

Reporte de caso

Espectro clínico del síndrome de delección 2q37. Un reporte de caso.

Clinical spectrum of 2q37 deletion syndrome. A case report.

Valeria Valencia-Cifuentes^{1,a}, Suad Siuffi-Campo^{1,a}, Paula-Margarita Hurtado-Villa^{2,a}, Lina Becerra-Hernández^{2,a}

1. Médica.
2. Médica, Especialista en Genética Médica, Especialista en Bioética, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.
3. Médica, Magister en Ciencias Biomédicas, Doctora en Ciencias Biomédicas, Profesora Departamento de Ciencias Básicas de la Salud.

a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Valeria Valencia Cifuentes
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4857-1705>
Facultad de Ciencias de la Salud
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).
E-mail: valeriavc1209@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 28 de septiembre de 2020.
ACEPTADO: 14 de mayo de 2021.

RESUMEN

El síndrome de delección 2q37 es causado por una pérdida de material genético de uno de los dos cromosomas 2. Esta condición clínica presenta un espectro de manifestaciones muy variable que afecta diferentes sistemas. Esta variabilidad en la presentación clínica puede convertir el diagnóstico en un reto. Nuestro objetivo es aportar a la caracterización del fenotipo de este síndrome, a través de un reporte de caso sobre una paciente cuyo resultado de hibridación genómica comparada (array CGH) reportó 3 variantes: una delección 2q32.2, una duplicación 5q14.1 y una delección 2q37.3 de 5.472 Mb, las dos primeras de significado clínico incierto y la última descrita previamente en el síndrome de delección 2q37. Dentro de las manifestaciones clínicas de esta paciente encontramos: talla baja, braquidactilia, hipotonía, dismorfismo craneofacial y trastorno del espectro autista. En algunos individuos, el síndrome de delección 2q37 resulta de reordenamientos cromosómicos en esta región y el gen HDAC4 se ha propuesto como causante de la mayoría de las características fenotípicas del síndrome, pero otros genes involucrados también se describen. El tratamiento es multidisciplinario y requiere de asesoramiento genético.

Palabras clave: Síndrome de delección 2q37, fenotipo, trastornos del espectro autista, discapacidad intelectual, HDAC4.

ABSTRACT

2q37 deletion syndrome is caused by a loss of genetic material from one of the two chromosomes 2. This clinical condition presents a spectrum of manifestations that includes craniofacial dysmorphisms, brachydactyly, short stature, obesity, and behavioral disorders, often associated with autism spectrum disorders. This variability in clinical presentation can make diagnosis challenging. Our objective is to contribute to the characterization of the phenotype of this syndrome, through a case report on a patient whose result of comparative genomic hybridization (CGH array) reported 3 variants: a 2q32.2 deletion, a 5q14.1 duplication and a 2q37.3 deletion of 5,472 Mb, the first two of uncertain clinical significance and the last one previously described in 2q37 deletion syndrome. Among the clinical manifestations of this patient we find: short stature, brachydactyly, hypotonia, craniofacial dysmorphism and autism spectrum disorder. In some individuals, 2q37 deletion syndrome results from chromosomal rearrangements in this region, and the HDAC4 gene has been proposed to cause most of the phenotypic features of this syndrome, but other genes involved are also described. Treatment is multidisciplinary and requires genetic counseling.

Key words: 2q37 deletion syndrome, phenotype, autism spectrum disorders, intellectual disability, HDAC4.

Siuffi-Campo S, Valencia-Cifuentes V, Hurtado-Villa PM, Becerra-Hernández L. Espectro clínico del síndrome de delección 2q37. Un reporte de caso. *Salutem Scientia Spiritus* 2021; 7(3):81-86.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de delección 2q37 es una condición clínica, causada por pérdida de material genético.^{1,2} Más específicamente, es una delección de la región distal del brazo largo del cromosoma 2 que se divide en tres sub bandas: 2q37.1, 2q37.2, 2q37.3.³ La última sub-banda cuenta con una región subtelomérica pequeña, 2qtel que puede tener delecciones o duplicaciones polimórficas.⁴ En términos generales, las anomalías genéticas que producen desórdenes en el desarrollo están presentes en el 1% de la población en general. Aunque la incidencia global del síndrome de delección 2q37 se desconoce, las delecciones subteloméricas han sido reportadas en el 2,5% de los individuos con desórdenes en el neurodesarrollo y en el 6,7% de los individuos con discapacidad intelectual.⁵

