



GRADO EN FISIOTERAPIA

TRABAJO FIN DE GRADO

Desarrollo psicomotor del Síndrome deleción del cromosoma 13q.

Un estudio transversal.

Psychomotor development of chromosome 13q deletion syndrome.

A cross-sectional study.

Autor: Íñigo Sarasqueta Soret

Director: Elisa González-Lamuño Rubiera

Torrelavega, 2022

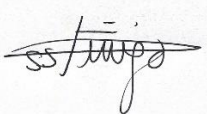
Yo, Iñigo Sarasqueta Soret, alumno/a del Grado en fisioterapia de las Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria, en relación con el Trabajo Fin de Grado presentado para su defensa y evaluación el Curso 2022, declaro que asumo la originalidad del TFG que lleva por título; Desarrollo psicomotor del Síndrome de deleción del cromosoma 13q. Un estudio transversal.

Y asimismo declaro que depositando este TFG (Trabajo Fin de Grado) y firmando el presente documento confirmo que;

- Este TFG es original y he citado las fuentes de información debidamente
- En relación a la autoría del TFG, asumo que la autoría es compartida; alumno/a y Director/a
- Si tuviera la oportunidad de presentar este trabajo bien sea mediante una comunicación o poster en un Congreso u otro tipo de evento, siempre me comprometeré a; o Pedir autorización al Director de mi TFG para su presentación
 - o Informar al SUIGC (Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria, suigc@eug.es)
 - o Hacer figurar tanto el nombre del Director como hacer referencia a que “El presente trabajo forma parte del TFG realizado en las Escuelas Universitarias Gimbernat-Cantabria)

Y para que así conste, con fecha 26 del mes mayo del año 2022.

FDO; Alumno/a del TFG

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'ss/Inigo', is written over a light blue rectangular stamp. The stamp contains some faint, illegible text.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a las familias que han participado en este estudio, por su tiempo, franqueza y aportación. Sin su colaboración no hubiese sido posible.

Por otro lado, agradecer a todas las asociaciones y sus presidentes por colaborar, confiar, difundir y mostrar interés en este trabajo.

Agradecer a Sarah Wynn, CEO de la organización Unique (www.rarechromo.org) por su especial colaboración, por haber enviado el cuestionario al comité de ética interno de Unique y por enviarme propuestas de mejora del mismo.

A mi directora del trabajo, por sus consejos, su guía e implicación durante la realización del trabajo.

Por último; a mi familia, especialmente a mi primo que presenta esta condición y es quien me ha impulsado a realizar esta investigación acerca de este síndrome tan poco conocido.

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN.....	8
JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA.....	11
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA.....	12
DISEÑO DEL ESTUDIO	12
POBLACIÓN.....	13
MEDIDAS	14
PROCEDIMIENTO.....	14
CRONOGRAMA DEL ESTUDIO	16
CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	29
ANEXOS.....	31
BIBLIOGRAFÍA	51

RESUMEN

Introducción: La delección del cromosoma 13q es una enfermedad genética rara causada por la pérdida de material genético del brazo largo del cromosoma 13. Se caracteriza por la variabilidad clínica según la región del cromosoma afectada, siendo las alteraciones más frecuentes discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo motor, anomalías craneofaciales y alteraciones musculoesqueléticas, digestivas, neurológicas, oculares y genitales.

Objetivo: Analizar el patrón de desarrollo psicomotor en personas con síndrome de delección del cromosoma 13q y recoger las características clínicas comunes más relevantes en forma de documento informativo para familiares y/o profesionales.

Material y métodos: Estudio transversal mediante encuesta de elaboración propia (plataforma Google Forms), destinada a familiares o cuidadores de la persona afectada por el síndrome.

Resultados: Se recogieron 17 respuestas de participantes con diferentes regiones de afectación en el cromosoma 13q y se clasificaron en 4 grupos según el lugar de la delección. La edad de diagnóstico es más temprana en los casos con mayor afectación clínica. Las afectaciones clínicas más frecuentes son anomalías craneofaciales, afectaciones musculoesqueléticas, digestivas y neurológicas. Se observa un retraso en la adquisición de hitos del desarrollo motor y discapacidad intelectual en la mayoría de encuestados respecto al desarrollo normotípico.

Discusión: La información reportada a través de la encuesta sobre las alteraciones clínicas coincide con lo publicado en la literatura médica, a excepción de las afectaciones cardíaca y ocular, no descritas anteriormente. Hasta la fecha no se encuentra un cuestionario validado en la literatura que recoja todas las variables analizadas en este

estudio para el síndrome de delección 13q: alteraciones médicas, hitos del desarrollo motor, aspectos cognitivos y actividades básicas de la vida diaria. Para investigaciones futuras se propone investigar sobre los beneficios de la rehabilitación y continuar investigando la relación genotipo-fenotipo con una muestra significativa.

Palabras clave: Delección 13q, cromosoma 13q, enfermedad rara, desarrollo motor, afectaciones clínicas.

ABSTRACT

Introduction: Chromosome 13q deletion is a rare genetic disease caused by the loss of genetic material from the long arm of chromosome 13. It is characterized by clinical variability depending on the region of the affected chromosome, the most frequent alterations being intellectual disability, delayed motor development, craniofacial anomalies and musculoskeletal, digestive, neurological, ocular and genital disorders.

Objective: To analyze the pattern of psychomotor development in people with chromosome 13q deletion syndrome and collect the most relevant common clinical characteristics in the form of an informative document for family members and/or professionals.

Material and Methods: Cross-sectional study through self-prepared survey (Google Forms platform), aimed at family members or caregivers of the person affected by the syndrome.

Results: 17 responses from participants with different affected regions of chromosome 13q were collected and classified into 4 groups based on the deletion region. Differences are observed in the age of diagnosis, being lower in cases with greater clinical involvement. The most frequent clinical affections are craniofacial anomalies, musculoskeletal, digestive, and neurological affections. A delay in the acquisition of

milestones of motor development and intellectual disability is observed in most of the respondents with respect to normal development.

Discussion: The information reported through the survey coincides with that published in the medical literature, except for cardiac and ocular involvement observed in different regions of chromosome 13q, not previously described. To date, there is no validated questionnaire in the literature that collects all the variables analyzed in this study for 13q deletion syndrome: medical disorders, motor development milestones, cognitive aspects, and basic activities of daily living. For future research, it is proposed to investigate the benefits of rehabilitation and continue investigating the genotype-phenotype relationship with a significant sample.

Key words: 13q deletion, chromosome 13q, rare disease, motor development, clinical involvement.

INTRODUCCIÓN

Los cromosomas son estructuras genéticas microscópicas que transportan el material genético. Cada cromosoma está compuesto por un brazo corto (p) y un brazo largo (q), unidos por el centrómero. Dentro de las condiciones genéticas raras, se pueden dar diferentes situaciones: el cromosoma puede formar un anillo uniéndose el brazo q y el brazo p, puede estar roto, perder parte de una región o incluso tener adherido o traslocado el material de un cromosoma diferente como método de compensación.¹⁻⁴

Las regiones del brazo largo del cromosoma 13 abarcan desde 13q11 hasta 13q34. La pérdida de material genético de una región del 13q debido a una mutación genética, por lo general no hereditaria, se considera una condición genética rara de la que hoy en día están descritos alrededor de 140 casos en la literatura médica.^{1, 5} La primera observación de delección del brazo largo del cromosoma 13 fue descrita por Lele et al en 1963⁶ y la primera descripción clínica del síndrome la realizaron Lejeune et al en 1968.¹ En la actualidad es posible el diagnóstico prenatal y la caracterización molecular del mosaicismo para cromosoma 13 en anillo, monosomía 13 y cromosoma 13 en anillo isodicéntrico a través de la prueba amniocentesis.⁷

Las características clínicas y la gravedad del trastorno se correlacionan con el tamaño y ubicación de la delección, existiendo variabilidad en el fenotipo clínico.⁸⁻¹⁸ Diferentes estudios clasifican el síndrome en tres grupos principales según la ubicación de la delección: Grupo 1, en el que se encuentra afectada la región proximal hasta q32; grupo 2, en el que se incluye la región 13q32; grupo 3, en el que se afectan las regiones 13q33-34.^{6,12,17} En la *tabla 1* se presentan las manifestaciones clínicas más características de cada grupo, descritas en los casos reportados en la literatura.¹²

En la bibliografía predominan los estudios descriptivos de casos clínicos sobre el síndrome. La delección 13q aparece en escasos ensayos clínicos realizados para el estudio de tumores. Las principales características clínicas descritas son: discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento, dismorfia craneofacial y diferentes defectos congénitos (del cerebro, ojo, corazón, riñón, genitales y extremidades). Entre los defectos congénitos, los que se conocen bien hasta la fecha son las siguientes: Microcefalia, encefalocele, malformación de Dandy-Walker, holoprosencefalia, microftalmía, retinoblastoma, paladar hendido, anomalías digitales, malrotación intestinal, enfermedad de Hirschsprung (HSCR), atresia intestinal, genitales ambiguos, atresia anal y defectos cardíacos congénitos.¹⁹⁻³⁰

Debido a que el cromosoma 13 contiene entre 300 y 400 genes, una delección en cualquier locus puede provocar una gran variedad de disfunciones. En 1995 Marrón *et al* definieron la región 13q32 como banda crítica para fenotipos severos, presentando componentes de la asociación VACTERL, un grupo de defectos en el nacimiento que ocurren simultáneamente afectando a diferentes partes del cuerpo. Autores como Walsh *LE et al.* relacionan la delección 13q distal (13q33-34) con la asociación VACTERL.¹⁶

Por otro lado, el gen ZIC2 se encuentra en el cromosoma 13q32 y codifica una proteína importante en el desarrollo del cerebro anterior.⁶ Quélin *C et al.* describen pacientes con holoprosencefalia (HPE) vinculada a la eliminación de este gen y sugieren también su relación con asociaciones entre la malformación de la línea media cerebral, la malformación de Dandy-Walker (DWM) y defectos de las extremidades. Por otro lado, exponen que el gen SPRY2 en la región 13q31.1 está implicado en la proliferación de del cristalino y el gen GPC5 en el 13q32 implicado con anomalías de las extremidades superiores.^{9,11,29}

Van Camp G et al. Sugieren que hay un gen en el cromosoma 13q que es el responsable del síndrome de Waardenburg (WS), es un trastorno autosómico dominante caracterizado por anomalías pigmentarias y sordera neurosensorial. Además, se ha informado de una asociación de los síntomas de WS con la enfermedad de Hirschsprung (HSCR).³¹

Por otra parte, varios estudios relacionan la región 13q14 con retinoblastoma, un tumor cancerígeno que se desarrolla en la retina causado por una mutación en la proteína Rb, codificada por un gen supresor tumoral denominado RB1 que se encuentra en dicha región.^{14, 21-25}

Huang C et al describen en su estudio que la región 13q33.1-34 contiene genes clave en el desarrollo cardíaco, cuya delección desarrolla defectos cardíacos congénitos. Por otro lado, *Yang Y-F et al.* realizan el primer estudio con la delección más pequeña descrita en el 13q34, encontrando genes clave responsables del desarrollo cardíaco.^{8,19,20}

Como se ha presentado en este apartado, los estudios recogidos en la bibliografía realizan descripciones de específicas regiones afectadas del cromosoma 13 y sus características fenotípicas en muestras de pacientes poco representativas, destacando la falta de información acerca de las características del desarrollo psicomotor de las personas afectadas.⁸⁻¹⁸ Por ello, se propone el presente estudio, con el objetivo de recoger información clínica acerca del desarrollo de personas con una delección en el cromosoma 13q y desarrollar un documento informativo para acercar este síndrome tan poco común a familias y profesionales.

JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA

Entre el 6-8% de la población mundial se ve afectado por una enfermedad rara, sin embargo, la evidencia científica en este grupo de patologías poco frecuentes resulta significativamente menor que en la patología habitual.³² Este déficit en el conocimiento médico y científico de la historia natural y otros factores como los mecanismos biológicos de las enfermedades, repercute en su manejo terapéutico.

