosómico implicó pérdida de material genético en la región 13q34 por lo que presenta la mayoría de los datos clínicos descritos por Niebur y Ottesen en los pacientes del grupo 1 (cuadro 2), excepto el retraso mental grave ya que por la edad de la paciente este aun no puede documentarse, aunque si presenta un retraso psicomotor como se describió antes. En nuestra paciente se descartaron otras malformaciones en órganos internos. En todos los casos descritos con anterioridad no se describe displasia de cadera malformación que si presenta nuestra paciente, la cual puede atribuirse a causas multifactoriales aunque no podemos dejar de considerar la posible hipomotilidad fetal condicionada por el síndrome, la que pudo contribuir de manera importante en el desarrollo de esta malformación. Considerando el estado de mosaicismo se puede afirmar que la formación del anillo cromosómico ocurrió en estado postcigótico, apoyado por el cariotipo normal en los padres, la presencia de una línea celular con monosomía completa del cromosoma 13, es resultado del mosaicismo dinámico descrito anteriormente, si el fenómeno ocurrió después de la fecundación, podríamos esperar que tuviera además una línea celular normal, lo que le ha dado ventaja de sobrevivencia y la ausencia de otras malformaciones congénitas mayores.

Tomando en consideración la clasificación de Lorentz et al. y el resultado del cariotipo en la paciente podríamos clasificarla dentro del grupo C¹³. Aunque esta clasificación fue hecha para alteraciones de tipo delección/duplicación, y no para anillo cromosómico, por lo que para fines didácticos la clasificación de Niebur y Ottesen es la que debe de utilizarse.

CONCLUSIONES

El presente trabajo, permite mostrar que el síndrome del cromosoma 13 en anillo puede tener variabilidad clínica, ya que aunque el caso de la paciente puede fácilmente clasificarse dentro del grupo 1 según la clasificación de Niebur et. al, el mosaicismo le ha permitido la sobrevivencia y la ausencia de malformaciones congénitas mayores, aun con la monosomía completa del cromosoma 13 en una línea celular. La información de este caso clínico indudablemente contribuirá para la literatura médica, que permitirá el análisis posterior de series de casos para delinear finalmente el fenotipo clínico característico de este síndrome. Para la paciente y su familia, integrar el diagnóstico definitivo, les ha permitido conocer puntualmente la causa de su padecimiento, para que el tratamiento multidisciplinario sea enfocado con base en este diagnóstico, así también ha permitido establecer los riesgos de recurrencia y completar el asesoramiento genético tomando en cuenta que es la primera hija de la pareja, lo que les permitirá tomar las decisiones adecuadas en relación a futuros embarazos. La ausencia de malformaciones mayores, que pongan en riesgo la vida de la paciente, el tratamiento rehabilitatorio que le ha permitido mejorar su neurodesarrollo, permite concluir que el pronóstico será bueno para la vida y la función.

Anexo 1



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nos gustaría invitarlo a participar en la publicación de reporte de Caso relacionado con el padecimiento de Guadalupe Palestina Romero.

Los responsables de esta publicación son: Dr. Federico Osorio Antonio, Dra. Susana Olivera Hernández, Del Hospital Infantil de Tlaxcala (HIT)

Objetivos del estudio

El propósito de este estudio identificar las bases cromosómicas implicadas en la enfermedad de la Paciente. Esto permitirá generar más conocimiento sobre la enfermedad y establecer el asesoramiento genético, así como los riesgos de recurrencia en la familia y establecer el pronóstico en la paciente. Los tejidos y órganos del cuerpo están hechos de células. Cada una de estas contienen Acido desoxirribonucleico (ADN) (en ingles DNA), que constituye la información genética que contienen las instrucciones para que su cuerpo se desarrolle y funcione adecuadamente. Por ello la información del ADN proporciona muchas de las características únicas que los definen físicamente y por lo tanto constituye una marca única para cada persona. Las células en el cuerpo humano contienen cerca de 22 mil genes, los cuales tienen la información que determina nuestras características, por ejemplo el color de nuestros ojos, pero también contiene los factores genéticos que nos hacen susceptibles o nos protegen de padecer ciertas enfermedades. Los genes se encuentran guardados en los cromosomas (tenemos 23 pares de cromosomas), cada cromosoma puede tener miles de genes, cada gen tiene un trabajo específico y tiene la información para hacer proteínas, los genes pueden presentar variaciones o mutaciones entre los individuos en ocasiones estas variaciones se presentan con una frecuencia muy baja y casi exclusiva de una familia o población.

DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Colecta de Muestras y de información médica.

- Se le tomará una muestra de sangre (6 mililitros) de una vena de su brazo.
- Esta muestra de sangre se utilizara para cultivar los linfocitos y después analizar posibles alteraciones en los cromosomas. También se colectara información personal que incluirá su edad, lugar de nacimiento y radicación, e historial de enfermedades personales y de su familia.

¿Como se manejaran mis muestras y mis registros médicos?

- Las muestras de sangre y los registros serán marcados con un código para su seguimiento con el fin de mantener su confidencialidad solamente los médicos – Dr. Federico Osorio Antonio, Dra. Susana Olivera Hernández tendrán la información que permita asociar este código con su nombre y datos personales.
- Solamente un grupo reducido de investigadoras y médicos autorizados que sean comprometido a proteger los datos de los participantes en el estudio tendrán acceso a la base de datos pero no a su nombre.
- Toda la información será protegida de acuerdo al reglamento de la Ley Federal de transparencia y acceso a la información pública y gubernamental.

¿A donde irán mis muestras e información?

Las muestras codificadas es decir, no identificadas por nombre serán procesadas en el Laboratorio Genos Médica que cuenta con el equipo y personal capacitado para mantener el resguardo de sus muestras y de su información personal, así como el procesamiento para obtener los resultados proyectados.

¿En donde se depositaran los resultados de los análisis de los estudios?

Los datos obtenidos tienen un valor muy importante para entender mejor algunas enfermedades en este caso para entender mejor la enfermedad de Guadalupe y establecer los riesgos y el pronóstico de su enfermedad, toda esta información será entregada personalmente a ustedes en cuanto estén disponibles.

¿Seré contactado(a) de nuevo en el futuro?

Si requiere obtener información adicional acerca de su estado de salud los doctores Federico Osorio Antonio Dra. Susana Olivera Hernández lo contactaran para preguntar acerca de su estado de salud.

¿Tiene algún costo participar en el estudio? ¿Se me pagara por participar?

Todos los procedimientos en este estudio son gratuitos y no recibirá pago por su participación, las muestras de sangre y suero, así como su información serán utilizadas únicamente para fines de esta investigación y en ningún momento serán utilizadas con fines comerciales.

¿Cuáles son los beneficios que obtengo por participar en el estudio?

1.- Usted recibirá como beneficio personal al estudio los resultados de todos los análisis clínicos que se realicen, así como la información para poder establecer el pronóstico y el asesoramiento genético en relación a la enfermedad de Guadalupe.

¿Cuáles son los riesgos posibles a los que me enfrente por participar en el estudio?

La toma de sangre tiene riesgos mínimos asociados a cualquier recolección de sangre, tales como una ligera molestia en el sitio donde esta se obtiene, comezón, sangrado leve, moretón, mareo y en muy raras ocasiones infección. Por esta razón la toma de la muestra se hará con equipo totalmente nuevo y esterilizado, y será realizado por (Los Investigadores), personas capacitadas para ello.

Aunque la información que se obtenga de este proyecto no contendrá ninguna información tradicional que pueda usarse para identificar a las personas, (por ejemplo, nombre, dirección, teléfono, RFC o CURP, etc.). Su privacidad es muy importante para nosotros, por lo que la confidencialidad se hará a través de la codificación de su muestra y de acuerdo a la ley federal de transparencia y acceso a la información pública y gubernamental.

¿Puedo retirar mi muestra del estudio?

Usted es libre de decidir si participa o no en este estudio de investigación. Si decide participar, puede cambiar de opinión y retirar su muestra del estudio. En este caso por disposición legal no podemos regresarle sus muestras, no obstante la sangre, ADN y Suero serán destruidos.

¿Dónde puedo recurrir si requiero de mayor información acerca del estudio?

Para cualquier duda acerca del estudio puede usted contactar la dirección de investigación del Hospital Infantil de Tlaxcala (HIT) al teléfono 01(246) 4651700 Ext. 219 o directamente en las instalaciones que son Av. 20 de noviembre s/n carretera a San Damián Tlacotalpan San Matías Tepetomatitlan Tlaxcala, CP, 90605.