Se le llama síndrome de delección 2q37, ya que diferentes características fenotípicas ocurren como consecuencia de una causa común y muestran un patrón consistente y reconocible.¹ Dentro de las características reportadas se encuentran dimorfismos craneofaciales, braquidactilia, talla baja, obesidad y desórdenes comportamentales.^{6,7} Individuos diagnosticados con discapacidad intelectual y/o trastornos del espectro autista (TEA) se les ha detectado la delección subtelomérica 2q37.⁸⁻¹⁰ De hecho, Cannon *et al.* hicieron un análisis del genoma en un gran número de familias donde los TEA están segregados y encontraron que ciertas características de su fenotipo, como comportamiento repetitivos y baja flexibilidad conductual, están asociadas con la delección 2q37.²⁴

Es de especial interés este caso ya que aunque la paciente presenta muchas de las manifestaciones descritas en la literatura del síndrome en discusión, presenta otros hallazgos clínicos no antes mencionados que pudieran ser de interés para redefinir el fenotipo de este síndrome. Lo anterior, teniendo en cuenta que se tiene poca información en la literatura sobre este síndrome, de hecho este reporte de caso constituiría el primero en nuestra región.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La madre de la paciente firmó consentimiento informado, para el uso de datos clínicos de su hija con fines académicos. El consentimiento informado, explicaba el tipo de uso que se haría de los datos, la forma como se elabora el reporte de caso y el hecho de que los datos y fotografías serían publicados en una revista de carácter científico.

REPORTE DE CASO

Se trata de una paciente femenina valorada por primera vez en la consulta de la especialidad en genética médica a la edad de ocho años y seis meses. Nació como producto de la primera gestación por parto vaginal a término sin complicaciones. Desde el nacimiento con hipotonía, hiperlaxitud y exotropía intermi-

tente. Dentro de los antecedentes personales presenta retraso en el desarrollo psicomotor, presentando sostén cefálico a los 12 meses, escaso gateo, marcha sin apoyo a los tres años y no tenía lenguaje verbal al momento de la consulta. Diagnóstico de autismo desde los cuatro años de edad, en manejo con terapias de neurodesarrollo. Consiguió el control de esfínteres a la edad de siete años. En la familia no hay antecedentes de casos similares ni presencia de enfermedades genéticas conocidas. Resonancia magnética cerebral con contraste sin alteraciones.

Hallazgos clínicos

En valoración, la paciente presentó talla y peso en percentiles normales bajos y perímetro cefálico normal para la edad. A la inspección se encontró cara ancha, redonda, pliegue epicántico bilateral, hipoplasia medio facial, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, cejas arqueadas, narinas antevertidas, columela corta y filtrum plano, sin alteración alguna en paladar. Presentó dos manchas hipocrómicas, simétricas, bilaterales al lado de comisuras labiales. Los pabellones auriculares fueron de morfología e implantación normal, encontrándose en la parte posterior de las orejas unas muescas (presentes desde el nacimiento). El cuello y el tórax fueron simétricos, con los pezones bajos aunque en línea mamilar anterior. En el abdomen no hubo masas, megalias, ni hernias. A nivel músculo esquelético presentó braquidactilia tipo E, con metacarpianos, metatarsianos y falanges cortas. Presentó además separación entre el primer y segundo dedo de los pies y pliegue palmar único en mano izquierda. La paciente movilizó las 4 extremidades de forma simétrica, aunque con laxitud articular aumentada, y no se evidenciaron acortamientos o sindactilia. Los genitales femeninos externos fueron de aspecto normal. La piel no fue elástica ni delgada, no presentó estrías. Neurológicamente con retraso en el desarrollo psicomotor para su edad, y alteraciones del lenguaje. A nivel periférico se evidenció insensibilidad aparente al dolor. La paciente además presentó comportamiento estereotipado y características autistas (Tabla 1, Figura 1).

