

Síndrome de Varsovia: una cohesinopatía como etiología de microcefalia primaria

Warsaw syndrome: a cohesinopathy as etiology of primary microcephaly

Leonardo Leal^a, Nicole Nakousi-Capurro^{b,c}, Vicente Quiroz^{d,e}

^aNeurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Claudio Vicuña. Valparaíso, Chile.

^bGenética Clínica, Unidad de Pediatría, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

^cFacultad de Medicina, Universidad Andrés Bello. Viña del Mar, Chile.

^dNeurología Pediátrica, Unidad de Pediatría, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso, Chile.

^eFacultad de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

Recibido: 9 de enero de 2024; Aceptado: 4 de julio de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La descripción de causas genéticas de microcefalia ha cobrado relevancia en el último tiempo. Avances en técnicas de estudio molecular han permitido describir nuevas entidades. El síndrome de Varsovia es una afección genética rara que se manifiesta con microcefalia severa.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

A través del reporte de este caso se visualiza el proceso diagnóstico y manejo de una condición poco frecuente. Se ejemplifica la utilidad de evaluación por genetista, y el rol diagnóstico de la secuenciación exómica completa en estos cuadros. Se amplía el limitado conocimiento genotípico y fenotípico de la población latinoamericana.

Resumen

El síndrome de Varsovia (WABS) es una enfermedad autosómica recesiva muy poco frecuente. Hasta la fecha se han identificado 24 casos en la literatura. Hay descripciones de pacientes con diferentes orígenes étnicos, pero sólo uno de ellos latinoamericano, en Uruguay. **Objetivo:** Reportar un caso en Chile que se manifestó con la tríada clásica, con el objetivo de caracterizar su fenotipo y contribuir a la descripción del síndrome en Latinoamérica. **Caso Clínico:** Paciente de sexo masculino, segundo hijo de padres consanguíneos. Embarazo con restricción de crecimiento intrauterino, nace de pretérmino de 33 semanas EG, con circunferencia craneana de 24 centímetros (-5 a -6 DE). Estudio infeccioso y metabólico fueron negativos. RM de cerebro no mostró hallazgos patológicos relevantes. Presentaba acusia izquierda e hipoacusia derecha, usuario de implante coclear izquierdo. Circunferencia craneana se mantuvo siempre cercana a -6 DE, y talla y peso bajo menor a -2DE. Dada la tríada de hipoacusia, microcefalia y restricción de crecimiento se decidió realizar una secuenciación exómica completa, encontrándose una variante probablemente patogénica en homocigosis en el

Palabras clave:

Microcefalia;
Secuenciación del
Exoma;
Retardo del
Crecimiento Fetal;
Trastornos por
Deficiencias en la
Reparación del ADN;
Trastornos del
Desarrollo Infantil;
Hipoacusia;
Síndrome de Varsovia

gen *DDX11*. **Conclusiones:** El conocimiento de este síndrome permite la sospecha clínica, y de esta forma, realizar el estudio genético precoz que permita confirmar/descartar el diagnóstico, entregar un asesoramiento genético adecuado y tener una correcta estimación del pronóstico. La literatura al respecto es limitada y no nos permite hacer estimaciones exactas sobre la evolución de cada paciente, sin embargo, el reporte de nuevos casos como el nuestro, aportan al conocimiento y manejo de los pacientes con el síndrome.

Abstract

Warsaw Breakage Syndrome (WABS) is a very rare autosomal recessive disease. To date, only 24 cases have been described in medical literature. There are descriptions of patients from various ethnic origins, but only one of them is from Latin America, in Uruguay. **Objective:** to report a clinical case from Chile, which presented the classic triad, in order to characterize its phenotype and contribute to the description in Latin America of this syndrome. **Clinical Case:** Male patient, second child of consanguineous parents. Pregnancy with intrauterine growth restriction, born preterm at 33 weeks of gestational age, head circumference 24 centimeters (-5 to -6 SD); infectious and metabolic evaluation were normal. Brain MRI without relevant pathological findings. He has left deafness and severe hearing loss in his right ear, using a cochlear implant in the left ear. Head circumference remains always close to -6SD, length and weight below -2SD. Considering the triad of deafness, microcephaly, and growth restriction, whole exome sequencing was performed, finding a homozygous variant likely pathogenic in the *DDX11* gene. **Conclusions:** The knowledge about this syndrome allows clinical suspicion and, thus, to perform an early genetic study that allows confirming or ruling out the diagnosis, providing adequate genetic counseling, and having a correct prognosis estimation. Medical literature on this is limited and does not allow us to make exact estimates on the evolution of each patient, however, the report of new cases such as ours, contributes to the knowledge and management of other patients with the syndrome.