Para resolver Cualquier Duda acerca de sus derechos puede contactar a la comisión de Ética del HIT al teléfono 01(246) 4651700 Ext. 208.

Fue necesario utilizar lenguaje técnico en este formato de consentimiento informado. Por favor solicite que le expliquen cualquier cosa que no entienda y contestaremos todas sus preguntas.
Su participación es absolutamente voluntaria. La decisión de participar o no en este estudio mediante donación de su sangre e información medica depende solamente de usted.



CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Para participar en el estudio debe usted estar de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mi sangre para ser utilizada en este y otros estudios de investigación médica y genómica
- Estoy de acuerdo en que se recabe información personal general para ser utilizado en este y otros estudios de investigación médica y genómica.
- Entiendo que mi información medica y genética codificada podrá ser usada solo para este estudio de investigación.
- Estoy consiente de que se me puede contactar en el futuro si el estudio requiere colectar información o una muestra complementaria.

Este documento se firma por duplicado en San Matías Tepetomatitlan Tlaxcala a los 07 días del mes de Mayo de 2012.

Blia Carr Palatino Lima
Nombre y firma o huella digital del participante

Dr. Gabriela Silva Arce
Nombre y Firma o huella digital del testigo 1

Dr. Zeno Zeno
Nombre y Firma o huella digital del testigo 2

Dr. Federico Osorio Antonio
Nombre y firma del Investigador.

Dra. Susana Olivera Hernandez

Fue necesario utilizar lenguaje técnico en este formato de consentimiento informado. Por favor solicite que le expliquen cualquier cosa que no entienda y contestaremos todas sus preguntas. Su participación es absolutamente voluntaria. La decisión de participar o no en este estudio mediante donación de su sangre e información médica depende solamente de usted.



CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Para participar en el estudio debe usted estar de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mi sangre para ser utilizada en este y otros estudios de investigación médica y genómica.
- Estoy de acuerdo en que se recabe información personal general para ser utilizado en este y otros estudios de investigación médica y genómica.
- Entiendo que mi información médica y genética codificada podrá ser usada solo para este estudio de investigación.
- Estoy consiente de que se me puede contactar en el futuro si el estudio requiere coleccionar información o una muestra complementaria.

Este documento se firma por duplicado en San Mátiás Tepetomstlán Tlaxcala a los 07 días del mes de Mayo de 2012.

ARACELI RAMIRO ANTIERREZ
Nombre y firma o huella digital del participante

Dra. Gabriela Silva Arriaga
Nombre y Firma o huella digital del testigo 1

Dr. René Román Morales
Nombre y Firma o huella digital del testigo 2

Dr. Federico Osorio Antonio
Nombre y firma del Investigador.

Dra. Susana Olvera Hernández

Fue necesario utilizar lenguaje técnico en este formato de consentimiento informado. Por favor solicite que le expliquen cualquier cosa que no entienda y contestaremos todas sus preguntas.

Su participación es absolutamente voluntaria. La decisión de participar o no en este estudio mediante donación de su sangre e información médica depende solamente de usted.



CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Para participar en el estudio debe usted estar de acuerdo con todos los siguientes puntos:

- Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mi sangre para ser utilizada en este y otros estudios de investigación médica y genómica.
- Estoy de acuerdo en que se recabe información personal general para ser utilizado en este y otros estudios de investigación médica y genómica.
- Entiendo que mi información médica y genética codificada podrá ser usada solo para este estudio de investigación.
- Estoy consiente de que se me puede contactar en el futuro si el estudio requiere coleccionar información o una muestra complementaria.

Este documento se firma por duplicado en San Matías Tepetomatitlán Tlaxcala a los 07 días del mes de Mayo de 2012.