Evaluación diagnóstica y seguimiento

El reporte de la hibridación genómica comparada (CGH array) el cual mostró tres variaciones: una delección 2q32.2 de significado clínico incierto (VUS), una duplicación 5q14.1 de significado clínico incierto (VUS) y una delección 2q37.3 de 5.472 Mb, previamente descrita en Síndrome de microdelección 2q37 (MIM #600430).

El perfil tiroideo fue normal, CPK levemente aumentada, el EEG fue reportado como anormal, con brotes intermitentes de ondas lentas y agudas, rítmicas e irregulares, en trenes de duración variables. Neuropediatría consideró que estos cambios no requerían intervención terapéutica. En el EKG evidenció una taquicardia sinusal. El ecocardiograma mostró una fracción de eyección del

Tabla 1. Examen físico de la paciente según la “Guía para el examen físico sistemático de los recién nacidos para la búsqueda de malformaciones congénitas”.¹²

Sistema	Manifestaciones reportadas en la literatura	Manifestaciones clínicas del paciente
Nervioso	Central: retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, alteración en el sueño, dispraxia motora, convulsiones	X
	Periférico: sin reporte	Hiporreflexia e insensibilidad al dolor
	Comportamentales: autolesiones, agresividad, características autistas, comportamientos repetitivos	X
Cabeza y cuello	Cara: redonda, ancha, hipoplasia medio facial	X
	Oídos: sin reporte	Hipoacusia neurosensorial
	Ojos: fisura palpebral oblicua hacia arriba, fisura palpebral angosta, ojos hundidos, cejas arqueadas	X
	Nariz: ancha, narinas antevertida, puente nasal deprimido	X
Cardiaco	Corazón: estenosis aórtica subvalvular, Arritmias	Insuficiencia tricuspídea leve
Esqueletico	Braquidactilia tipo E: (50% de pacientes)	X
	Manos: metacarpianos cortos, falanges cortas	X
	Pies: metatarsianos cortos, falanges cortas	X
Otros	Inicio al nacimiento	X
	Fenotipo variable	X
	Fenotipo se sobrepone a la osteodistrofia hereditaria de Albright y el síndrome de Smith-Magenis	

66%, con una insuficiencia tricuspídea leve. La ecografía renal y de vías urinarias fue reportada como normal.

Dados los resultados de estos estudios se considero como impresión diagnóstica el síndrome de delección 2q37, que se correlacionó con la clínica de autismo, hipotonía e hiperlaxitud secundarias. Paradeterminar segregación familiar, se solicitó FISH a los padres el cual no pudo ser realizado. Finalmente se diagnostica a la paciente con Síndrome de delección 2q37.3 (OMIM #600430).¹¹ En la última evaluación no se encontraron nuevos hallazgos al examen físico, excepto los relacionados con su crecimiento: a los 10 años, la paciente presentó una talla baja (123 cms, percentil 5), un peso adecuado para su edad y altura 24,2 kgs (percentil 10 a 25) y un perímetro cefálico normal (54 cms). Se reportó articulación de primeras palabras como avance a nivel del desarrollo del lenguaje en esta consulta. Se le recomendó a la madre la continuación de las terapias físicas, ocupacionales, de lenguaje, hidroterapia e hipoterapia.

DISCUSIÓN

Los pacientes con síndrome de delección 2q37 muestran mani-

festaciones clínicas muy variables como resultado de diferentes tamaños de delección y pérdida de múltiples genes. Dentro del fenotipo más común encontramos la braquidactilia tipo E, que afecta a los metacarpianos y metatarsianos en alrededor del 50% de los pacientes, la talla baja, discapacidad intelectual de leve a moderada, alteraciones del comportamiento, y rasgos faciales dismórficos.^{4,13} Otros hallazgos clínicos frecuentemente reportados en la literatura son: retraso global del desarrollo, hipoplasia medio facial, hipotonía y cara redonda. Así mismo, aparecen con alta frecuencia: narinas antevertidas, pliegue transversal palmar bilateral, columna amplia, clinodactilia del quinto dedo, puente nasal deprimido, eczema, sindactilia de los dedos, arcos de las cejas altos, hiperlaxitud de las articulaciones, malformaciones del corazón y grandes vasos, microcefalia, obesidad, crisis epilépticas, pie corto, pezón supernumerario, hernia umbilical, distancia intermamilar amplia, entre otros.²⁵