Keywords:

Microcephaly;
Exome Sequencing;
Fetal Growth
Retardation;
DNA Repair-Deficiency
Disorders;
Childhood
Developmental
Disorders;
Hearing Loss;
Warsaw Syndrome

Introducción

El síndrome de Varsovia (Warsaw Breakage Syndrome, WABS; OMIM #613398) o síndrome de rotura de Varsovia es una enfermedad autosómica recesiva muy poco frecuente debida a variantes patogénicas en el gen que codifica la helicasa de ADN *DDX11*^{1,2}. Fue descrito en 2010 en un paciente hombre con una variante heterocigota en el gen *DDX11*, con una clínica similar a la anemia de Fanconi, pero sin disfunción de médula ósea^{3,4}. Hasta la fecha se han identificado 24 casos de este síndrome en la literatura. Hay descripciones de pacientes con diferentes orígenes étnicos, pero sólo uno de ellos latinoamericano, en Uruguay¹.

El WABS pertenece al grupo de las cohesinopatías, patologías originadas por variantes patogénicas en genes que codifican subunidades del complejo de la cohesina o proteínas con papeles reguladores en el proceso de cohesión de las cromátidas hermanas; se reconocen, además, dentro de este grupo, el síndrome de Cornelia de Lange y el síndrome de Roberts^{1,5}. Clínicamente se caracteriza por la tríada de restricción del crecimiento pre y postnatal, microcefalia severa pre y postnatal e hipoacusia neurosensorial con alteraciones cocleares, tríada presente en todos los pacientes descritos. Otras manifestaciones frecuentes son discapacidad

intelectual y dismorfias faciales. Además, se pueden observar anomalías esqueléticas y cardíacas, hipotonía, infecciones recurrentes, alteraciones de pigmentación cutánea –máculas hiper e hipopigmentadas, cutis marmorata, livedo reticularis y telangiectasias– y anomalías genitourinarias^{1,5,6}.

El objetivo de este reporte es presentar un caso en Chile que se manifestó con la tríada clásica, identificándose una variante probablemente patogénica en homocigosis en el gen *DDX11*, con el objetivo de caracterizar su fenotipo y contribuir a la descripción del síndrome en Latinoamérica.

Caso Clínico

Paciente de sexo masculino, segundo hijo de padres jóvenes consanguíneos (primos hermanos). Tiene un hermano de 6 años con desarrollo normal, sano. Durante el embarazo la madre se mantuvo hospitalizada por oligohidroamnios secundario a una ruptura prematura de membranas a las 13 semanas de gestación, además de restricción del crecimiento intrauterino. Recibió maduración corticoidal en dos ocasiones. No se evidenciaron infecciones durante el embarazo.

Nace de pretérmino a las 33 semanas de edad gestacional (EG), con peso de nacimiento de 1.330 gramos (-3 DE), circunferencia craneana de 24 centímetros (-5 DE) y talla de 40 centímetros (-1 DE)⁷. Se mantuvo hospitalizado durante aproximadamente treinta días en estudio por microcefalia, con estudio infeccioso y metabólico, incluyendo screening para citomegalovirus, fenilcetonuria e hipotiroidismo negativos. Las radiografías y tomografía computada de cráneo demostraron suturas permeables. La ecografía cerebral transfontanelar neonatal fue informada con hemorragia de matriz germinal grado II, que se confirmó con resonancia magnética (RM) encefálica, en la que también se observó un grado menor de mielinización al esperado para la edad gestacional, sin otros hallazgos patológicos relevantes. Una nueva RM encefálica a los 8 meses de vida mostró una severa dilatación del trigono ventricular y de los cuernos occipitales y temporal izquierdo, sin evidenciarse edema transependimario.

Se realizó un fondo de ojo, ecocardiograma y ecografía abdominal que descartaron hallazgos patológicos. El estudio auditivo en período neonatal muestra alteración bilateral en los potenciales evocados automatizados de tronco (PEAAT). A los 21 meses de edad corregida se realiza la instalación de un implante coclear izquierdo, teniendo en el último control de seguimiento, acusia en el oído izquierdo e hipoacusia en el oído derecho.

Fue evaluado por genetista clínico al año de vida, destacando al examen físico una antropometría con menor talla y peso para lo esperado a esa edad (< -2 DE), y microcefalia severa, con una circunferencia craneana en -6,6 DE. A los 3 años de vida persiste con microcefalia severa, con una circunferencia craneana de 39,5 cm (-6 DE)⁸.