GUADALUPE PALESTINA ROMERO

ARACELI ROMERO GUTIERREZ
Nombre y firma o huella digital del participante

Dra. Gabriela Silva Hernández
Nombre y Firma o huella digital del testigo 1

Dr. Raúl Román Martínez
Nombre y Firma o huella digital del testigo 2

Dr. Federico Osorio Antonio
Nombre y firma del Investigador

Dra. Susana Olvera Hernández

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Mutchinick M O. Genética de las Malformaciones Congénitas. La Genómica En La Medicina y La Sociedad: p 1-16.
- 2 Guizar-Vazquez J J. Genética clínica diagnostico y manejo de enfermedades hereditarias. Manual Moderno, 2001, P 73-88.
- 3 Martin N J, Harvey P J, Pearn J H. Ring chromosome 13 syndrome. Human Genetics 1982; 61:18-23
- 4 Mckainlay Gardner R J, Sutherland G R. Chromosome Abnormalities and Genetics Counseling. Edit Oxford University Press 2004; p 178-185.
- 5 Bedoyan J K, Flore L A, Alkatib A, Ebrahim S E, and Bawle E V. Transmission of ring chromosome 13 from a mother to daughter with both having a 46xx r(13) (p13q34) karyotype. American Journal Of Medical Genetics 2004; 129a:316–320.
- 6 Magenis R E, Wyandt H E, Overton K M, Macfarlane J. Parental origin of a ring 13 chromosome in a female with multiple anomalies. Hum Genet 1976; 33:181-186.
- 7 Fried K, Rosenblatt M, Mundel G, Krikler R. Ring chromosome 13 syndrome. Clinical Genetics 1975; 7: 203-208.
- 8 Roberta S G, Vera F A M, Chong A K, Pellegrino R, Takeno S S, Spinner N B, et al., Mechanisms of ring chromosome formation, ring instability and clinical consequences. BMC Medical Genetics 2011; 12:171.
- 9 Matsuishi T, Millar A, Yamaguchi T, Endo K. Ring chromosome 13 syndrome in an adult male with mild mental retardation. The Educational Sciences 1997; 37: 229-233.
- 10 Brandt C A, Hertz J M, Peterson M B, Vogel F, Noer H, Mikkelsen M. Ring chromosome 13: lack of distinct syndromes based on different breakpoints on 13q. J Med Genet 1992; 29: 704-708.
- 11 Tumara T, Umetsu M, Montoya H, Niikawa N. 13q-/R13 Mosaicism. Eur J Pediatr 1981; 136:101-104.
- 12 Heaven C J, Lallo F, Mchalle E, Bioftalmol. Keratoconus associated with chromosome 13 ring abnormality. Br J Ophthalmol. 2000; 84(9):1079.

- 13 Sankar V H, Phadke S R. Ring chromosome 13 in an infant with ambiguous genitalia. *Indian Pediatrics* 2006; 43: 258-260.
- 14 Lorentz C P, Jalal S M, Thompson D M, Babovic-Vuksanovic D. Mosaic R (13) resulting in large deletion of chromosome 13q in a newborn female with multiple congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2002; 111: 61-7.
- 15 Cepeda-Garcia J R, Ambriz-Lopez R, De La Fuente-Cortez B E, De La Rosa Alvarado R M, Arteaga-Alcaraz M G, Gonzalez-Doudalis Z, et al. Diagnostico prenatal ecográfico y citogenético de anomalía en anillo del cromosoma 13. *Archivos De Investigación Pediátrica De México* 2005; 8 (3): 10-13.
- 16 Mccandless A and Walker S. D13 ring chromosome syndrome. *Archives Of Disease In Childhood* 1976; 51: 499.
- 17 Goldsmith C L, Tawagi G F, Carpenter B F, Speevik M D. Mosaic ring 13 with aprocefalia. *American Journal Of Medical Genetics* 1993; 47: 531-533.
- 18 Parcheta B, Wisniewski L, Piontek E, Szymanska J, Skawinki W y Wermenski K. Clinical features in a case with ring chromosome 13. *Eur Pediatr* 1985; 144:409-12.
- 19 Soon Young K, M.D., Soo Min Oh, M.D. Jeong Kim, M.D. Eun Song Song, M.D. Young Choi, M.D. Young Jong Woo, M.D, et al. A case of mosaic ring chromosome 13 syndrome. *Korean Journal of Pediatrics* 2009; 52, (2): 242-246.
- 20 Jones I, Palmer C G, Wweaver D D, Hodes E. Study of two cases of ring 13 chromosome using high-resolution banding. *Am J Hum Genet*, 1981, 33: 252-261.