En la literatura existen escasos estudios científicos que analicen el desarrollo del síndrome de delección del cromosoma 13q. En concreto, no se encuentran ensayos clínicos que estudien el patrón de desarrollo y adquisición de hitos psicomotores, ya que la mayoría de los estudios son series de casos que se limitan a describir las características fenotípicas. La generación de conocimiento sobre enfermedades mejora las opciones terapéuticas y la calidad de vida de los afectados y sus familias. El presente estudio tiene el objetivo de analizar las características del desarrollo comunes al síndrome junto con otra información relevante desde el nacimiento, para presentar los datos en forma de documento informativo. Este apoyo dirigido a las familias y profesionales ayudará a conocer mejor las características comunes, más frecuentes e individuales entre personas con un mismo diagnóstico, diferentes páginas que presentan información relevante, así como recursos disponibles a nivel de rehabilitación.

OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio es identificar el patrón de desarrollo psicomotor en personas con síndrome de delección del cromosoma 13q y describir las características clínicas comunes más relevantes en forma de documento informativo para familiares y/o profesionales implicados en el manejo terapéutico.

Por otro lado, los objetivos específicos son:

- Analizar las diferencias clínicas según la región cromosómica afectada.
- Determinar si la presencia de características fenotípicas mayores es determinante en la edad de diagnóstico.
- Estudiar si la edad de diagnóstico condiciona la edad de adquisición de hitos del desarrollo importantes.
- Analizar las posibles diferencias significativas entre países en relación con: edad de diagnóstico, características de los pacientes y acceso a recursos de rehabilitación.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo se trata de un estudio transversal descriptivo sobre el Síndrome de delección del cromosoma 13q.

Se realizó una búsqueda exhaustiva en la bibliografía acerca de la patología a estudio y, posteriormente, se elaboró una encuesta dirigida a los padres o cuidadores de personas con el diagnóstico para la recogida de información. Para facilitar el acceso y traspaso de información de manera efectiva, el cuestionario (*anexo 1*) se elaboró a través de la

plataforma de *Google Forms*. Para favorecer la máxima difusión entre diferentes países, se tradujo a varios idiomas, estando disponible en castellano, inglés y francés. Las variables evaluadas fueron: fenotipo clínico, hitos del desarrollo motor, prevalencia, clasificación y tratamiento. Antes de cumplimentar la encuesta, los participantes aceptaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

El cuestionario consta de preguntas enfocadas a distintos momentos de la vida del paciente, abarcando el desarrollo desde el nacimiento hasta la edad actual. Una parte va dirigida a conocer aspectos psicoemocionales y de funcionalidad en el día a día. Por tanto, se estudia la situación actual del paciente a partir de sucesos o características acontecidas en el pasado para conocer las manifestaciones clínicas más significativas.

POBLACIÓN

La población de estudio son personas con diagnóstico de síndrome de delección o monosomía parcial del cromosoma 13q, en un rango de edad desde el nacimiento hasta la edad adulta. Para el estudio de ciertas variables, sobre todo motoras, se excluyeron del análisis de los datos a personas con una edad comprendida por debajo de la necesaria para adquirir una habilidad específica, como ocurre en la adquisición del control cefálico en los primeros 3 meses de vida, el gateo entre el octavo y noveno mes de vida, la marcha entre el primer y el tercer año de vida, saltar y correr desde los 2 hasta los 3 años o andar en bicicleta a partir de los 4 años.

Para el reclutamiento de participantes, se estableció contacto con asociaciones de varios países a través de diferentes plataformas de internet. Se decidió incluir la participación de diferentes países para conseguir la mayor muestra posible y a su vez analizar posibles diferencias respecto a la localización geográfica.

MEDIDAS

Uno de los objetivos de este estudio es analizar la relación de las características clínicas según la región afectada del cromosoma 13. Por ello, en la encuesta se recogen datos sobre diferentes variables: relación genotipo-fenotipo, complicaciones clínicas al nacer o presentación de diferentes malformaciones físicas, entre otras. Otras variables por analizar son la edad del diagnóstico, el género y la edad. Además, se estudia el manejo en actividades de la vida diaria y la adquisición de hitos psicomotores correspondientes a la edad de desarrollo.

Para analizar las variables mencionadas anteriormente, se estudiará la correlación de la clínica con la región del cromosoma 13q alterada.

Por otra parte, para prevenir los sesgos del análisis, las preguntas no respondidas por el total de los encuestados no se consideran evaluables y se excluyen a pacientes menores de la edad normativa para los hitos del desarrollo.

PROCEDIMIENTO

El estudio se comenzó con una búsqueda bibliográfica sobre el síndrome en diferentes bases de datos. Debido a la inexistencia en la literatura de un cuestionario específico sobre las características y desarrollo evolutivo de esta patología o una similar, se generó una encuesta de elaboración propia en la plataforma *Google Forms*, que se tradujo en varios idiomas (castellano, inglés y francés) para facilitar su difusión. Esta encuesta está basada en las siguientes escalas objetivas (*anexo 2*): *Alberta infant motor scale*, Escala *Denver* y la tabla de desarrollo *Haizea Llevant*, que valoran aspectos del desarrollo motor (motricidad gruesa y fina), cognitivo, social y el lenguaje. El cuestionario se estructura en diferentes apartados que recogen ítems del desarrollo psicomotor y características

relevantes del síndrome, planteando preguntas de respuesta “sí o no” y explicativas, por si fuera necesario desarrollar alguna respuesta.

El primer apartado se reserva para presentar información acerca del objetivo estudiado y las pautas a seguir en el cuestionario. Se especifica la confidencialidad de los datos y se presenta una casilla específica para dar el consentimiento de participación en el estudio. El segundo apartado recoge datos bibliográficos del familiar que responde la encuesta (padre/madre u otro), como los conocimientos previos acerca de la patología y la información que han recibido tras el diagnóstico. En el siguiente apartado se pregunta acerca de datos informativos de la persona con el síndrome deleción 13q: edad de diagnóstico, género, edad, etc. El cuarto apartado es una continuación del anterior, ya que se recoge información sobre los síntomas clínicos característicos (alteraciones oculares, cardíacas, neurológicas, óseas etc.) de la enfermedad. Por último, la quinta parte de la encuesta se centra en el desarrollo psico-motor del niño/a y las actividades de la vida diaria.

Una vez elaborado el cuestionario, se envió para su revisión al comité de ética de la asociación *Unique-Rare Chromosome Disorder*, que propuso mejoras en el cuestionario de forma previa a su difusión.

El contacto con las asociaciones de afectados y familias se realizó a través de varias plataformas: las redes sociales Instagram y Facebook, y la página *Orphanet*, que recoge información sobre asociaciones internacionales y nacionales de enfermedades genéticas raras. El contacto directo con algunas familias en Instagram se realizó a través de la búsqueda del hashtag *#13qdeletion*, un hipervínculo que lleva a una página con publicaciones y usuarios relacionados al mismo tema. A través de Facebook se contactó con la asociación española del síndrome de deleción del cromosoma 13q, fundada por una familia española con una hija con deleción 13q34, que puso en contacto al

investigador principal con otras dos familias y con la asociación chromosome 13 Family formada por familiares con el fin de compartir información, inquietudes, opiniones y vivencias acerca del síndrome. Por otro lado, a través de *Orphanet* se encontraron diferentes asociaciones internacionales, que fueron contactadas mediante correo electrónico. El enlace al cuestionario se hizo llegar a través de los representantes de las asociaciones o directamente a las familias afectadas. Previo al envío, todas las familias habían dado su consentimiento para participar en el estudio.

Se proporcionó un tiempo de respuesta a las familias para cumplimentar el cuestionario y posteriormente analizar las respuestas obtenidas. Con la información recogida de las encuestas, se analizaron las alteraciones, hitos del desarrollo y funcionalidad comunes en los pacientes, realizando una comparativa con los parámetros de normalidad descritos por la Asociación Española de Pediatría.

CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

- Revisión de la literatura: Se realizó una búsqueda bibliográfica acerca de las características clínicas y el desarrollo psicomotor del síndrome de delección del cromosoma 13q durante los primeros meses del trabajo (octubre de 2021 hasta enero de 2022).
- Elaboración de la encuesta: Se redactó un cuestionario de elaboración propia a través de la plataforma *Google Forms* (entre febrero de 2022 y marzo de 2022).
- Validación de la encuesta: revisión del cuestionario por parte del comité de ética interno de la asociación *Unique-Rare Chromosome Disorder*.
- Recogida de muestra y datos: Se realizó una búsqueda de asociaciones y familias afectadas en la red social Facebook y la página web *Orphanet* durante los meses

de febrero y marzo. El periodo de recogida de datos o cumplimentación de las encuestas se extendió durante los meses de marzo y abril de 2022.

- Análisis e interpretación de los resultados: Se realizó el análisis de los resultados de las encuestas a través del programa Excel durante el mes de abril. Tras el análisis de los datos, se realizó la interpretación de los mismos y se describieron relaciones en respuesta a los objetivos planteados.
- Elaboración del documento informativo: con la interpretación de los datos obtenidos de las encuestas, se elaboró un documento informativo durante el mes de mayo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las familias participantes fueron previamente informadas a través del presidente de cada asociación o directamente por el investigador principal de las características del estudio. Además, en la propia encuesta se incluye un apartado explicativo donde se especifica toda la información que los participantes deben conocer antes de dar su consentimiento de participar en el estudio. En este apartado se cita textualmente “Los datos que se recojan a partir de la encuesta serán confidenciales y utilizados específicamente con un fin investigador, previa autorización del interesado y/o su familia”. Por otro lado, antes de comenzar a responder la encuesta existe una casilla donde se acepta la participación en el estudio, haciendo alusión a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

RESULTADOS

La muestra estaba formada por un total de 17 participantes con síndrome de delección 13q, con una proporción de 59% mujeres frente a 41% hombres (*gráfico 1*). La edad media de los participantes fue de 13,39 años, siendo la edad mínima 14 meses y la máxima 42 años. Se registraron diferentes países de origen: 5 de Estados Unidos, 3 de Inglaterra, 2 de Canadá, 2 de Francia, 2 de España, 1 de Malasia (Singapur), 1 de Portugal y 1 de Nueva Zelanda (*gráfico 2*). En cuanto a la persona encuestada, predomina el 76,47% de madres frente al 5,88% de padres y 17,64% de otros familiares. El total de los encuestados desconocía el síndrome antes del nacimiento del familiar con el diagnóstico y su mayor fuente de búsqueda de información sobre el síndrome fue internet (Facebook y página web *Unique-Rare Chromosome Disorder*).

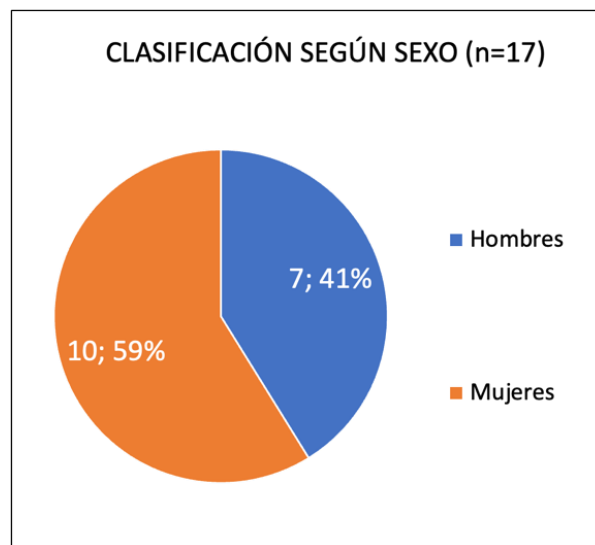


Gráfico 1. Clasificación de la muestra según el sexo.