Wilson *et al* (1995) reportaron cinco pacientes con delección 2q37 no relacionados, con un fenotipo semejante al que se encuentra en la osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO). Esta se caracteriza por presentar un retraso leve a moderado del desarrollo, discapacidad intelectual, braquimetáfalangia de dígitos 3-5 (en más del 50%

de los pacientes), talla baja, obesidad, hipotonía, apariencia facial característica, TEA (en 30% de los pacientes), hipermovilidad articular y escoliosis.¹⁴ Otros hallazgos reportados incluyen crisis epilépticas (en 20-35% de los pacientes), enfermedad cardíaca congénita, anomalías del situs, alteraciones gastrointestinales y renales.¹⁵ Por otro lado, Galasso *et al.* reportaron un caso clínico de una paciente con la delección, cuyas manifestaciones clínicas consistieron en bajo peso al nacer, retraso en el desarrollo, defectos craneofaciales, cuello corto y rasgos autistas.¹⁰ Leroy *et al.*, en una actualización sobre el espectro clínico de esta delección, reportaron que los hallazgos clínicos encontrados fueron dismorfismos faciales y braquidactilia asociados a alteraciones en el comportamiento y a obesidad, confirmando lo evidenciado en los reportes ya mencionados.⁴

Dentro de los hallazgos descritos en estos estudios y que se señala que se presentan muy frecuentemente, la paciente del presente caso presentó retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, hipotonía y dismorfismo facial. Dentro de las manifestaciones que han sido reportadas frecuentemente, encontramos alteraciones en las extremidades (sindactilias), así como trastornos del comportamiento, hiperlaxitud de las articulaciones, alteraciones en la nariz, cejas arqueadas y puente nasal deprimido. Sin embargo, algunas otras características fenotípicas no se encontraron presentes en la paciente de este caso, como son la hipoacusia neurosensorial, las alteraciones cardíacas, la hiporreflexia y la insensibilidad al dolor.

Debido a que el espectro clínico de la delección 2q37 es muy variable, se debe considerar que la delección puede coexistir con otras alteraciones genómicas, como en el caso de la paciente descrita, y que estas alteraciones podrían relacionarse con algunos aspectos clínicos que no se presentan comúnmente en el síndrome o también pueden evitar la aparición de otros aspectos que suelen presentarse cuando se encuentra la delección de forma aislada. Se ha buscado determinar cuáles son los genes que se ven afectados en este síndrome y cuyas alteraciones pueden dar origen a manifestaciones clínicas que afectan tantos sistemas al mismo tiempo. Aunque el genotipo de la delección 2q37 es variable, no se han establecido las asociaciones genotipo-fenotipo en función de la localización en las sub-bandas, pero se ha reportado que la región 2q37 contiene 197 genes.⁴ De estos, 11 se han reportado como potencialmente relacionados con el fenotipo de delección del 2q37. Se sabe en general, que entre más grande sea la delección, más severo será el fenotipo; y los desórdenes del desarrollo se han asociado a la delección de las tres sub-bandas.⁵

Ejemplo de los genes asociados a esta delección son HDAC4, PER2, GBX2, TWIST2, FARP2, CAPN10, HDLBP^{16,17} (Tabla 2). De estos, el que más se ha estudiado es el gen HDAC4. El producto proteico de este gen es responsable de la desacetilación de residuos de lisina en la parte N-terminal del core de las histonas. La desacetilación de las histonas confiere una etiqueta



Figura 1. Fotografía de la paciente donde podemos observar la cara ancha y aplanada, frente prominente, hipoplasia medio facial, cejas arqueadas, nariz ancha, puente nasal deprimido. En manos se observan falanges cortas y braquidactilia; en los pies hay metatarsianos cortos y una separación entre el primer y segundo dedo (*sandal gap*).