Desde el punto de vista dismorfológico se identificaron fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, epicanto inverso, puente nasal bajo, base nasal ancha, columela corta, criptorquidia de teste derecho, manchas café con leche en pierna derecha e hiperpigmentadas a nivel de cintura escapular, clinodactilia bilateral de 5^{os} dedos y orfejos montados en ambos pies (figura 1).

Se inició el estudio genético con un cariograma en linfocitos (46,XY). Dada la tríada de hipoacusia, microcefalia y restricción de crecimiento se realizó una secuenciación exómica completa, encontrándose una variante probablemente patogénica en homocigosis en el gen *DDX11* (NM_030653.3:c.1403dup,p.(Ser469Valfs*32)). Como resultado de estas variantes, se producen dos proteínas truncadas que no logran formar una helicasa *DDX11* funcional. La pérdida de función de esta proteína se reconoce como el mecanismo causante del Síndrome de Varsovia⁶. Este gen es miembro de la superfamilia 2 (SF2) de helicasas y contiene

sulfuro de hierro (FeS) y una caja DEAD/DEAH. Estas helicasas han mostrado ser de vital importancia en la estabilidad y mantención genómica, por lo que el principal rol del gen *DDX11* se relaciona con esto último, involucrándose en la cohesión de cromátidas hermanas, reparación de DNA y la estructura normal de la cromatina. Su alteración genera un incremento en la rotura cromosómica⁶.

Dentro de los hitos del desarrollo psicomotor grueso destacaba el inicio de la marcha a los 17 meses de edad corregida, logrando correr y saltar a los 3 años; en lo motor fino a los 3 años hacía rayas con lápiz y utilizaba cuchara para comer; en lenguaje logró sus primeras palabras a los 2 años, siendo capaz a los 3 años de decir aproximadamente 5 palabras; en lo social, logró imitar acciones a los 3 años, comprender el “no”, responder a su nombre y reconocerse en el espejo, aunque aún no logra atención conjunta, juego simbólico, ni reconocer partes de su cuerpo.

En la evaluación de los 3 años destacaba espasticidad de extremidades inferiores bilateral, con pie equino asociado a contractura de ambos tendones aquilianos, por lo que utiliza ortesis diurna y nocturna por indicación de fisioterapia. Además, se relatan eventos de desregulación emocional con heteroagresiones e hiperactividad marcada que requieren manejo con Risperidona para optimizar sus terapias de estimulación.

Discusión

La primera descripción del WABS fue hecha en 2010 por van der Lelij en un paciente masculino con retraso severo del crecimiento intrauterino y microcefalia asociado a dismorfias faciales (cara pequeña y larga, diámetro bifrontal angosto, pliegue epicántico bilateral, boca relativamente grande y orejas en copa), clinodactilia de los quintos dedos, sindactilia del segundo y tercer orfejo, pigmentación cutánea anormal y sordera debida a hipoplasia coclear; con desarrollo psicomotor y mental descrito como levemente retrasado^{4,9}.

Hoy se reconoce al WABS como un síndrome con un espectro heterogéneo de manifestaciones, aunque algunas son características. La tríada retraso del crecimiento tanto pre como postnatal, microcefalia severa y sordera neurosensorial asociada a hipoplasia coclear y de nervio coclear representan las características cardinales del síndrome. Las dismorfias faciales, la clinodactilia y las alteraciones de pigmentación de la piel están presentes en la mayoría de los casos. Las otras manifestaciones descritas, como las cardíacas y genitourinarias, se reconocen en un menor número de casos^{1,10,11}. Dentro del espectro neurológico, se han descrito ano-



Figura 1. Manifestaciones físicas en paciente chileno con WABS. **A:** Base nasal ancha con narinas horizontalizadas, columela corta, labio superior fino. **B:** Puente nasal bajo, pabellones auriculares prominentes. **C:** Ortejos montados en ambos pies. **D:** Fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, tendencia al epicanto inverso. **E y F:** Alteraciones cutáneas pigmentarias. Manchas hiper e hipopigmentadas en piernas y brazos. Bordes nítidos, irregulares, sin distribución en líneas de Blaschko.

malías cerebrales estructurales como la simplificación focal del patrón de surcos y lisencefalia, además de crisis epilépticas^{6,11}. Las dismorfias faciales descritas incluyen frente en pendiente, ojos prominentes con fisuras palpebrales orientadas hacia arriba, epicanto, puente nasal ancho, con narinas y boca pequeña⁵. La tabla 1 resume las principales características publicadas hasta la fecha. Es importante mencionar que la espasticidad el caso descrito podría también explicarse por su prematuridad y podría no ser necesariamente debido a su condición genética.