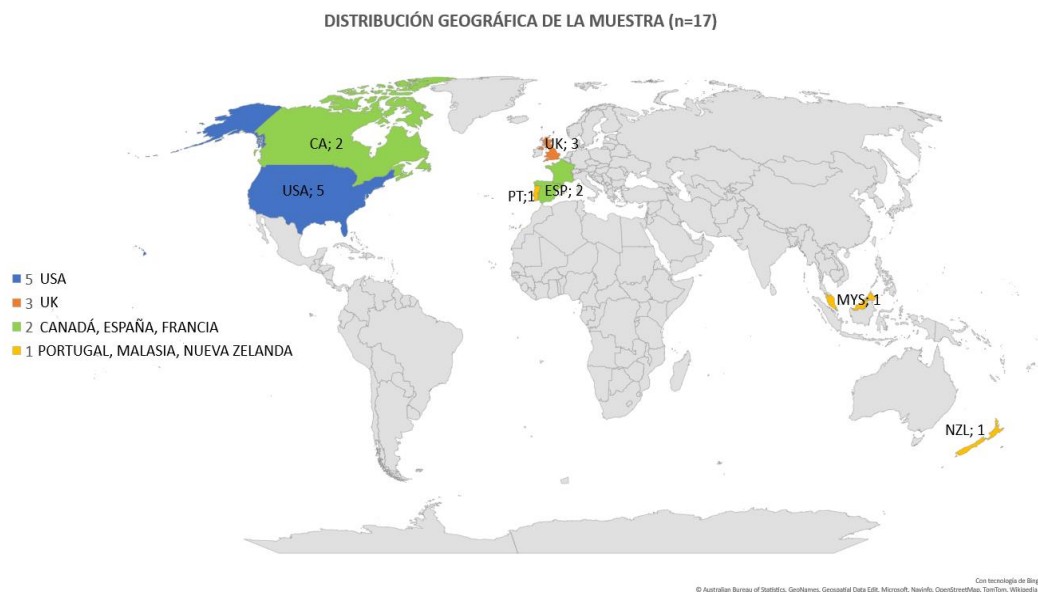


Gráfico 2. Distribución de la muestra según el país de origen.

La edad de diagnóstico es variable, siendo la media de 1,65 años. En el primer año de vida fueron diagnosticados 10 participantes, de los cuales 6 en los primeros 6 meses de vida, 3 entre 1-2 años y 4 después de los 2 años de vida (*gráfico 3*). El diagnóstico más tardío se realizó a los 7 años de edad. Se observa que los pacientes con anomalías craneofaciales, óseas, problemas musculoesqueléticos y con mayor afectación general son diagnosticados antes del primer año de vida (*gráfico 5 y 6*). Por otro lado, no se encuentran diferencias significativas en la edad de diagnóstico entre países (*gráfico 4*).

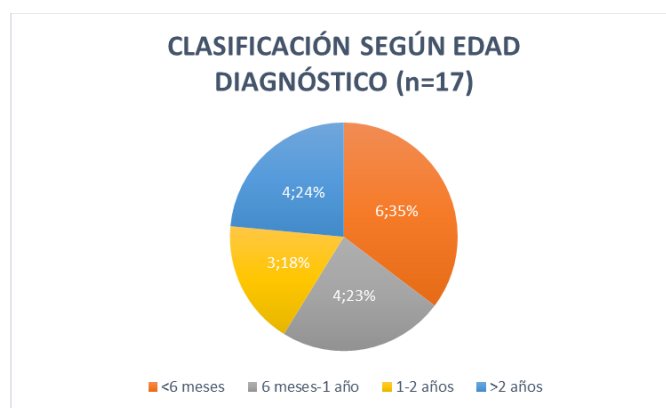


Gráfico 3. Clasificación de la muestra según la edad de diagnóstico.

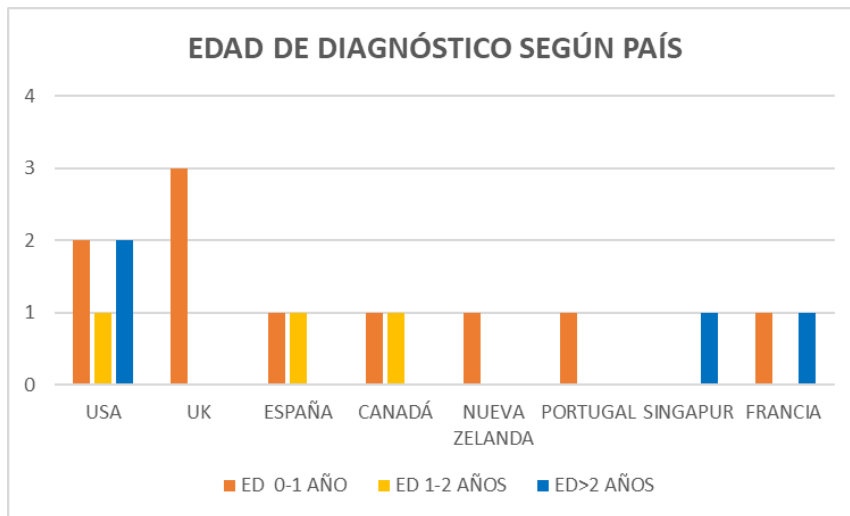


Gráfico 4. Clasificación de la muestra según la edad de diagnóstico (ED) por países (n=17).

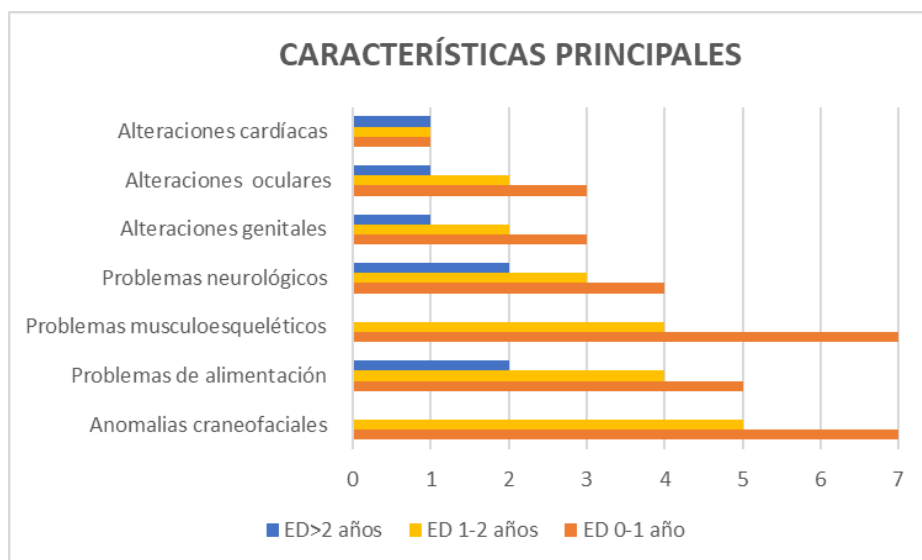


Gráfico 5. Relación entre la edad de diagnóstico y las características clínicas presentes en la muestra (n=17).

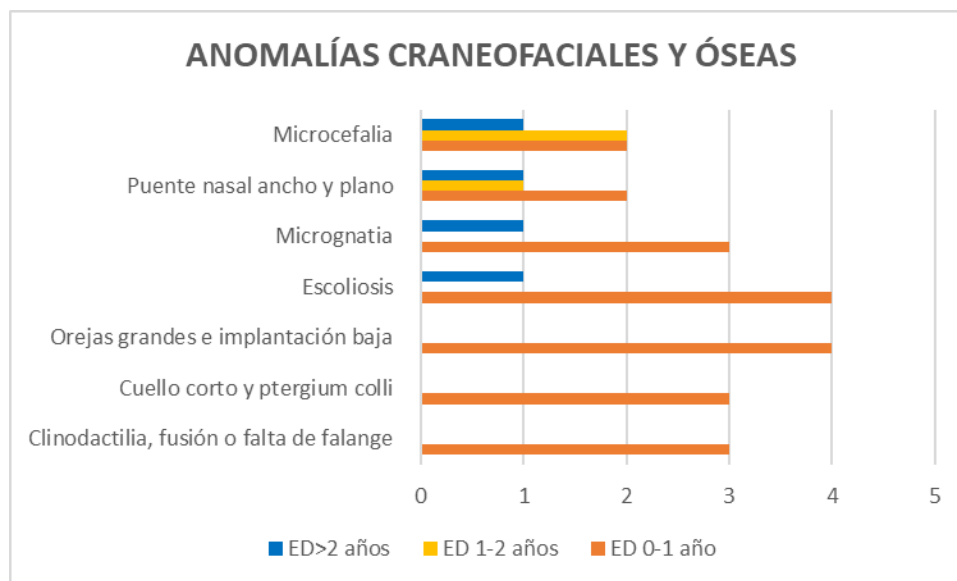


Gráfico 6. Relación entre la edad de diagnóstico y las principales anomalías craneofaciales y óseas presentes en la muestra (n=17).

Los participantes de la muestra se clasifican en cuatro grupos, según la región de delección en el cromosoma 13q (*gráfico 7*): 40% del total en región proximal (grupo 1), 40% en región distal (grupo 2), 6,66% en región media (grupo 3) y 6,66% con variantes diferentes (grupo 4). El porcentaje restante de la muestra (11,76%) no sabe con exactitud la región afectada del cromosoma.

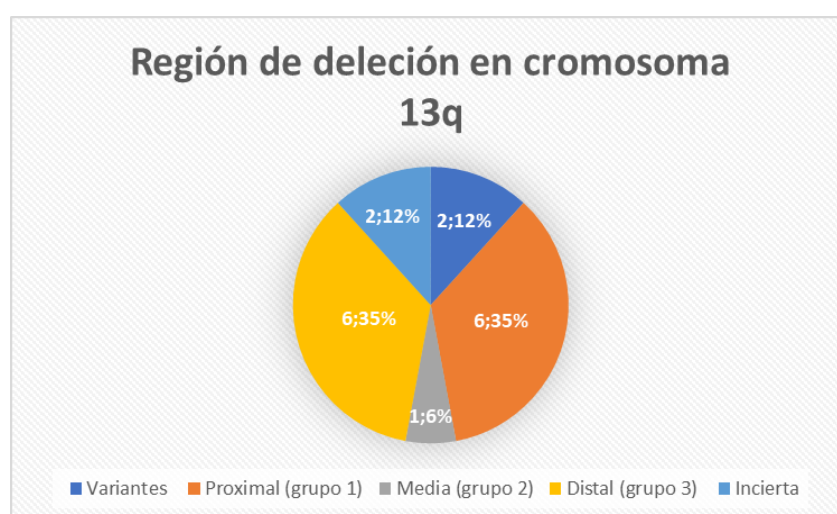


Gráfico 7. Clasificación de la muestra (n=17) según la región de delección en el cromosoma 13q.

En la *tabla 2* se presentan las complicaciones más frecuentes identificadas en la muestra (*gráfico 8*). Se encuentran presentes en más de la mitad de la muestra las anomalías craneofaciales, problemas de alimentación, musculoesqueléticos y neurológicos. La mayoría de los encuestados (70,58%) detectaron los primeros síntomas de alarma antes de los 6 meses de vida y únicamente el 11,76% después del año.

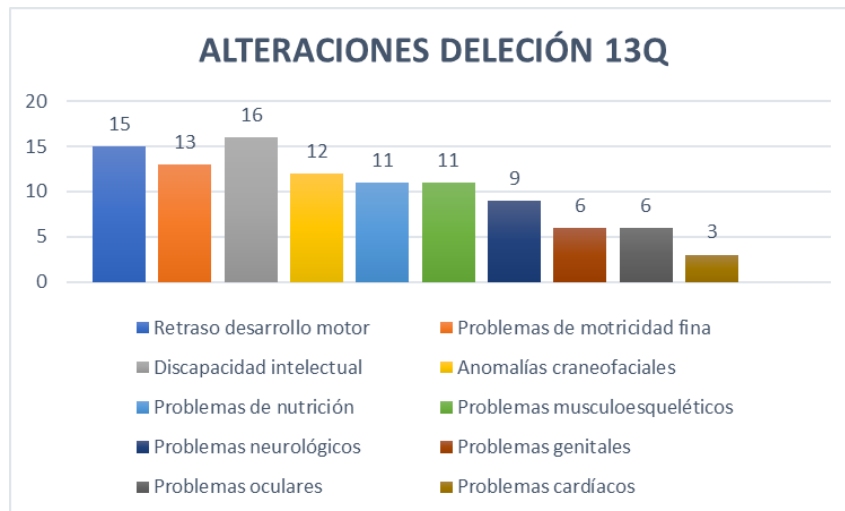


Gráfico 8. Clasificación de las alteraciones principales presentes en la muestra (n=17).