epigenética de represión y juega un rol importante en la regulación transcripcional, la progresión del ciclo celular y otros eventos clave del desarrollo.¹⁸ Se ha visto que las mutaciones puntuales de este gen y las microdeleciones cromosómicas se relaciona con pacientes que presenta el síndrome de retardo mental asociado a braquidactilia (OMIM 600430).^{4,19}

El diagnóstico se hace mediante un análisis cromosómico que confirma la delección 2q37. En algunos individuos, el síndrome de microdelección 2q37 resulta de reordenamientos cromosómicos que implican la región 2q37. La delección HDAC4 se ha propuesto como causante de la mayoría de las características del síndrome de microdelección 2q37 entre otros, porque varios individuos con fenotipo similar sin microdeleciones tenían mutación inactiva de HDAC4 o presentaban el gen en la región 2q37 eliminado.^{1,20,21}

En este síndrome se tratan las manifestaciones a través de un atención multidisciplinaria con especialistas en genética médica, fonoaudiología, terapia ocupacional y física, desarrollo infantil, neurología, cardiología, gastroenterología, nutrición, oftalmología y audiolgía.^{1,22}

Estos pacientes deben recibir además un asesoramiento genético, pues la mayoría de los individuos presentan una alteración cromosómica de novo y sus padres tienen cariotipos normales.²³ En cerca del 5% de los casos publicados, los probandos han heredado la eliminación de un padre que es un portador de una

Tabla 2. Datos de Gene Review y OMIM de genes asociados con el síndrome de delección 2q37.

Gen	Función
HDAC4 2q37.3	Codifica para una proteína de desacetilación de histonas clase II. Las acetilaciones o desacetilaciones de las histonas alteran la estructura de los cromosomas y afecta los factores de transcripción que tienen acceso al DNA. La desacetilación de las histonas confiere una etiqueta epigenética de represión y juega un rol importante en la regulación transcripcional, progresión del ciclo celular y eventos del desarrollo. Reprime la transcripción cuando está atada a un promotor.
PER2 2q37.3	Es miembro de la familia de genes Period y se expresa en un patrón circadiano y en los núcleos supraquiasmáticos, el marcapaso circadiano principal del cerebro mamífero. Los genes de esta familia codifican para componentes del reloj circadiano, los cuales regulan los ritmos diarios de la actividad locomotora, metabolismo y comportamiento. Los ritmos circadianos le permiten al organismo alcanzar la homeostasis en su ambiente a nivel molecular a través de la regulación de la expresión génica para crear un pico de expresión proteica una vez cada 24 horas y así poder controlar cuando un proceso fisiológico en particular es más activo con respecto al día.
GBX2 2q37.2	Homeobox de gastrulación cerebral 2. El producto puede actuar como un factor de transcripción para células pluripotenciales y para la diferenciación en el embrión.
TWIST2 2q37.3	Codifica para un factor de transcripción tipo hélice-bucle-hélice. Esta proteína puede inhibir la maduración osteoblástica y mantiene las células en un fenotipo pre osteoblástico durante el desarrollo del osteoblasto. Este gen puede estar regulado a la alta en cáncer y las mutaciones se asocian a la displasia facial focal 3, tipo Setleis. Dos variantes de transcripción se han encontrado que codifican para la misma proteína. También reprime la expresión de citoquinas pro inflamatorias como TNFA y IL1B. Inhibe la diferenciación ectópica o prematura de las células pre osteoblásticas durante la osteogénesis, cambiando la respuesta transduccional de la señal interna de los osteoblastos a factores de crecimiento externos.
FARP2 2q37.3	Dominio FERM, ARH/RhoGEF y pleckstrin de proteína 2 El producto proteico juega un rol en el desarrollo de neuritas a través de la activación de la GTPasa RAC1. Se ha asociado al control de los movimientos oculares y la estabilidad de la mirada.
CAPN10 2q37.3	Codifica la familia de proteasas calpaínas tipo cisteínas que están expresadas ubicuamente. Las calpaínas representan unas proteasas tipo cisteínas bien conservadas dependientes de calcio. Estas proteínas son heterodímeros consistentes de una subunidad pequeña invariante y subunidades grandes variables. Es una calpaína atípica ya que no tiene el dominio tipo calmodulina de unión al calcio y tiene uno divergente en el terminal C. Se ha asociado con la fisiopatología de la diabetes.
HDLBP 2q37.3	La proteína codificada por este gen, la vigilina, une a las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y puede funcionar para la regulación del exceso de colesterol en las células. También se une al RNA y puede inducir la formación de heterocromatina.

