

Síndrome de microdeleción 20q11.2: ampliación del espectro fenotípico. Reporte de un caso

20q11.2 microdeletion syndrome: a phenotypic
spectrum expansion. Case report

Israel Enrique Crisanto-López^{1a}, Renato García-González^{2b}, María Patricia Saldaña-Guerrero^{2c}, Rosa María Hernández-Camacho^{3d}, Dulce María Castro-Coyotl^{4e}

Resumen

Introducción: el síndrome de microdeleción 20q11.2 [ORPHA: 444051] es una enfermedad rara, pues se han reportado 16 casos a nivel mundial. Su prevalencia se estima en < 1:1,000,000 de nacidos vivos. Induce haploinsuficiencia en los genes *GDF5*, *SAMHD1* y *EPB41L1*, los cuales son de importancia clínica por las manifestaciones fenotípicas. Se caracteriza por anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas y perinatales. El objetivo de este reporte es presentar un caso de microdeleción 20q11.21-q11.23, describir las manifestaciones clínicas encontradas, compararlo con lo reportado en la literatura y colaborar en la ampliación del espectro fenotípico.

Caso clínico: paciente del sexo femenino de 5 años que presentó hipotonía, retraso psicomotor, microcefalia, dismorfias faciales, *pectus excavatum*, escoliosis toracolumbar, subluxación de cadera derecha, camptodactilia y clinodactilia. La prueba de cariotipo se reportó sin alteraciones y el ensayo de microarreglo de polimorfismos de un nucleótido (SNP) reportó delección de la región cromosómica 20q11.21-q11.23.

Conclusiones: se presentó un caso confirmado de síndrome de microdeleción 20q11.2 que comparte las características reportadas en la literatura, además de características no reportadas previamente, como ptosis palpebral, *pectus excavatum*, escoliosis y displasia del desarrollo de cadera. Es importante el manejo interdisciplinario para buscar mejoría en la condición de la paciente (en sus 3 esferas), a fin de alcanzar el mejor estado de salud posible.

Abstract

Background: 20q11.2 microdeletion syndrome [ORPHA: 444051] is a rare disease, since 16 patients have been reported in literature worldwide. Prevalence ratio is < 1:1,000,000 individuals. Haploinsufficiency on *GDF5*, *SAMHD1* and *EPB41L1* genes is important due to phenotypic manifestations in patients. Clinical features can be grouped into craniofacial abnormalities, limb abnormalities, neurological and perinatal disorders. The aim of this report is to present a clinical case of 20q11.21-q11.23 microdeletion, to describe clinical manifestations found, to compare them with features reported in literature, and to contribute to the phenotypic spectrum expansion.

Clinical case: 5-year-old female patient who presented hypotonia, psychomotor retardation, microcephaly, facial dysmorphism, *pectus excavatum*, thoracolumbar scoliosis, right hip subluxation, camptodactyly and clinodactyly. Karyotype test was normal and SNP microarray test reported deletion of chromosomal region 20q11.21-q11.23.

Conclusions: It was presented a 20q11.2 microdeletion syndrome confirmed case that shares the features reported in literature, in addition to previously unreported features, such as blepharoptosis, *pectus excavatum*, scoliosis and hip dysplasia. Interdisciplinary management is important to improve the patient's condition (in her 3 spheres), in order to achieve her best possible health status.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 20, Servicio de Genética Médica. Puebla, Puebla, México

²Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Medicina, Departamento de Genética. Puebla, Puebla, México

³Hospital Ángeles de Puebla, Servicio de Genética. Puebla, Puebla, México

⁴Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Servicio de Genética. Puebla, Puebla, México

ORCID: 0000-0002-9448-9497^a, 0009-0003-6206-5117^b, 0000-0001-8725-1782^c, 0009-0009-0021-0482^d, 0000-0002-1886-702X^e

Palabras clave

Delección Cromosómica
Cromosoma 20
Síndrome de Delección 20q11
Anomalías Craneofaciales
EPB41L1

Keywords

Chromosome Deletion
Chromosome 20
20q11 Deletion Syndrome
Craniofacial Abnormalities
EPB41L1