HITOS DEL DESARROLLO:

En el 82,35% de los partos no hubo ninguna complicación y todos los participantes presentaron un peso al nacer entre los valores normativos. En la *tabla 3* se presentan las alteraciones más frecuentes presentes al nacimiento, destacando la hipotonía y los problemas en la succión. En la asociación entre la edad de diagnóstico y la adquisición de hitos del desarrollo motor, se observa que los pacientes con problemas musculoesqueléticos obtienen una edad de diagnóstico más temprana y además presentan retraso en los hitos del desarrollo motor. El 41,17% del total empezó a comer sólidos

entre los primeros 9-12 meses, el 17,64% a los 2-4 años y otros 17,64% se alimentan por sonda o botón de gastrostomía.

Por otro lado, el 88,23% presenta dificultades en diferentes hitos del desarrollo normal. En la *tabla 4* se presentan las edades de adquisición de hitos del desarrollo motor importantes (*gráfico 9*). La mayoría de la muestra presenta un retraso en el desarrollo de la sedestación sin apoyo y del control cefálico, un hito importante para el desarrollo visual, cognitivo, de la función manual e incluso del lenguaje. Por otro lado, más de la mitad de la muestra desarrolla la marcha autónoma por encima de los 2 años. Del total de pacientes que consiguen la marcha autónoma, el 53,33% consigue saltar y correr y el 25% andar en bici.

El 76,47% de los participantes presenta limitaciones en la motricidad fina. De estos, el 15,38% por alguna malformación ósea en sus manos, el 53,84% por dificultades de coordinación manual y el 61,53% por discapacidad cognitiva.

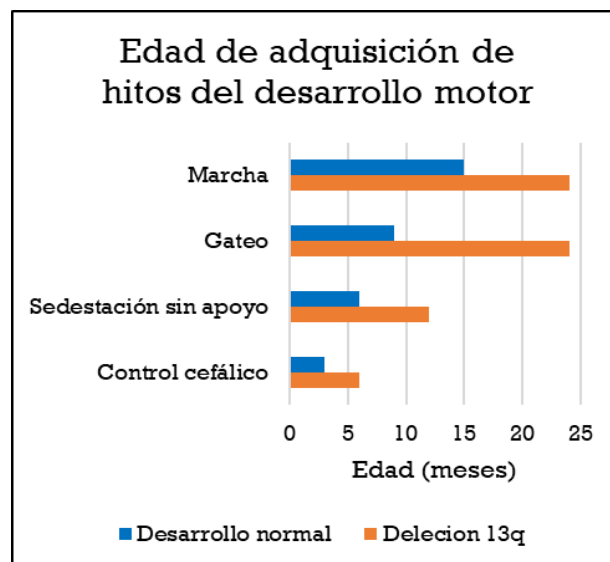


Gráfico 9. Comparativa entre la edad de adquisición (meses) de hitos motores de los participantes de la muestra (n=17) y los valores de desarrollo normativo.

ASPECTO COGNITIVO Y FUNCIONES EJECUTIVAS:

Un aspecto muy significativo del síndrome es la afectación cognitiva. El 94,11% de los afectados presenta discapacidad intelectual clasificada en diferentes grados (*tabla 5*).

Por lo tanto, la comunicación y las actividades funcionales se ven afectadas de manera proporcional (*tabla 5*). Del total, únicamente el 52,94% presenta comunicación verbal y un porcentaje significativo (23,52%) tiene diagnóstico de Trastorno del Espectro Autista. El resto de los participantes se comunica a través de gestos, lengua de signos o bimodal (41,17%), de forma verbal con apoyo pictográfico (11,76%) o a través de un tablero de comunicación (11,76%).

Respecto a las funciones ejecutivas, excluyendo del análisis de los participantes con edad menor a la requerida (n=16), todos los participantes necesitan ayuda en alguna función, y más de la mitad de la muestra es incapaz de realizar alguna función incluso con ayuda (*gráfico 10*).

Las actividades analizadas afectan a su día a día de manera severa (43,75%), moderada (31,25%) o leve (23,52%).

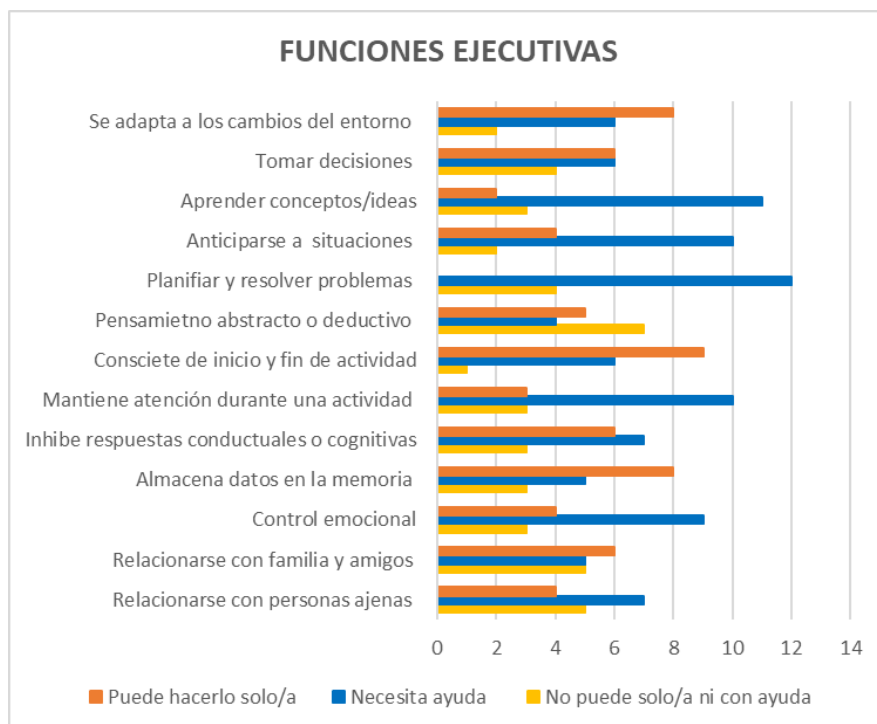


Gráfico 10. Clasificación de la muestra según el desempeño en funciones ejecutivas. En este análisis se incluyen a los participantes que tienen la edad necesaria para llevar a cabo las funciones analizadas (n=16).

ACTIVIDAD FÍSICA Y ACTIVIDADES BÁSICAS DE LA VIDA DIARIA:

El 64,70% de la muestra realiza actividad física, destacando caminar (94,11%), gimnasia (29,41%), natación (29,41%), hípica (23,52%) y baile (11,76%).

En la *tabla 6* se presenta el desempeño de ciertas actividades básicas de la vida diaria.

ACCESO A LA REHABILITACIÓN:

El 94,11% de la muestra ha acudido o acude a rehabilitación. En el *gráfico 11* se presentan los diferentes recursos de rehabilitación demandados por los participantes. La fisioterapia destaca como la opción terapéutica más recurrida, seguida de la terapia ocupacional (*gráfico 11*). Del total, el 11,76% ha necesitado cirugía por problemas

musculoesqueléticos y el 17,64% inmovilización (férulas u otros). No se aprecian diferencias geográficas respecto al acceso a recursos de rehabilitación.

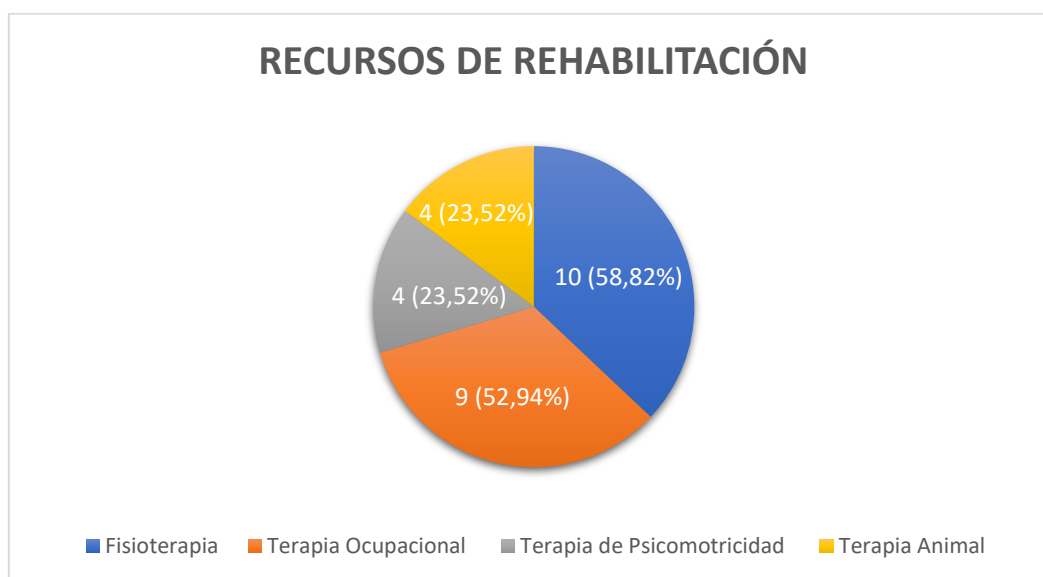


Gráfico 11. Recursos de rehabilitación utilizados por los participantes (n=17).

DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes descritos en la muestra en relación con el fenotipo-genotipo, no difieren de la información recogida en la literatura.⁸⁻¹⁸ A través de la encuesta se observa una correlación entre el grado de afectación clínica (gravedad de las anomalías craneofaciales y óseas y afectación general) con la edad de diagnóstico, siendo diagnosticados antes del primer año de vida las personas con mayor afectación.

En la información recogida, se observan características similares en cuanto a gravedad de síntomas y región afectada descritos en la clasificación de *Lance El et al.*, presentada en la introducción (tabla 1). Como diferencia a esta clasificación, se ha añadido un cuarto grupo para abarcar dos variantes diferentes de la delección 13q. En la delección de la región proximal (grupo 1) la sintomatología es la más leve y la discapacidad intelectual de afectación variable. En la región media (grupo 2) la sintomatología es la más severa. El

grupo 3, con delección en la región distal, presenta una clínica moderada y una discapacidad intelectual grave. El grupo 4 representa dos variantes: una comienza desde 13q21-qter (final) presentando afectaciones severas y discapacidad intelectual severa; la otra afecta a la región distal en mosaico presentando afectación moderada.

Comparando los resultados obtenidos a través de la encuesta con la literatura actual, la mayoría de los datos respalda la evidencia, aunque se han encontrado algunas diferencias interesantes. En diversos estudios se describe una asociación entre la región 13q14 y la aparición de retinoblastoma, causada por inactivación bialélica del gen RB1²¹⁻²⁶. En la muestra, una paciente con delección 13q13-21.33 presenta retinoblastoma unilateral derecho, coincidiendo con la literatura. Sin embargo, otro paciente con delección 13q21-qter presenta la misma afectación y preserva el mencionado gen. Por otro lado, varios estudios señalan que la región q33.1-34 contiene genes clave para el desarrollo cardíaco^{8,19,20}. El 5,88% de la muestra con afectación en la región 13q33-34 ha desarrollado defectos cardíacos congénitos (CHD) o afectación cardíaca coincidiendo con la literatura. Mientras que otro 5,88% de la muestra con delección 13q32 difiere de ella.

Chromosome Disorder Outreach Inc. entre otros autores, señalan que deleciones en el 13q32 generan defectos neurológicos, sistémicos, grandes malformaciones y discapacidad intelectual severa, mientras que la región 13q33-34 no produce graves malformaciones y se relaciona con discapacidad intelectual severa^{7,9,11,12,17}. En nuestra muestra, los pacientes con 13q32-33 tienen afectación neurológica, sistémica y grandes malformaciones.