translocación balanceada y el riesgo de recurrencia para los hermanos de un individuo afectado dependerá de los resultados de los cromosomas en los padres.¹

CONCLUSIONES

El síndrome de delección 2q37 se produce al perderse una pequeña cantidad de material genético del brazo largo de uno de los dos cromosomas 2. Cabe resaltar que se han estudiado alteraciones en muchos de los genes que se encuentran en esta región, siendo el más destacado el gen HDAC4. Esto ocasiona hallazgos fenotípicos variables, por lo tanto no se ha podido dilucidar un fenotipo claro para los pacientes con este síndrome. No obstante, la paciente del presente reporte, además de tener el diagnóstico por estudios genéticos, recogía muchas de las manifestaciones

clínicas que se han descrito en este síndrome. El síndrome delección 2q37 es un reto diagnóstico. En efecto, como lo mostramos en este trabajo, este síndrome constituye un espectro clínico de presentación muy variable, sumado a que poco se conoce sobre su etiología y patogénesis y tiene baja prevalencia.

REFERENCIAS

1. Villavicencio-Lorini P, Klopocki E, Pfeiffer L, Mundlos S, Horn D. 2Q37 Deletion Syndrome. *Medizinische Genet.* 2012; 24(1):40. DOI:10.1007/s11825-012-0318-z
2. Aldred MA, Sanford ROC, Thomas NS, Barrow MA, Wilson LC, Brueton LA, *et al.* Molecular analysis of 20 patients with 2q37.3 monosomy: definition of minimum deletion intervals for key phenotypes. *J Med Genet.* 2004; 41(6):433-9. DOI: 10.1136/