Fecha de recibido: 23/08/2023

Fecha de aceptado: 28/09/2023

Comunicación con:

Dulce María Castro Coyotl
✉ dcastro127@hotmail.com
☎ 222 303 6970

Cómo citar este artículo: Crisanto-López IE, García-González R, Saldaña-Guerrero MP, et al. Síndrome de microdeleción 20q11.2: ampliación del espectro fenotípico. Reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(1):e5615. doi: 10.5281/zenodo.10278185

Introducción

El síndrome de microdelección 20q11.2 [ORPHA: 444051] es una enfermedad rara y se estima una prevalencia < 1:1,000,000 de habitantes en el mundo.¹ Solo se han reportado 16 casos en la literatura.^{2,3,4,5} Se ha descrito que la región afectada varía entre 1.2 a 7.7 megabases; asimismo, se ha registrado haploinsuficiencia en los genes *GDF5* (relacionado con el desarrollo de cartilago, articulaciones, grasa parda, dientes, axones y dendritas neuronales),⁶ *SAMHD1* (importante en la regulación de la respuesta inmune innata)⁷ y *EPB41L1* (que estabiliza receptores de dopamina D2 y D3 en la membrana plasmática neuronal).⁸

Las características clínicas descritas son anomalías craneofaciales:^{9,10} microcefalia, frente alta, prominencia frontal, ojos hundidos, hipertelorismo, hipoplasia del tercio medio facial, *filtrum* corto, anomalías del desarrollo de la oreja; alteraciones de las extremidades:^{11,12} braquidactilia, clinodactilia, camptodactilia, *talus valgus* y pulgares aductos; alteraciones neurológicas: hipotonía, retraso en el desarrollo y problemas de comportamiento;^{13,14} dificultades en la alimentación neonatal, retraso en el crecimiento intrauterino, cardiopatías, anomalías oculares, malformaciones cerebrales y discapacidad auditiva; pueden aparecer en conjunto o de manera aislada.^{15,16} Este síndrome representa un reto diagnóstico, debido a que se requieren técnicas moleculares avanzadas, como el ensayo de hibridación fluorescente *in situ* (FISH), hibridación genómica comparativa de micromatrices de alta resolución (arrayCGH) o ensayo de microarreglos de polimorfismos de nucleótido sencillos (SNP).^{2,17}

El objetivo de este reporte es presentar un caso de microdelección 20q11.21-q11.23, describir las manifestaciones clínicas encontradas, compararlo con lo reportado en la literatura y colaborar en la ampliación del espectro fenotípico.

Caso clínico

Paciente del sexo femenino de 5 años un mes de edad, de padres sanos, no consanguíneos, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. La madre tuvo control prenatal desde el primer trimestre, pues presentó amenaza de aborto en ese mismo trimestre y preeclampsia, por lo que se interrumpió el embarazo vía cesárea. Se obtuvo producto prematuro de 31 semanas de gestación, con llanto y respiración espontáneos al nacer. Somatometría: muy bajo peso 1200 g (percentil < 3, puntuación Z < -3), talla 40 centímetros (percentil < 3, puntuación Z < -3) y evaluación APGAR 8 a los 5 minutos.

La paciente se mantuvo hospitalizada en la Unidad de

Cuidados Intensivos Neonatales al presentar ictericia del recién nacido (tratada con fototerapia), anemia que requirió transfusión sanguínea (1 paquete globular). Se identificaron dismorfias menores, ptosis palpebral izquierda, frente prominente, puente nasal deprimido, *filtrum* corto, micrognatia; tórax con *pectus excavatum*; se detectó persistencia del conducto arterioso y comunicación interventricular, las cuales se cerraron espontáneamente; se diagnosticó displasia del desarrollo de cadera y pie equino varo aducto congénito bilateral.