El 22,22% de la muestra presenta hidrocefalia y delección en las regiones 13q13 o 13q14. Son varios los estudios que sugieren la relación de estas regiones con numerosos genes que intervienen en el neurodesarrollo como el NBEA.^{26,33}

Un punto importante es la malrotación intestinal y enfermedad de Hirschsprung que se asocia a grandes deleciones del cromosoma 13, incluyendo el gen EDNRB. Además, la intolerancia alimentaria en el síndrome de deleción parcial 13q es común debido al reflujo gastroesofágico y la dismotilidad intestinal y malrotación del intestino delgado entre otras que padecen el 64,70% de los participantes.³⁴⁻³⁹

El 88,23% de la muestra presenta dificultades en el desarrollo motor y el 64,70% problemas musculoesqueléticos, concordando con el significativo porcentaje de pacientes que hace o ha hecho uso de la fisioterapia como método de rehabilitación (58,82%). No se han encontrado diferencias entre países respecto al uso de esta terapia, siendo en todos ellos la terapia más demandada.

En cuanto a las limitaciones del estudio, destacan principalmente la escasa literatura en relación con la patología de estudio y el reducido tamaño muestral. En la actualidad están reportadas en la literatura internacional aproximadamente 140 personas con diagnóstico de esta enfermedad genética rara.¹ La baja prevalencia ha sido un gran sesgo para reclutar participantes y conseguir un tamaño muestral significativo.

Otros sesgos se encuentran en el cuestionario, Por un lado, por la elaboración propia del mismo, en lugar de emplear un cuestionario estandarizado. Durante la búsqueda en la literatura, no se encontró ningún cuestionario validado que abarcara todas las variables analizadas en el presente estudio en relación con el síndrome, ni tampoco estudios que describiesen con exactitud las características de su desarrollo. La encuesta original se elaboró en castellano y, posteriormente, fue traducida al inglés y francés por el propio investigador principal, por lo que existe la posibilidad de sesgo con relación al idioma. Por otro lado, las respuestas por parte del entrevistado conllevan cierta subjetividad. Algunos ítems sobre el desarrollo pueden ser difíciles de recordar según la edad del

afectado. Por esta razón, si en alguna pregunta no se ha obtenido el 100% de las respuestas, se ha descartado del análisis.

En el presente trabajo se ha elaborado un pequeño documento informativo con la información más importante acerca del síndrome, recogida a través de la encuesta. Sin embargo, destaca la falta de información específica acerca de las opciones terapéuticas, debido a la falta de ensayos clínicos sobre el síndrome. Por tanto, para mejorar la calidad científica y promover la realización de una guía de práctica clínica con repercusión, en futuras investigaciones sería interesante realizar ensayos clínicos con un tamaño muestral significativo, centrados en el desarrollo motor y las intervenciones terapéuticas.

CONCLUSIONES

Según el presente estudio, el síndrome de delección 13q se puede clasificar en cuatro grupos: afectación proximal, media, distal y variantes menos comunes. En la muestra, casi la mitad de las deleciones son proximales o distales. Los fenotipos más severos corresponden a las variantes menos comunes y a la región media, siendo la más leve la proximal. Se conocen las alteraciones más frecuentes en el síndrome y en cada uno de los grupos mencionados, siendo muy frecuente la discapacidad intelectual y, por ende, afectación en la comunicación y actividades funcionales.

Gran parte de los encuestados necesita ayuda para realizar actividades básicas de la vida diaria, siendo frecuente la afectación de motricidad gruesa. La mayoría de los pacientes hace uso de rehabilitación desde edades muy tempranas, sin embargo, los profesionales implicados en el manejo clínico de pacientes con este síndrome se pueden encontrar con la dificultad de la escasez de bibliografía disponible al respecto. En concreto, en el área de fisioterapia no existen pautas específicas para las características físicas y del desarrollo

de la patología. Esta situación se mejoraría con la realización de ensayos clínicos, permitiendo conocer los programas terapéuticos que más benefician a estos pacientes.

ANEXOS

Tabla 1. Clasificación de los tipos de afectación del 13q y sus manifestaciones clínicas predominantes.

Tipo de afectación cromosoma 13	Gravedad síntomas	Manifestaciones clínicas predominantes
Grupo 1: región proximal (incluye q32).	Leve	- Retraso del crecimiento. - Anomalías físicas. - Discapacidad intelectual de afectación variable.
Grupo 2: región media 13q32	Grave	- Retraso del crecimiento. - Anomalías y malformaciones en manos y pies. - Discapacidad intelectual severa. - Malformaciones cerebrales. - Anomalías oculares.
Grupo 3: región distal 13q33-34	Moderado	- Discapacidad intelectual grave. - Anomalías craneofaciales. - Ausencia de importantes malformaciones.

Tabla 2. Resumen de las complicaciones más frecuentes en la muestra (n=17).

COMPLICACIÓN MÉDICA	TIPO DE ALTERACIÓN
Anomalías craneofaciales (70,58%)	Microcefalia (33,33%)
	Puente nasal ancho (33,33%)
	Orejas grandes de implantación baja (25%)
	Micrognatia, cuello corto y pterigium colli, pliegues epicantus (ojo mongoloide) y malformaciones dentales (16,66%)
	Frente prominente, trigonocefalea, parálisis de la lengua y asimetría facial (8,33%)
Problemas alimentación (64,70%)	Rechazo de texturas y sabores de alimentos (36,36%)
	Bajo tono muscular de labios, lengua o mandíbula (27,27%)
	Impulsividad para comer (27,27%)
	Babeo (27,27%)
	Reflujo gastroesofágico (18,18%)
	Problemas de fuerza en los músculos de la masticación; Dificultad en la coordinación mano-boca (18,18%)
	Dificultad para masticar con la boca cerrada; Escape de alimentos de la boca; Dificultad en la coordinación de los movimientos de la boca (9,09%)
	Regurgitaciones; Comer sin control y disfunción en movimientos peristálticos del esófago e intestinos (9,09%)

Problemas Musculoesqueléticos (64,70%)	Escoliosis (54,55%)
	Clinodactilia (18,18%)
	Problemas de cadera (dislocación entre otras); Retracción muscular y contracturas (18,18%).
Problemas neurológicos (52,94%)	Espasticidad (44,44%)
	Epilepsia (33,33%)
	Hipotonía (33,33%)
	Hidrocefalia (22,22%)
	Subdesarrollo vermis cerebeloso y encefalocele (11,11%)
Alteraciones genitales (35,29%)	Micropene (57,15%)
	Criptorquidia (28,57%)
	Hipospadias (14,28%).
Alteraciones oculares (35,29%)	Retinoblastoma unilateral y ceguera (33,33%)
	Glaucoma (16,66%)
	Anomalía ocular de Peters (16,66%)
Alteraciones Cardiacas (17,64%)	Defectos cardiacos congénitos (33,34%)
	Malformación de la válvula tricúspide (33,34%)
	Dilatación aortica (33,34%)

Tabla 3. Complicaciones más frecuentes presentes al nacimiento en la muestra (n=17).

ALTERACIONES PRESENTES AL NACIMIENTO
Hipotonía (58,82%)
Problemas en la succión (tetina) (47,05%)
Problemas al tragar (29,41%)
Regurgitaciones, estreñimiento e irritabilidad en relación con las comidas (23,5%)

Tabla 4. Edad de adquisición de hitos motores en la muestra. “m”: meses. En negrita se destacan las edades de adquisición tardías respecto al desarrollo normal.

Hito del desarrollo	≤6 meses	>6 meses	Entre 1-2 años	≥2 años	Nunca	No recuerda
Control cefálico (3m) (n=17)	35,29%	47,05%	-	-	-	17,64%
Sedestación sin apoyo (6m) (n=17)	-	35,29%	41,17%	17,64%	-	5,88%
Gateo (8-9m) (n=17)	-	11,76%	23,52%	29,41%	23,52%	11,76%
Marcha autónoma (9-18m) (n=16)	-	-	43,75%	56,25%	6,25%	-

Tabla 5. Resumen de las alteraciones cognitivas más frecuentes en la muestra (n=17).

ALTERACIONES COGNITIVAS		
Discapacidad intelectual	Leve	37,5%
	Moderada	37,5%
	Severa	25%
Alteraciones de la comunicación y el lenguaje	Problemas en expresión	43,75%
	Dificultad en expresión y comprensión	37,5%
	Problemas en comprensión	12,5%
	Sin dificultad en lenguaje	12,5%
	Trastorno del espectro autista	23,52%
Funciones cognitivas	Ayuda para planificar y resolver problemas, establecer objetivo, generar secuencias de acciones y elegir la más adecuada.	70,58%
	Ayuda para anticiparse a situaciones (consecuencias de acto) y mantener atención durante una tarea.	58,82%
	Ayuda para controlar emociones según lugar y situación donde se encuentre.	52,94%
	No pueden realizar alguna de las funciones ejecutivas solos ni con ayuda.	29,41%

Tabla 6. Resumen de las ayudas necesarias para realizar actividades básicas de la vida diaria. La muestra analizada está formada por los participantes que por edad han adquirido las capacidades requeridas (n=16).

Actividades básicas de la vida diaria	Puede hacerlo sin ayuda	Puede hacerlo con ayuda (apoyo parcial*)	No puede hacerlo (apoyo completo**)
Comer con cubiertos	31,25%	50%	18,75%
Caminar	70,58%	17,64%	11,76%
Hablar	18,75%	50%	25%
Leer	18,75%	43,75%	37,5%
Escribir	18,75%	43,75%	37,5%
Vestirse/desvestirse	43,75%	37,5%	18,75%
Ducharse	31,25%	31,25%	37,5%

Anexo 1. Encuesta de elaboración propia sobre el Síndrome de delección del cromosoma 13q.

El cuestionario presentado a continuación ha sido elaborado específicamente para el estudio. Disponible en:

- Castellano: [ENCUESTA DELECIÓN CROMOSOMA 13Q - Formularios de Google](#)
- Inglés: [CHROMOSOME 13Q DELETION SURVEY - Formularios de Google](#)
- Frances: [ENQUÊTE SUR LA SUPPRESSION DU CHROMOSOME 13Q - Formularios de Google](#)

CUESTIONARIO:

OBJETIVO DEL CUESTIONARIO:

Este cuestionario se ha elaborado con el objetivo de realizar un trabajo de fin de grado de fisioterapia sobre el desarrollo psicomotor del síndrome de delección del cromosoma 13q. Los datos que se recojan a partir de la encuesta serán confidenciales y utilizados específicamente con un fin investigador, previa autorización del interesado y/o su familia.

¿CÓMO CONTESTAR EL CUESTIONARIO?

El procedimiento recomendado para realizar el cuestionario es el siguiente:

Es recomendable que lo complete entero en el mismo momento, no lo deje para más tarde.

Cuanto más preguntas se contesten, más información se recogerá para el estudio, por lo que les rogamos el máximo número de respuestas posible. Deberá responder a las preguntas que sepa con certeza, si tiene duda no responda.

La persona que responda el cuestionario deberá de ser madre/padre del afectado o la persona encargada de su cuidado.

La encuesta tiene 5 secciones, les rogamos que lean atentamente cada una de ellas.

No tardará más de un minuto por pregunta. El tiempo total estimado para la realización de la encuesta es de 20 minutos aproximadamente.

Les agradecemos de antemano su participación.

CONTACTO

Ante cualquier duda o sugerencia, por favor contacte con el responsable del trabajo:

isarasqueta@campus.eug.es

Coodinadora y supervisora de la investigación: Elisa González-Lamuño.

Estudiante e investigador principal: Iñigo Sarasqueta Soret.

Con el permiso de la Escuela Universitaria Gimbernata Cantabria.

DATOS INFORMATIVOS ACERCA DEL ENCUESTADO:

Datos de la persona que responde el cuestionario.

Señale el vínculo con la persona con Síndrome deleción del cromosoma 13q:

- ☐ MADRE
- ☐ PADRE
- ☐ OTRO: ____

País de origen: ____

Número total de hijos: ____

¿Qué lugar ocupa el hijo/a con el defecto en cromosoma 13 con respecto a sus hermanos/as?:

¿Antes del nacimiento de su hijo/a conocía usted el síndrome?

- ☐ Sí
- ☐ No

Después del diagnóstico de su hijo/a, ¿acudió a alguna asociación/fundación relacionada con este síndrome?