- jmg.2003.017202.
3. Casas KA, Mononen TK, Mikail CN, Hased SJ, Li S, Mulvihill JJ, *et al.* Chromosome 2q terminal deletion: report of 6 new patients and review of phenotype-breakpoint correlations in 66 individuals. *Am J Med Genet A.* 2004; 130A(4):331-9. DOI: 10.1002/ajmg.a.30156
4. Leroy C, Landais E, Briault S, David A, Tassy O, Gruchy N, *et al.* The 2q37-deletion syndrome: An update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 new patients. *Eur J Hum Genet.* 2013; 21(6):602-12. DOI: 10.1038/ejhg.2012.230
5. Fisch GS, Falk RE, Carey JC, Imitola J, Sederberg M, Carvalho KS, *et al.* Deletion 2q37 syndrome: Cognitive-behavioral trajectories and autistic features related to breakpoint and deletion size. *Am J Med Genet Part A.* 2016; 170(9):2282-91. DOI: 10.1002/ajmg.a.37782
6. Falk RE, Casas KA. Chromosome 2q37 deletion: clinical and molecular aspects. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007; 145C(4):357-71. DOI: 10.1002/ajmg.c.30153
7. Williams SR, Aldred MA, Der Kaloustian VM, Halal F, Gowans G, McLeod DR, *et al.* Haploinsufficiency of HDAC4 causes brachydactyly mental retardation syndrome, with brachydactyly type E, developmental delays, and behavioral problems. *Am J Hum Genet.* 2010; 87(2):219-28. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.07.011
8. Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Kilifarski M, Reichert J, Hollander E, *et al.* Evidence for a susceptibility gene for autism on chromosome 2 and for genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet.* 2001 Jun;68(6):1514-20.
9. (IMGSAC) IMGS of AC. A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genet.* 2001; 69(3):570-81. DOI: 10.1086/323264
10. Galasso C, Lo-Castro A, Lalli C, Nardone AM, Gullotta F, Curatolo P. Deletion 2q37: an identifiable clinical syndrome with mental retardation and autism. *J Child Neurol.* 2008; 23(7):802-6. DOI: 10.1177/0883073808314150
11. Cassandra L. Kniffin, John F. Jackson. Chromosome 2q37 deletion syndrome. OMIM. 2015.
12. Palacios AM, Henao J, Zarante I. Guía para el examen físico sistemático de los recién nacidos para la búsqueda de malformaciones congénitas. 2009.
13. Conrad B, Dewald G, Christensen E, Lopez M, Higgins J, Pierpont ME. Clinical phenotype associated with terminal 2q37 deletion. *Clin Genet.* 1995; 48(3):134-9. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1995.tb04073.x
14. Chassaing N, De Mas P, Tauber M, Vincent MC, Julia S, Bourrouillou G, *et al.* Molecular characterization of a cryptic 2q37 deletion in a patient with Albright hereditary osteodystrophy-like phenotype. *Am J Med Genet A.* 2004; 128A(4):410-3. DOI: 10.1002/ajmg.a.30199
15. Wilson LC, Leverton K, Oude Luttikhuis ME, Oley CA, Flint J, Wolstenholme J, *et al.* Brachydactyly and mental retardation: an Albright hereditary osteodystrophy-like syndrome localized to 2q37. *Am J Hum Genet.* 1995; 56(2):400-7.
16. Zuazo F, Astiazaran MC, Rodriguez-Cabrera L, Garcia-Regil P, Chacon-Camacho O, Tovilla-Canales JL, *et al.* Clinical Description, Molecular Analysis of TWIST2 Gene, and Surgical Treatment in a Patient With Barber-Say Syndrome. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2018; 34(2):e61-3. DOI: 10.1097/IOP.0000000000001036
17. Felder B, Radlwimmer B, Benner A, Mincheva A, Todt G, Beyer KS, *et al.* FARP2, HDLBP and PASK are downregulated in a patient with autism and 2q37.3 deletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A(5):952-9. DOI: 10.1002/ajmg.a.32779
18. Wang AH, Bertos NR, Vezmar M, Pelletier N, Crosato M, Heng HH, *et al.* HDAC4, a human histone deacetylase related to yeast HDA1, is a transcriptional corepressor. *Mol Cell Biol.* 1999; 19(11):7816-27. DOI: 10.1128/MCB.19.11.7816
19. Sando R 3rd, Goukko N, Pieraut S, Liao L, Yates J 3rd, Maximov A. HDAC4 governs a transcriptional program essential for synaptic plasticity and memory. *Cell.* 2012; 151(4):821-34. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.037
20. Morris B, Etoubleau C, Bourthoumieu S, Reynaud-Perrine S, Laroche C, Lebbar A, *et al.* Dose dependent expression of HDAC4 causes variable expressivity in a novel inherited case of brachydactyly mental retardation syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A(8):2015-20. DOI: 10.1002/ajmg.a.35463
21. Le TN, Williams SR, Alaimo JT, Elsea SH. Genotype and phenotype correlation in 103 individuals with 2q37 deletion syndrome reveals incomplete penetrance and supports HDAC4 as the primary genetic contributor. *Am J Med Genet A.* 2019; 179(5):782-91. DOI: 10.1002/ajmg.a.61089
22. Doherty ES, Lacbawan FL. 2q37 Microdeletion Syndrome - Genetic counseling Diagnosis Clinical Diagnosis. In: Adam MP *et al* (editors). GeneReviews®. University of Washington: Seattle; 2007. p. 1-16.
23. Stratton RF, Tolworthy JA, Young RS. Deletion (2) (q37). *Am J Med Genet.* 1994; 51(2):153-5. DOI: 10.1002/ajmg.1320510215
24. Cannon TD, Rosso IM, Hollister JM, Beardem CE, Sánchez LE, Hadley T. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 2000; 26:351-366. DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033458
25. ORPHA:1001 Síndrome de microdelección 2q37 Title. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgibin/Disease_HPOTerms.php?lng=ES&data_id=1313&Typ=Pat&diseaseType=Pat&from=rightMenu%0D%0A%0D%0A