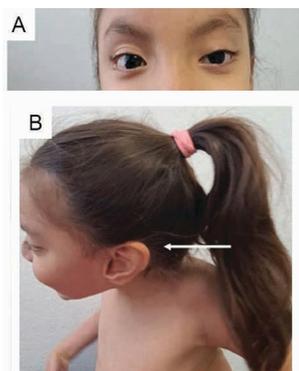
A los 12 meses de edad, la paciente presentó espasmos musculares que cedieron con ácido valproico y clonazepam. A los 2 años de edad desarrolló crecimiento de pezones y glándulas mamarias, por lo que fue valorada por endocrinología pediátrica, quien la mantuvo en vigilancia anual. Traumatología y Ortopedia pediátrica diagnosticó escoliosis dorsolumbar con subluxación de cadera derecha y manejo con yesos ortopédicos seriados, cojín de Frejka y férulas de polipropileno.

En relación con el desarrollo psicomotor: la paciente presentó sostén cefálico a los 5 meses, dentición a los 6 meses, gateo a los 11 meses, sedestación a los 12 meses, bipedestación a los 18 meses. Comenzó a usar monosílabos a los 24 meses. Actualmente marcha con apoyo. No logra pinza fina, no controla esfínteres, necesita ayuda para vestirse y desvestirse.

A la somatometría pesó 9.1 kg (percentil < 1, puntuación Z -3.34) talla 90 cm (percentil < 1, puntuación Z -1.01), peso para talla percentil < 1 puntuación Z -3.8, índice de masa corporal (IMC) 11.23 (percentil < 2, puntuación Z -6.1), perímetro cefálico 45 cm (percentil < 3).

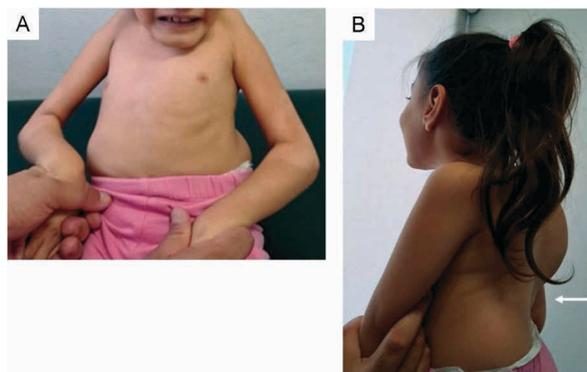
A la exploración física, la paciente aparentaba edad similar a la cronológica y presentaba microcefalia, frente alta, ptosis palpebral izquierda, puente nasal deprimido (figura 1A), implantación baja de pabellones auriculares (figura 1B), cavidad oral: paladar integro alto, *filtrum* corto, retrognatia y micrognatia. Tórax asimétrico, *pectus excavatum* (figura 2A), escoliosis toracolumbar (figura 2B), cardiopulmonar y abdomen sin alteraciones. Extremidades superiores simétricas, hipotróficas, hipotónicas, camptodactilia de quinta falange bilateral, clinodactilia de quinta falange izquierda (figura 3), pliegue palmar transversal bilateral, arcos de movilidad completos, reflejos de estiramiento muscular +/-, sin reflejos patológicos, escala de fuerza de Daniels 3/5. Extremidades inferiores asimétricas a expensas de acortamiento de 0.5 cm de miembro pélvico izquierdo, hipotróficas, hipotónicas, pies con talón en mecedora bilateral con predominio izquierdo, arcos de movilidad completos, reflejos de estiramiento muscular +/+, sin reflejos patológicos y escala de fuerza de Daniels 4/5.

Figura 1 Exploración física craneofacial de la paciente



Se muestran las características craneofaciales que presenta la paciente: A: muestra frente alta, puente nasal deprimido, ptosis palpebral izquierdo y *filtrum* corto; B: implantación baja de pabellones auriculares en la paciente

Figura 2 Exploración física torácica de la paciente



Se muestran las características torácicas que presenta la paciente: A: se presenta el tórax asimétrico, *pectus excavatum*; B: escoliosis toracolumbar de la paciente

Figura 3 Exploración física de extremidades de la paciente



Características de las extremidades que presenta la paciente: camptodactilia y clinodactilia de quinta falange izquierda

Los estudios de laboratorio, electroencefalograma y potenciales evocados auditivos de tronco cerebral se reportaron sin alteraciones; las pruebas neurofisiológicas de potenciales evocados visuales presentaron reporte de retraso en latencias.