- ☐ Sí
- ☐ No

Si la anterior pregunta es afirmativa, ¿a qué entidad acudió? ____

¿En dicha entidad le aportaron información útil y relevante acerca del síndrome?

- ☐ Sí
- ☐ No
- ☐ No lo sé

¿Cree que la información útil que dispone acerca del síndrome es completa?

- ☐ Sí
- ☐ No
- ☐ No lo sé

¿Le ha resultado sencillo encontrar información sobre este síndrome?

- ☐ Sí
- ☐ No
- ☐ No lo sé

¿Dónde ha recabado la mayor parte de la información acerca del síndrome? _____

DATOS INFORMATIVOS ACERCA DE LA PERSONA CON SD 13Q:

A continuación, las preguntas van dirigidas a recabar información acerca de la persona con síndrome de delección del cromosoma 13q.

- Edad:
- Género:
 - o Hombre
 - o Mujer
- Altura (m):
- Peso actual (kg):
- Antecedentes clínicos familiares relevantes (enfermedad genética, patología autoinmune, etc...)

_____.

¿A qué edad empezaron las primeras sospechas de que algo no iba bien?

- o Antes del nacimiento
- o 0-6 meses
- o 6 a 1 año
- o >1 año
- o No lo sé

Si en la anterior pregunta respondió “>1 año”, por favor especifique la edad: _____

¿A qué edad recibieron el diagnóstico definitivo del síndrome?

- o Antes del nacimiento
- o 0-6 meses
- o 6 a 1 año
- o > 1 año

Si en la anterior pregunta respondió “>1 año”, por favor especifique la edad: _____

Según el diagnóstico (delección del cromosoma 13), ¿qué regiones del cromosoma 13 se encuentran afectadas? _____

Si presentó complicaciones médicas al nacer, marque todas las que correspondan (puede ser más de una respuesta):

- o Malformaciones faciales
- o Malformaciones genitales
- o Malformaciones oculares
- o Malformaciones óseas
- o Otras complicaciones
- o No presentó complicaciones conocidas al nacer
- o No lo sé

Si en la pregunta anterior usted ha marcado “otras complicaciones”, especifique cuál/es fueron:

Si presenta alguna complicación médica desde el momento del diagnóstico o posteriormente, marque todas las que correspondan (puede ser más de una respuesta):

- ☐ Malformaciones faciales
- ☐ Malformaciones genitales
- ☐ Malformaciones oculares
- ☐ Malformaciones óseas
- ☐ Otras complicaciones
- ☐ No presenta ninguna complicación por el momento

Si en la pregunta anterior usted ha marcado “otras complicaciones”, especifique cuál/es fueron:

SÍNTOMAS CLÍNICOS

En los siguientes apartados las preguntas se centran en los síntomas clínicos característicos del síndrome de delección 13q.

ALTERACIONES OCULARES:

¿Padece o ha padecido algún problema ocular?

- ☐ Retinoblastoma
- ☐ Cataratas
- ☐ Ceguera
- ☐ Leucocoria (Mancha blanca en la pupila)
- ☐ Glaucoma
- ☐ Coloboma (orificio, fisura, hendidura del iris)
- ☐ Macroftalmia
- ☐ Ptosis palpebral (descenso del párpado)
- ☐ Coloboma iridiano o retiniano
- ☐ Catarata
- ☐ No

Si la respuesta anterior fue retinoblastoma, especifique el tipo:

- ☐ Retinoblastoma bilateral
- ☐ Retinoblastoma unilateral en ojo derecho
- ☐ Retinoblastoma unilateral en ojo izquierdo.
- ☐ Otra

Si usted ha marcado la opción “otra”, especifique cuál: _____.

¿Presenta otro tipo de problema ocular?

ANOMALÍAS CRANEOFACIALES:

¿Padece alguna de las siguientes malformaciones faciales? (Puede marcar más de una opción)

- ☐ Trigonocefalia (fusión prematura del hueso frontal de la frente)
- ☐ Microcefalea (circunferencia de la cabeza más pequeña de lo normal)
- ☐ Asimetría facial
- ☐ Frente prominente
- ☐ Hipertelorismo (aumento de la distancia entre ojos)
- ☐ Pliegues epicantus (ojo mongoloide)
- ☐ Orejas grandes y de implantación baja

- ☐ Bóveda palatina aplanada y mentón pequeño
- ☐ Puente nasal ancho y plano
- ☐ Micrognatia
- ☐ Dientes frontales (incisivos) sobresalen
- ☐ Cuello corto con pterigium colli (pliegue epidérmico)
- ☐ Ninguna de estas.
- ☐ No presenta malformaciones faciales.

Si padece alguna malformación facial diferente a las anteriores especifique cuál es: _____.

MALFORMACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS:

¿Presenta alguna de las siguientes malformaciones óseas?

- ☐ Pulgares subdesarrollados (hipoplásicos)
- ☐ Clinodactilia (quintos dedos anormalmente doblados)
- ☐ Sindactilia (fusión de dedos)
- ☐ Escoliosis
- ☐ Genu-recurvatum (hiperextensión de rodilla)
- ☐ Dislocación de cadera
- ☐ Ninguna
- ☐ Otra

Si en la pregunta anterior marcaste la opción otra, especifique cuál es: _____

¿Ha tenido o tiene problemas musculoesqueléticos?

- ☐ Sí
- ☐ No

Si es así, especifique cuál/es:

- ☐ Tendinitis
- ☐ Retracción muscular
- ☐ Contracturas
- ☐ Esguinces
- ☐ Escoliosis
- ☐ Alteraciones en rodilla
- ☐ Alteraciones en tobillo
- ☐ Alteraciones en cadera
- ☐ Alteraciones en el hombro
- ☐ Otros

Si la respuesta anterior es “otros”, especifique los problemas musculoesqueléticos: ____

Si lo recuerda, indique el momento de aparición de los problemas musculoesqueléticos:

- ☐ Antes de caminar
- ☐ Después de caminar
- ☐ Durante la adolescencia
- ☐ Durante la práctica de una actividad de la vida diaria
- ☐ Durante el ejercicio físico
- ☐ No lo sé

¿Qué medidas se llevaron a cabo para el tratamiento de los problemas musculoesqueléticos?
Marque todas las repuestas que considere:

- ☐ Rehabilitación
- ☐ Cirugía
- ☐ Inmovilización (férulas, vendajes, etc.)
- ☐ No se consideró ninguna medida
- ☐ Otras

Si en la respuesta anterior ha marcado “otras”, especifique qué medidas se llevaron a cabo:

¿Recibe o ha recibido alguna terapia de rehabilitación para mejorar la movilidad y actividad física?

- ☐ Sí
- ☐ No

Si la respuesta ha sido afirmativa, ¿qué tipo de terapia ha recibido?

- ☐ Fisioterapia
- ☐ Terapia ocupacional
- ☐ Terapia de psicomotricidad
- ☐ Terapia con animales
- ☐ Otras

Si la respuesta anterior es “otras”, especifique qué terapias ha recibido: _____

¿Desde qué edad empezó a realizar terapia? _____

Describa brevemente cuales considera que han sido los problemas motores más relevantes de su hijo/a y su medida de tratamiento más útil/eficaz: _____

MALFORMACIONES GENITALES:

¿Presenta alguna de las siguientes malformaciones genital?

- ☐ Micropene
- ☐ Criptorquidia (descenso incompleto genital)
- ☐ Ninguna
- ☐ Otra

Si su respuesta fue “otra”, especifique cuál es la malformación genital que presenta su hijo/hija: _____.

AFECTACION NEUROLÓGICA:

¿Presenta alguna afectación neurológica?

- ☐ Arrinencefalia (anomalía cerebral)
- ☐ Hipoplasia cerebelosa
- ☐ Holoprosencefalia (anormalidad en el desarrollo del cerebro consecuente malformaciones faciales)
- ☐ Hidrocefalia
- ☐ Agenesia del cuerpo calloso
- ☐ Atrofia periventricular
- ☐ Defectos del tubo neural

- ☐ Hidrocefalia
- ☐ Craneosinostosis (osificación prematura de suturas craneales)
- ☐ Otra

Si a marcado la casilla “otra”, especifique que afectación neurológica tiene: _____.

¿Presenta algún signo/síntoma neurológico?

- ☐ Espasticidad (tono elevado)
- ☐ Epilepsia
- ☐ Síndrome de Dandy-Walker
- ☐ Otra

Si a marcado la casilla “otra”, especifique que signo/síntoma neurológico tiene: _____.

AFECTACIÓN CARDIACA:

¿Presenta alguna afectación cardiaca?

- ☐ Defectos cardiacos congénitos
- ☐ Problemas de la arteria pulmonar
- ☐ Estrechamiento de la válvula aortica
- ☐ Arritmias
- ☐ Otra

Si la respuesta anterior fue “otra”, especifique cuál: _____.

ACERCA DEL DESARROLLO:

En este apartado le preguntaremos sobre el desarrollo de la persona con el síndrome 13q. Por favor, responda únicamente aquellos aspectos que pueda identificar con certeza.

EMBARAZO Y PARTO:

¿Hubo complicaciones durante el embarazo?

- ☐ Sí
- ☐ No

Si la anterior respuesta es afirmativa, especifique las complicaciones: ____

¿Hubo complicaciones durante el parto?

- ☐ Sí
- ☐ No

Si la anterior respuesta es afirmativa, especifique las complicaciones: ____

Si lo recuerda, ¿cuál fue el Apgar del niño/a al nacer? ____

¿Cuál fue el peso del niño/a al nacer? ____

Al nacer, ¿se observaron problemas en la succión?

- ☐ Sí
- ☐ No

Al nacer, ¿presentó alguna alteración en el tono muscular corporal?

- ☐ Tono aumentado (hipertonía, rigidez)
- ☐ Tono disminuido (hipotonía, flacidez)
- ☐ Tono muscular normal
- ☐ No lo sé

En cuanto a la alimentación al nacer, ¿presentaba las siguientes dificultades?

- ☐ Problemas en la succión (tetina)
- ☐ Problemas al tragar
- ☐ Vómito al forzarle la ingesta
- ☐ Regurgitaciones
- ☐ Estreñimiento
- ☐ Irritabilidad en relación con las comidas

PRIMEROS MESES:

¿Cuándo empezaron las primeras preocupaciones acerca de su desarrollo?

- ☐ Antes de nacer
- ☐ 0-6 meses
- ☐ 6 meses a 1 año
- ☐ > 1 año

Si la anterior repuesta fue “> 1 año”, especifique la edad: _____

¿Cuál fue el signo/síntoma principal por el que se dieron cuenta que algo fallaba?

¿A qué edad empezó su hijo/a a mostrar interés por el entorno?

- ☐ Antes de los 4 meses
- ☐ A partir del 5 mes
- ☐ Alrededor de 1 año
- ☐ A los 2 años
- ☐ Tiene un trastorno de la comunicación
- ☐ Tiene discapacidad intelectual grave
- ☐ No lo sé

Respecto a la alimentación, ¿a qué edad comenzó con alimentación sólida?

- ☐ Todavía no se ha introducido alimentación sólida.
- ☐ Entre los 4-6 meses.
- ☐ Entre los 9-12 meses.
- ☐ Alrededor de 1 año.
- ☐ Entre los 2-4 años.
- ☐ A partir de los 4 años.
- ☐ Realiza nutrición por sonda o botón de gastrostomía.
- ☐ Realiza nutrición parenteral (vía intravenosa).

Si su hijo/a tiene alguna dificultad a la hora de comer, ¿qué es lo que le condiciona? Puede marcar todas las casillas que necesite:

- ☐ No suele presentar apetito.
- ☐ Presenta impulsividad a la hora de comer.

- ☐ No le gustan las texturas de algunos alimentos.
- ☐ No le gustan los sabores de algunos alimentos.
- ☐ No tiene suficiente fuerza en los músculos de masticación.
- ☐ Su lengua tiene poco tono.
- ☐ Presenta babeo.
- ☐ Mastica con la boca abierta porque no es capaz de mantenerla cerrada
- ☐ Se le escapan alimentos de la boca.
- ☐ Tiene dificultad en la coordinación de los movimientos de la boca.
- ☐ Tienen dificultad en la coordinación mano-boca (llevarse alimento a la boca).
- ☐ Tiene dificultad en el manejo de los cubiertos.
- ☐ Presenta ardor o reflujo de estómago después de las comidas.
- ☐ Presenta vómitos durante las ingestas.
- ☐ Presenta regurgitaciones durante las comidas.
- ☐ No lo sé.
- ☐ Ninguna de las anteriores.
- ☐ Otras.