Ante la sospecha clínica de algún síndrome de origen genético, se hizo estudio de cariotipo que se reportó normal. Por las características clínicas de la paciente (frente alta, retraso del crecimiento, microcefalia, ptosis palpebral, hipotonía y cardiopatía) se manejó como probable síndrome de Wolf-Hirschorn. Posteriormente, se realizó ensayo de microarreglo de SNPs que reportó delección intersticial de 3.5 megabases de la región cromosómica 20q11.21-q11.23, que afecta 1037 marcadores y abarca 75 genes (figura 4), además de que es considerada patogénica y abarca la región crítica del síndrome de delección 20q11.2, con patrón genético de sexo femenino y puntos corte en la fórmula cromosómica $\text{arr}[\text{GRCh38}]20\text{q}11.21\text{q}11.23(32688293_36265669)\times 1$ (nomenclatura ISCN 2016). Se concluyó que había diagnóstico de síndrome de microdelección 20q11.2.

Posteriormente, a los padres se les realizó estudio de cariotipo. Debido a que no presentaban manifestaciones clínicas, descartamos que fueran portadores de traslocaciones balanceadas, ya que al segregar pueden tener productos con anomalías cromosómicas no balanceadas y, por ende, la manifestación de datos clínicos en la descendencia. Cabe destacar que el estudio de microarreglos de SNPs no permite detectar este tipo de anomalías. Los cariotipos se reportan sin alteraciones: cariotipo de la mamá de la paciente: 46,XX y cariotipo del papá de la paciente: 46,XY, lo que descartó traslocaciones balanceadas en ellos.

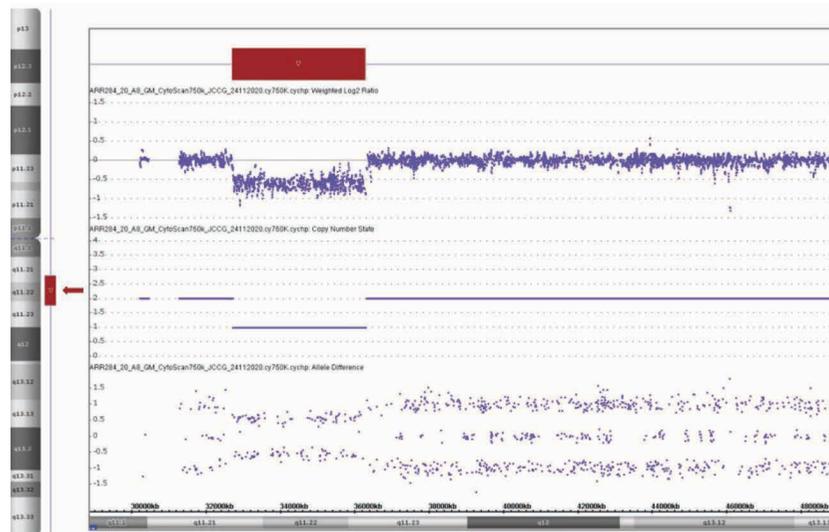
El manejo de la paciente es integral con atención a la familia y evaluación funcional transdisciplinaria. Se prescriben servicios de psicología familiar, integración social, terapia física, terapia de lenguaje y terapia ocupacional. Se les brinda asesoramiento genético a los papás y se les explican las características de la patología, el pronóstico, así como el riesgo de recurrencia similar a la población general, ya que los estudios de ambos se reportaron sin alteraciones. La paciente se mantiene en seguimiento.

La información recabada, las fotografías y la muestra biológica fueron obtenidas bajo consentimiento informado escrito de los padres.

Discusión

De acuerdo con la literatura, las delecciones del cromosoma 20q son raras y con escasos reportes.^{1,5} El diag-

Figura 4 Resultado de ensayo de microarreglo de SNP



Reporte de resultados del laboratorio de referencia Genos Médica, Centro Especializado en Genética, realizado con el programa Genoglyphix: El rectángulo rojo señala la región 20q11.21q11.23 de deleción de 75 genes de la paciente, entre los que se encuentran *GDF5* y *EPB41L1*

nóstico se complica debido a que son necesarios ensayos de análisis citogenéticos específicos que demuestren la alteración cromosómica. Este síndrome de microdeleción 20q11.2 comparte manifestaciones clínicas similares con otros síndromes, como el síndrome de Wolf-Hirschorn, que se caracteriza por rasgos craneofaciales típicos, afectación del crecimiento prenatal y posnatal, discapacidad intelectual, retraso grave del desarrollo psicomotor e hipotonía.¹⁸

El tamaño de las deleciones en el síndrome de microdeleción 20q11.2 varía entre 1.2 a 7.7 megabases y llega a afectar al menos 75 genes. Se ha identificado una región crítica mínima de 1.62 megabases involucrada en este síndrome que abarca los genes *GDF5*, *EPB41L1* y *SAMHD1*, que son fuertes candidatos determinantes del fenotipo.² En nuestra paciente se encuentran deletados los genes *GDF5* y *EPB41L1* y reportes previos sugieren que la pérdida de *GDF5* puede contribuir a las anomalías esqueléticas, en este caso escoliosis, y la pérdida de *EPB41L1* puede contribuir a las características neurológicas.

El gen *factor de crecimiento/diferenciación 5 (GDF5)* [OMIM 601146] codifica un ligando secretado de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) que regula el crecimiento y desarrollo de numerosos tejidos y linajes celulares, incluidos principalmente huesos y cartílagos, y también de articulaciones, tejido adiposo pardo, dientes y crecimiento axonal y dendrítico neuronal. Interviene dentro de la vía de la fosfolipasa C y la señalización reguladora de cinasas extracelulares, importante para la

activación mitogénica. Por ello, las mutaciones en este gen se asocian con displasia acromesomélica 2A, braquidactilia, condrodiasplasia, síndrome de sinostosis múltiple, sinfalgismo proximal y susceptibilidad a la osteoartritis.^{6,19}

El gen *proteína 1 similar a proteína banda 4.1 de membrana eritrocitaria (EPB41L1)* [OMIM 602879] codifica una proteína multifuncional que regula las interacciones entre el citoesqueleto de los eritrocitos y la membrana plasmática suprayacente; se une y estabiliza receptores de dopamina D2 y D3 en membranas plasmáticas neuronales; modula las interacciones proteína-proteína de sinapsis; confiere estabilidad y plasticidad a la membrana neuronal; incluso interviene en la señalización del desarrollo a través del factor de crecimiento hepatocítico. De este modo, su mutación genera alteraciones diversas, como retrasos en el neurodesarrollo e incluso discapacidad intelectual autosómica dominante tipo 11.^{8,20}

Mediante el análisis global del genoma, en la paciente se detectó una deleción intersticial de 3.5 megabases de la región cromosómica 20q11.21-q11.23, asociada al síndrome de microdeleción 20q11.2. Las manifestaciones clínicas se pueden agrupar en anomalías craneofaciales, anomalías de las extremidades, alteraciones neurológicas y alteraciones perinatales, los casos reportados se describen en el cuadro I. La comparación de las manifestaciones clínicas de nuestra paciente con las reportadas en la literatura se muestra en el cuadro II. La heterogeneidad clínica entre los pacientes con desórdenes genómicos depende del tamaño

de la región deletada, la cual generalmente difiere entre los pacientes, por lo que la descripción de casos es una herramienta importante para caracterizar mejor el fenotipo. En la paciente se detectó ptosis palpebral, *pectus excavatum*, escoliosis y displasia del desarrollo de la cadera, características no descritas en reportes previos.

Conclusiones

Para el diagnóstico del síndrome de microdeleción 20q11.2 es necesario un abordaje clínico minucioso y pruebas moleculares. Presentamos un caso clínico confirmado por ensayo molecular de Microarreglo de SNP con reporte de microdeleción de la región cromosómica 20q11.21-