Si su respuesta anterior fue “otras”, por favor indique cuáles: _____

Si lo recuerda, ¿a qué edad consiguió levantar la cabeza estando tumbado boca abajo?

- ☐ Todavía no lo ha conseguido
- ☐ 3 meses o menos
- ☐ 4 meses
- ☐ 5 meses
- ☐ 6 meses
- ☐ 7 meses
- ☐ 8 meses
- ☐ >9 meses
- ☐ No lo sé

¿A qué edad empezó a sentarse sin apoyo?

- ☐ Todavía no lo ha conseguido
- ☐ 6-9 meses
- ☐ 9-12 meses
- ☐ 12-18 meses (entre 1 – 1 año y medio)
- ☐ 18-24 meses (entre 1 y medio - 2 años)
- ☐ 24 meses (2 años)
- ☐ > 24 meses
- ☐ No lo sé

¿A qué edad comenzó a gatear?

- ☐ Todavía no lo ha conseguido
- ☐ Nunca ha gateado
- ☐ 9 meses o menos
- ☐ 9-12 meses
- ☐ 12-18 meses (entre 1 – 1 año y medio)
- ☐ 18-24 meses (entre 1 y medio – 2 años)
- ☐ 24 meses (2 años)
- ☐ >24 meses
- ☐ No lo sé

- ☐ Nunca ha gateado

¿A qué edad empezó a ponerse de pie por sí solo/a?

- ☐ Todavía no lo ha conseguido
- ☐ 9-10 meses
- ☐ 10-12 meses
- ☐ 12-18 meses (entre 1 – 1 año y medio)
- ☐ 18-24 meses (entre 1 y medio – 2 años)
- ☐ 24 meses (2 años)
- ☐ >24 meses
- ☐ No lo sé

¿A qué edad empezó a andar?

- ☐ Todavía no lo ha conseguido
- ☐ No es capaz de caminar incluso con ayuda
- ☐ 12 meses
- ☐ 12-18 meses (entre 1 – 1 año y medio)
- ☐ 18-24 meses (1 y medio – 2 años)
- ☐ 24 meses (2 años)
- ☐ > 24 meses
- ☐ No lo sé

Si necesita alguna ayuda para caminar (otra persona, muletas, andador, silla de ruedas, etc.), especifique cuál/es: _____

Si es capaz de correr o saltar, ¿a qué edad empezó a hacerlo?

- ☐ Todavía no lo ha conseguido
- ☐ No es capaz de correr o saltar
- ☐ 3 años
- ☐ 4 años
- ☐ 5 años
- ☐ > 5 años
- ☐ No lo sé

Si es capaz de pedalear en bicicleta sin ruedines, ¿a qué edad lo consiguió?

- ☐ Todavía no lo ha conseguido
- ☐ No es capaz de andar en bici sin ruedines
- ☐ 3 años
- ☐ 4 años
- ☐ 5 años
- ☐ > 5 años
- ☐ No lo sé

MOTRICIDAD FINA:

Debido a las malformaciones óseas que suelen presentar los pacientes como clinodactilia o pulgares subdesarrollados, vamos a hacerle algunas preguntas al respecto.

¿Tiene dificultades para utilizar las manos en su día a día?

- ☐ Sí
- ☐ No

Si su respuesta es afirmativa, especifique la razón de la dificultad:

- ☐ Tiene malformaciones en las manos. (Sindactilia, Pulgares subdesarrollados, Clinodactilia)
- ☐ Tiene dificultades de coordinación manual.
- ☐ Tiene discapacidad intelectual.
- ☐ Otra.

Si ha señalado “Otra”, especifique la dificultad: _____

Acerca de la motricidad fina, responda aquello que se adecue a la edad de su hijo/a:

Actividad	Puede hacerlo solo/a	Necesita ayuda	No puede solo/a ni con ayuda
Coger objetos pequeños con las manos			
Atarse los cordones			
Manipular cubiertos para comer			
Abrir el tapón de una botella			
Abrir una bolsa de gusanitos o similar			
Hacer la cama			
Coger un lápiz o bolígrafo de forma correcta			
Utilizar unas tijeras			
Subir y bajar una cremallera			
Abrochar y desabrochar un botón			
Abrochar y desabrochar velcro			
Subir y bajar una prenda inferior (ej.: pantalón)			
Poner y quitar una prenda superior (ej.:camiseta)			

ASPECTOS COGNITIVOS:

Respecto al aspecto cognitivo, especifique si su hijo/a presenta dificultades:

- ☐ No presenta discapacidad intelectual.
- ☐ Discapacidad intelectual leve.
- ☐ Discapacidad intelectual moderada.
- ☐ Discapacidad intelectual severa.

¿Como es la comunicación de su hijo/a?

- ☐ Verbal
- ☐ Verbal con apoyo de un sistema pictográfico de comunicación
- ☐ Con gestos, lengua de signos o bimodal.
- ☐ Sistemas de comunicación por intercambio de imágenes (PECS)
- ☐ Tablero de comunicación (en libro o electrónico)

¿Qué dificultades presenta su hijo/a en el lenguaje?

- ☐ Tanto en la expresión como la comprensión.
- ☐ En la comprensión
- ☐ En la expresión
- ☐ No presenta dificultades en el lenguaje
- ☐ Otras

Si ha marcado la casilla “otras”, especifique cuáles: _____.

En los siguientes supuestos, responda aquello que se adecue a la edad de su hijo/a:

FUNCIONES EJECUTIVAS

Actividad	Puede hacerlo solo/a	Necesita ayuda	No puede solo/a ni con ayuda
Es capaz de tomar decisiones (escoger una opción entre varias).			
Es capaz de aprender nuevos conceptos o ideas.			
Es capaz de anticipar las situaciones (las consecuencias de un acto).			
Es capaz de planificar y resolver problemas: establecer un objetivo, generar secuencias de acciones para conseguirlo y elegir la más adecuada.			
Es capaz de realizar un pensamiento abstracto o deductivo. (Ej.: Llega tarde porque ha perdido el autobús).			
Es consciente del inicio y finalización de una actividad.			
Se adapta a los cambios del entorno (flexibilidad cognitiva).			
Es capaz de mantener la atención durante la realización de una tarea.			
Es capaz de inhibir sus respuestas conductuales o cognitivas (ej.: espera su turno en un juego o una cola, no dice en alto todo lo que piensa).			

Es capaz de almacenar en su memoria de manera temporal datos y procesarlos.			
Es capaz de controlar sus emociones según la situación y lugar donde se encuentre.			
Es capaz de relacionarse con sus pares y personas de su entorno.			
Es capaz de relacionarse con personas ajenas a su entorno.			

Las actividades descritas en las anteriores preguntas afectan en el día a día de la persona con el síndrome 13q:

- ☐ De manera severa
- ☐ De manera leve
- ☐ De manera moderada
- ☐ No afectan en sus actividades de la vida diaria

Si la respuesta es que no afectan en las actividades de la vida diaria, explique porque:

_____.

¿Su hijo/a recibe ayuda para mejorar las dificultades cognitivas anteriormente citadas?

- ☐ Acudió a Atención Temprana (estimulación, logopedia...).
- ☐ Estimulación
- ☐ Logopedia
- ☐ Neuropsicología
- ☐ Psicología
- ☐ No recibe/ha recibido ayuda
- ☐ Otra

Si en la anterior pregunta respondió “Otra”, especifique la ayuda que recibe/ha recibido: _____

¿Su hijo/a ha sido diagnosticado de Trastorno del espectro autista (TEA)?

- ☐ Sí
- ☐ No

Si la respuesta anterior es afirmativa, ¿qué grado de afectación tiene?

- ☐ Leve
- ☐ Moderado
- ☐ Severo

¿Como se comporta en situaciones sociales?

- ☐ Le cuesta abrirse a los demás
- ☐ Observa, pero no interactúa
- ☐ Tiene dificultades para interactuar, pero acaba interactuando con los demás
- ☐ No tiene la capacidad de relacionarse con las personas.
- ☐ No tiene ningún tipo de dificultad

- ☐ Otro

Si tiene usted ha marcado la opción otra, especifique cuál es: _____.

ACTIVIDAD FÍSICA:

¿Realiza alguna actividad física o deporte? Seleccione todas las respuestas correctas (puede haber más de una respuesta):

- ☐ Nunca ha realizado una actividad física
- ☐ Natación
- ☐ Baile
- ☐ Gimnasia
- ☐ Deportes en equipo
- ☐ Hípica
- ☐ Otras

Si en la respuesta anterior ha marcado “otras”, indique el tipo de actividad: _____

¿A qué edad empezó a realizar las actividades físicas o deportivas?

- ☐ < 3 años
- ☐ 3-5 años
- ☐ 5-10 años
- ☐ > 10 años
- ☐ Nunca ha realizado una actividad física

¿A qué edad dejó de realizar las actividades físicas o deportivas?

- ☐ 3-5 años
- ☐ 5-10 años
- ☐ > 10 años
- ☐ Sigue realizando la/s actividad/es en la actualidad
- ☐ Nunca ha realizado una actividad física

ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA:

¿Cuánta dificultad tiene para...?

	Puede hacerlo <u>con</u> ayuda (apoyo parcial*)	Puede hacerlo <u>sin</u> ayuda	No puede hacerlo (apoyo completo**)
Comer con cubiertos			
Caminar			
Hablar			
Leer			
Escribir			
Vestirse/desvestirse			
Ducharse			

**Apoyo parcial: supervisión (estimulación verbal o gestual), físico parcial (colaboración física con la persona en la ejecución parcial o completa de la tarea).*

***Apoyo completo: sustitución máxima (la persona no puede ejecutar por sí mismo la tarea completa de ningún modo).*

¿Qué hace en su tiempo libre?

- ☐ Andar en bici
- ☐ Jugar en el parque
- ☐ Jugar en casa
- ☐ Juegos de mesa
- ☐ Ver la tele
- ☐ Leer
- ☐ Pasear
- ☐ Cantar
- ☐ Bailar

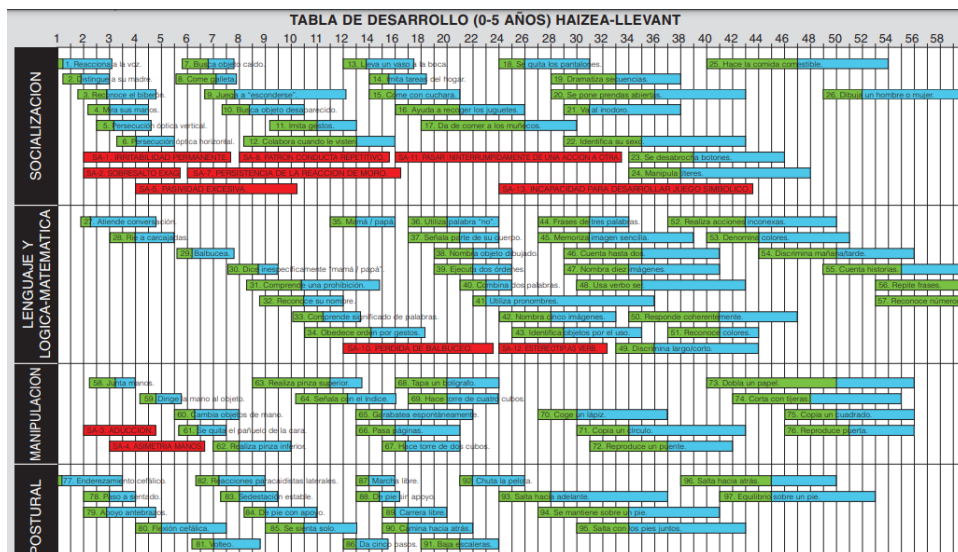
¿Qué tipo de juegos son sus favoritos?