Cuadro I Casos clínicos reportados en la literatura

País	Autor-año	Sexo	Edad	Breve descripción del caso
Francia	Jedraszak, 2015	M ²	15 años	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal y discapacidad auditiva
Francia	Jedraszak, 2015	M ²	5.5 años	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal y anomalías oculares
Francia	Jedraszak, 2015	M ²	6 años	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas y dificultad de alimentación neonatal
Francia	Jedraszak, 2015	M ²	2.5 años	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal, restricción del crecimiento intrauterino y malformaciones cerebrales
Francia	Jedraszak, 2015	F ²	20 años	Sexo femenino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal, restricción del crecimiento intrauterino y discapacidad auditiva
Francia	Jedraszak, 2015	F ²	2 años	Sexo femenino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal, restricción del crecimiento intrauterino, cardiopatía y malformaciones cerebrales
Italia	Jedraszak, 2013	F ²	9 años	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal, restricción del crecimiento intrauterino y cardiopatía
Japón	Hanafusa, 2017	F ³	2 años 6 meses	Sexo femenino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas, constipación y displasia acetabular
EEUU	Meredith, 2017	M ⁴	11 meses	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, alteraciones neurológicas y dificultad de alimentación neonatal
Italia	Loddo, 2018	F ⁵	5 años	Sexo femenino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal y restricción del crecimiento intrauterino
Francia	Callier, 2006	F ¹¹	4 años	Sexo femenino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal, restricción del crecimiento intrauterino, cardiopatía, anomalías oculares y malformaciones cerebrales
Arabia Saudita	Iqbal, 2007	M ¹²	2 años	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal, restricción del crecimiento intrauterino, anomalías oculares, malformaciones cerebrales y discapacidad auditiva
Japón	Hiraki, 2011	M ¹³	18 meses	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal, restricción del crecimiento intrauterino, cardiopatía, anomalías oculares, malformaciones cerebrales y discapacidad auditiva
Francia	Santoro, 2013	F ¹⁴	2 años	Sexo femenino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, alteraciones neurológicas, malformaciones cerebrales, cardiopatía y retraso del crecimiento
Rusia	Iourov, 2013	M ¹⁵	9 años	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas, dificultad de alimentación neonatal, restricción del crecimiento intrauterino, cardiopatía, anomalías oculares, malformaciones cerebrales y discapacidad auditiva
Polonia	Posmyk, 2014	F ¹⁶	2 años	Sexo masculino, microdeleción 20q11.2, presentó anomalías craneofaciales, anomalías de extremidades, alteraciones neurológicas y discapacidad intelectual

Cuadro II Manifestaciones clínicas reportadas en la literatura y las encontradas en nuestra paciente

Características clínicas	Pacientes de sexo masculino (14)	Pacientes de sexo femenino (11)	Paciente reportada
Anomalías craneofaciales	Sí	Sí	Sí
Anomalías de extremidades	Sí	Sí	Sí
Alteraciones neurológicas	Sí	Sí	Sí
Microcefalia	No	Sí	Sí
Ptosis palpebral*	No	No	Sí
<i>Pectus excavatum</i> *	No	No	Sí
Escoliosis*	No	No	Sí
Displasia del desarrollo de cadera*	No	No	Sí

*Manifestaciones clínicas que amplían el espectro fenotípico del síndrome de microdelección 20q11.2

q11.23, el cual comparte características reportadas en la literatura con las presentadas en la paciente, además de ptosis palpebral, *pectus excavatum*, escoliosis y displasia del desarrollo de la cadera, que no han sido descritas previamente, lo cual permite ampliar el espectro fenotípico de este síndrome. Es importante el manejo interdisciplinario

para buscar mejoría en la paciente en sus 3 esferas con el objetivo de alcanzar el mejor estado de salud posible.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. 20q11.2 microdeletion syndrome. Orphanet: actualizado el 27 agosto de 2023 [citado el 27 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=444051
2. Jedraszak G, Demeer B, Mathieu-Dramard M, et al. Clinical and molecular characterization of the 20q11.2 microdeletion syndrome: six new patients. *Am J Med Genet A*. 2015; 167A(3):504-11. doi: 10.1002/ajmg.a.36882
3. Hanafusa H, Morisada N, Ishida Y, et al. The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features. *Hum Genome Var*. 2017;4:17050. doi: 10.1038/hgv.2017.50
4. Meredith MM, Crabb B, Vargas M, et al. Chimerism for 20q11.2 microdeletion of GDF5 explains discordant phenotypes in monozygotic-diamniotic twins. *Am J Med Genet A*. 2017;173(12):3182-8. doi: 10.1002/ajmg.a.38463
5. Loddio S, Alesi V, Genovese S, et al. First Report of Low-Rate Mosaicism for 20q11.21q12 Deletion and Delineation of the Associated Disorder. *Cytogenet Genome Res*. 2018;156(2):87-94. doi: 10.1159/000493935
6. National Library of Medicine. GDF5 growth differentiation factor 5 [Homo sapiens (human)]. NLM: actualizado el 21 de junio de 2023 [citado el 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8200>
7. National Library of Medicine. SAMHD1 SAM and HD domain containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase 1 [Homo sapiens (human)]. NLM: actualizado el 27 agosto de 2023 [citado el 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/25939>
8. National Library of Medicine. EPB41L1 erythrocyte membrane protein band 4.1 like 1 [Homo sapiens (human)]. NLM: actualizado el 18 de agosto de 2023 [citado el 27 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2036>
9. Aldred MA, Aftimos S, Hall C, et al. Constitutional deletion of chromosome 20q in two patients affected with albright hereditary osteodystrophy. *Am J Med Genet*. 2002;113(2):167-72. doi: 10.1002/ajmg.10751
10. Geneviève D, Sanlaville D, Faivre L, et al. Paternal deletion of the GNAS imprinted locus (including Gnasxl) in two girls presenting with severe pre- and post-natal growth retardation and intractable feeding difficulties. *Eur J Hum Genet*. 2005; 13(9):1033-9. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201448
11. Callier P, Faivre L, Marle N, et al. Major feeding difficulties in the first reported case of interstitial 20q11.22-q12 microdeletion and molecular cytogenetic characterization. *Am J Med Genet A*. 2006;140A(17):1859-63. doi: 10.1002/ajmg.a.31395
12. Iqbal MA, Al-Owain M. Interstitial del(20)(q11.2q12)-clinical and molecular cytogenetic characterization. *Am J Med Genet A*. 2007;143A(16):1880-4. doi: 10.1002/ajmg.a.31844
13. Hiraki Y, Nishimura A, Hayashidani M, et al. A de novo deletion of 20q11.2-q12 in a boy presenting with abnormal hands and feet, retinal dysplasia, and intractable feeding difficulty. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(2):409-14. doi: 10.1002/ajmg.a.33818
14. Santoro C, Malan V, Bertoli M, et al. Sporadic NF1 mutation associated with a de-novo 20q11.3 deletion explains the association of unusual facies, Moyamoya vasculopathy, and developmental delay, reported by Bertoli et al. in 2009. *Clin Dysmorphol*. 2013;22(1):42-3. doi: 10.1097/MCD.0b013e32835b8ea4
15. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinnaia OS, et al. An interstitial 20q11.21 microdeletion causing mild intellectual disability and facial dysmorphisms. *Case Rep Genet*. 2013;353028. doi: 10.1155/2013/353028
16. Posmyk R, Leśniewicz R, Gogiel M, et al. The smallest de

- novo deletion of 20q11.21-q11.23 in a girl with feeding problems, retinal dysplasia, and skeletal abnormalities. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(4):1056-61. doi: 10.1002/ajmg.a.36394
17. Viotti M. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes (Basel)*. 2020;11(6):602. doi: 10.3390/genes11060602
 18. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. Wolf-Hirschhorn syndrome. Orphanet: actualizado en mayo de 2021 [citado el 27 agosto de 2023]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=280.
 19. Genovesi ML, Guadagnolo D, Marchionni E, et al. GDF5 mutation case report and a systematic review of molecular and clinical spectrum: Expanding current knowledge on genotype-phenotype correlations. *Bone*. 2021;144:115803. doi: 10.1016/j.bone.2020.115803
 20. Rangel L, Lospitao E, Ruiz-Sáenz A, et al. Alternative polyadenylation in a family of paralogous EPB41 genes generates protein 4.1 diversity. *RNA Biol*. 2017; 14(2):236-244. doi: 10.1080/15476286.2016.1270003