- ☐ Al aire libre
- ☐ En casa
- ☐ Con juguetes
- ☐ Juegos de mesa
- ☐ En compañía
- ☐ Yo solo
- ☐ Otro

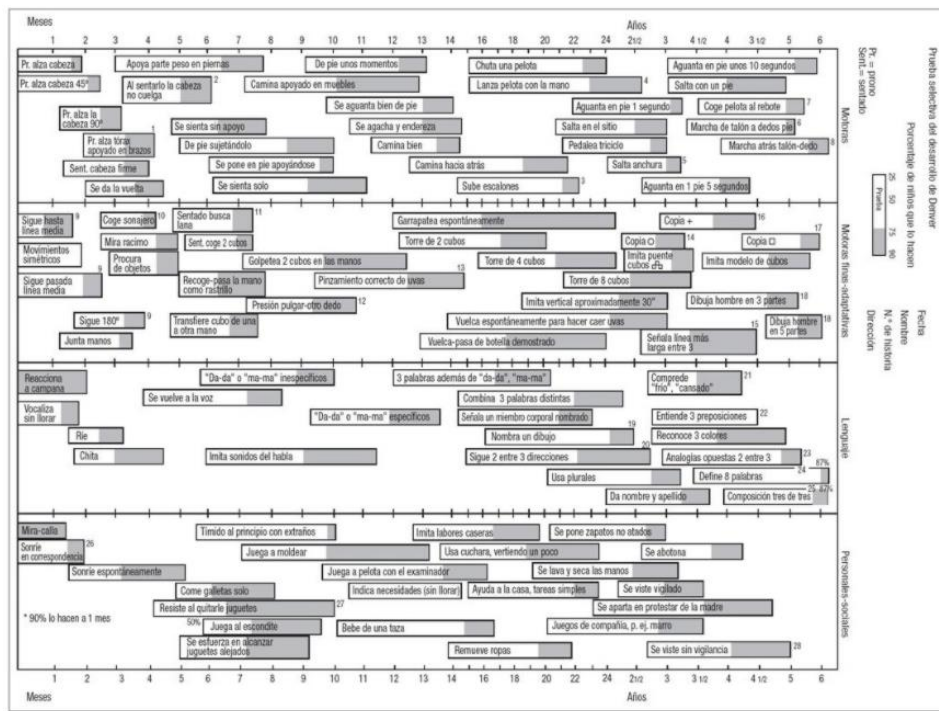
Si la respuesta fue “otro”, especifique cuál: _____.

Anexo 2. Escalas de valoración.

1. Escala Haizea-Llevant



2. Escala Denver



3. Alberta infant motor scale

[illegible]

BIBLIOGRAFÍA

1. Unique RCDSG. Deletions including the end of 13q. Understanding chromosome disorders. 2014. [Citado el 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.rarechromo.org>
2. Unique RCDSG. 13q deletions various. Understanding chromosome disorders. 2006. [Citado el 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.rarechromo.org>
3. Unique RCDSG. 13q deletions including RB1. Understanding chromosome disorders. 2006. [Citado el 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.rarechromo.org>
4. Unique RCDSG. 13q distal interstitial deletions. Understanding chromosome disorders. 2006. [Citado el 17 de febrero de 2022]. Disponible en: <http://www.rarechromo.org>
5. Cuadrado Martín M, Boldova Aguar C, Carrasco Lorente S, Martínez Laborda S, López-Pisón J, Baldellou Vázquez A, et al. Monosomía r (13): a propósito de una nueva observación. *Anales de Pediatría*. 2000;53(6):592–5.
6. Chen C-P, Chen C-Y, Chern S-R, Wu P-S, Chen S-W, Lee C-C, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for r (13), monosomy 13 and idic r (13) by amniocentesis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Jan;59(1):130–4.
7. Chromosome Disorder Outreach Inc. (CDO) Technical genetic content provided by Dr. Iosif Lurie, M.D. Ph.D Medical Geneticist and CDO Medical Consultant/Advisor. Ideogram courtesy of the University of Washington Department of Pathology: ©1994. Chromosome 13. 1994.

8. Wang YP, Wang DJ, Niu ZB, Cui WT. Chromosome 13q deletion syndrome involving 13q31-qter: A case report. *Mol Med Rep.* 2017;15(6):3658-3664. doi:10.3892/mmr.2017.6425.
9. Quélin C, Bendavid C, Dubourg C et al. Twelve new patients with 13q deletion syndrome: Genotype-phenotype analyses in progress. *Eur J Med Genet.* 2009; 52:41–46.
10. Tosca L, Brisset S, Petit FM, Metay C, Latour S, Lautier B, et al. Genotype–phenotype correlation in 13q13.3–q21.3 deletion. *European Journal of Medical Genetics.* 2011 Sep;54(5): e489–94.
11. Ballarati L, Rossi E, Bonati MT et al. 13q Deletion and central nervous system anomalies: further insights from karyotype– phenotype analyses of 14 patients. *J Med Genet.* 2007 January; 44(1): e60.
12. Lance EI, DuPont BR, Holden KR. Expansion of the Deletion 13q Syndrome Phenotype: A Case Report. *Journal of Child Neurology.* 2007 Sep;22(9):1124–7.
13. Bellucco FT, Rodrigues de Oliveira-Júnior H, Santos Guilherme R, Bragagnolo S, Alvarez Perez AB, Ayres Meloni V, et al. Deletion of Chromosome 13 due to Different Rearrangements and Impact on Phenotype. *Molecular Syndromology.* 2019;10(3):139–46.
14. Mitter D, Ullmann R, Muradyan A, Klein-Hitpaß L, Kanber D, Öunap K, et al. Genotype–phenotype correlations in patients with retinoblastoma and interstitial 13q deletions. *European Journal of Human Genetics.* 2011 Apr 20;19(9):947–58
15. Kirchhoff M, Bisgaard A-M, Stoeva R, Dimitrov B, Gillessen-Kaesbach G, Fryns J-P, et al. Phenotype and 244k array-CGH characterization of chromosome 13q

- deletions: An update of the phenotypic map of 13q21.1-qter. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009 Apr 10;149A (5):894–905
16. Walsh LE, Vance GH, Weaver DD. Distal 13q Deletion Syndrome and the VACTERL Association: Case report, literature review, and possible implications. *American Journal of Medical Genetics*. 2001;98(2):137–44
 17. Brown S, Russo J, Chitayat D, Warburton D. The 13q-syndrome: The molecular definition of a critical deletion region in band 13q32. *Am J Hum Genet*. 1995; 57:859–866.
 18. Ferrer A, Calles J, Escalona F, González M, García L, Estrada P, et al. Caso clínico: primer caso reportado de monosomía parcial del brazo largo del cromosoma 13 en Venezuela. *Salud, Arte y Cuidado Enero-Julio 2013; La Revista de Enfermería y Otras Ciencias de la Salud*. 2013 Jul 4;6(1):63–8.
 19. Huang C, Yang Y-F, Yin N, Chen J-L, Wang J, Zhang H, et al. Congenital heart defect and mental retardation in a patient with a 13q33.1-34 deletion. *Gene*. 2012 May;498(2):308–10.
 20. Yang Y-F, Ai Q, Huang C, Chen J-L, Wang J, Xie L, et al. A 1.1Mb deletion in distal 13q deletion syndrome region with congenital heart defect and postaxial polydactyly: Additional support for a CHD locus at distal 13q34 region. *Gene*. 2013 Oct;528(1):51–4.
 21. Michael VO, Ira JD. Retinoblastoma Topical Review Article. *Retinoblastoma*. 2015 Apr 29;1-10.
 22. Dittner-Moormann S, Reschke M, Biewald E, Kuechler A, Klein B, Timmermann B, et al. 13q deletion syndrome resulting from balanced chromosomal rearrangement in

- father: the significance of parental karyotyping. *Molecular Cytogenetics*. 2020 Jul 23;13
23. Roche A, Mora J, Perez M del M, Gean E, Perez B, O'Callaghan M, et al. Axenfeld-Rieger ocular anomaly and retinoblastoma caused by constitutional chromosome 13q deletion. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009 Nov 19;54(3):480–2.
 24. Kearsley J. Retinoblastoma, microphthalmia and the chromosome 13q deletion syndrome. *Australasian Radiology*. 2008 Jun 28;44(4):483–4.
 25. Hadjistilianou T, Mastrangelo D, Mazzotta C, Francesco SD, Capretti C, Lorè C. 13q deletion syndrome associated with retinoblastoma and clinical anophthalmos of the opposite eye. *Medical and Pediatric Oncology*. 2002 Mar 12;38(4):293–4.
 26. Privitera F, Calonaci A, Doddato G, Papa FT, Baldassarri M, Pinto AM, et al. 13q Deletion Syndrome Involving RB1: Characterization of a New Minimal Critical Region for Psychomotor Delay. *Genes*. 2021 Aug 26;12(9):1318
 27. Iferkhass S, Elhalouat N, Boui H, Aziz O, Adil B, Laktaoui A. ScienceDirect Les manifestations ophtalmologiques dans le syndrome de délétion du bras long du chromosome 13: à propos d'un cas. 2019 Apr
 28. Alanay Y, Aktaş D, Utine E, Talim B, Önderoğlu L, Çağlar M, et al. Is Dandy-Walker malformation associated with “distal 13q deletion syndrome”? Findings in a fetus supporting previous observations. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2005;136A (3):265–8.
 29. McCormack WM, Shen JJ, Curry SM, Berend SA, Kashork C, Pinar H, et al. Partial deletions of the long arm of chromosome 13 associated with holoprosencephaly and

- the Dandy-Walker malformation. *American Journal of Medical Genetics*. 2002;112(4):384–9.
30. He X, Shen H, Fu H, Feng C, Liu Z, Jin Y, et al. Reduced anogenital distance, hematuria and left renal hypoplasia in a patient with 13q33.1–34 deletion: case report and literature review. *BMC Pediatrics*. 2020 Jul 2;20.
31. Van Camp G, Van Thienen MN, Handig I, Van Roy B, Rao VS, Milunsky A, et al. Chromosome 13q deletion with Waardenburg syndrome: further evidence for a gene involved in neural crest function on 13q. *Journal of Medical Genetics*. 1995 Jul 1;32(7):531–6.
32. Rath A, Yamakazi M. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos Enfermedades listadas por orden de prevalencia o incidencia decreciente o por número de casos publicados. *Inf Periódicos Orphanet Ser Enfermedades Raras [Internet]*. 2022.
33. Miura M, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kurosawa K, Inoue K, et al. 13q13.3 microdeletion associated with apparently balanced translocation of 46, XX,t(7;13) suggests NBEA involvement. *Brain and Development*. 2020 Sep;42(8):581–6.
34. Lamont MA, Fitchett M, Dennis NR. Interstitial deletion of distal 13q associated with Hirschsprung's disease. *Journal of Medical Genetics*. 1989 Feb 1;26(2):100–4.
35. Tüysüz B, Collin A, Arapoğlu M, Suyugül N. Clinical variability of Waardenburg-Shah syndrome in patients with proximal 13q deletion syndrome including the endothelin-B receptor locus. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2009 Oct;149A (10):2290–5.

36. Chatmethakul T, Phaltas R, Minzes G, Martinez J, Bhat R. A Rare Co-occurrence of Intestinal Malrotation and Hirschsprung's Disease in a Neonate with 13q21.31q33.1 Interstitial Deletion Including the EDNRB Gene. *Journal of Pediatric Genetics*. 2019 Jan 14;08(03):142–6
37. Shanske AL, Ferreira JC, Attiyeh E, Marion RW. Hirschsprung Disease in an Infant with a Contiguous Gene Syndrome of Chromosome 13. *Pediatric Research*. 1999 Apr;45(4, Part 2 of 2):141A141A.
38. Lamont MA, Fitchett M, Dennis NR. Interstitial deletion of distal 13q associated with Hirschsprung's disease. *Journal of Medical Genetics*. 1989 Feb 1;26(2):100–4.
39. Khong TY, Ford WD, Haan EA. Umbilical cord ulceration in association with intestinal atresia in a child with deletion 13q and Hirschsprung's disease. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1994 Nov 1;71(3): F212–3.