El mantenimiento de la estabilidad del genoma y su propagación adecuada son puntos clave en el desarrollo y proliferación celular correctas. En este sentido, la vía de las cohesinas ha demostrado ser un punto de convergencia de varios procesos biológicos: cohesión de cromátidas hermanas, organización del genoma, regulación de la expresión de genes, reparación del DNA y protección del genoma. Las cohesinopatías son un grupo de condiciones en las que se genera inestabilidad genómica, manifestada como

aberraciones cromosómicas, división centromérica precoz, separación precoz de cromátidas hermanas, sensibilidad a drogas genotóxicas, entre otros. El gen *DDX11* actúa como un regulador y es importante para un acoplamiento funcional entre la síntesis del DNA y el establecimiento de la cohesión en las horquillas de replicación^{1,3,5,12}. Los defectos de cohesión son observados en los cromosomas en metafase en el WABS, con una configuración característica de las cromátidas hermanas en “ferrocarril” con una constricción centromérica laxa^{10,13,14}. Los estudios han mostrado que los individuos afectados con condiciones asociadas a inestabilidad cromosómica, tendrían incremento en la rotura de DNA en presencia de compuestos como mitomicina C, diepoxibutano y cisplatino^{6,11,14,15}. Su etiopatogenia no se conoce bien, debido fundamentalmente a la ausencia de modelos animales de la enfermedad, ya que el modelo de ratón knockout presenta letalidad embrionaria, lo que lleva a un conocimiento limitado de las funciones celulares de *DDX11*¹.

Tabla 1. Características fenotípicas observadas con mayor frecuencia en pacientes con WABS. Adaptación de van Schie J, et al. (2020)³ y Pisani, F. (2019)¹⁴

Referencia	Van der Leij et al (2010) (N = 1) ⁹	Capo-Chichi et al (2013) (N = 3) ¹⁷	Bailey et al (2015) (N = 1) ⁴	Eppley et al (2017) (N = 2) ⁵	Alkhunaizi et al (2018) (N = 5) ¹¹	Bottega et al (2019) (N = 2) ¹⁸	Rabin et al (2019) (N = 2) ⁶	Van Schie et al (2020) (N = 7) ³	Arroyo-Carrera et al (2023) ¹	Caso presentado	Total de pacientes (N = 25)	Proporción en porcentaje del total de casos con reporte disponible
Fenotipo												
Sexo	M	F	F	F	M	F	M	M	M	M	14 M 11 F	56% 44%
Consanguineidad	-	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+(8) -(17)	32%
Restricción de crecimiento intrauterino	+	-	+	+	+	+	ND	+	+	+	+(22) -(1) ND (2)	96%
Retraso de crecimiento post natal	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+(22) -(1) ND (2)	96%
Microcefalia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+(25) +(21) -(1) ND (3)	100% 95%
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+(25) +(14) -(3) ND (8)	100% 82%
Dismorfas faciales	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+(23) ND (2)	100%
Alteraciones esqueléticas de los dedos/ortejos	+	-	+	+	+	ND	+	ND	-	+	+(7) -(7) ND (11)	50%
Hipoacusia congénita	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+(9) -(2) ND (14)	82%
Alteraciones cardíacas	+	-	+	ND	+	ND	-	ND	+	-	+(6) -(4) ND (15)	60%
Alteraciones cerebrales estructurales	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	ND	-	+		
Convulsiones (epilepsia)	ND	ND	-	-	ND	ND	+	+	+	-		

Abreviaciones. N: Número; M: Masculino; F: Femenino; ND: No Disponible.

El síndrome presenta una expresividad variable y se solapa clínicamente con otros síndromes de rotura cromosómica. Uno de los diagnósticos diferenciales importantes es la anemia de Fanconi, otro síndrome de inestabilidad cromosómica de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por una variedad de manifestaciones incluyendo los síntomas cardinales de WABS, pero asociado a disfunción de médula ósea progresiva y una predisposición marcada al cáncer. Por otro lado, se debe considerar el síndrome de rotura de Nijmegen, que se diferencia por su fenotipo de inmunodeficiencia grave. A pesar de que el gen *DDX11* puede actuar como supresor tumoral, no se ha descrito la presencia de cáncer en ningún paciente reportado. Hasta el momento, el caso de WABS con mayor edad publicado falleció a los 64 años sin evidencia de cáncer, por lo tanto, en ausencia de riesgo establecido de cáncer en portadores, no existen guías de seguimiento anticipatorio ni indicadores de riesgo. Otras cohesinopatías importantes son el síndrome de Cornelia de Lange y de Roberts, las que se diferencian por el acortamiento de las extremidades^{1,3,6,13,14}. Finalmente, se debe reconocer como posible diagnóstico diferencial el Enanismo Primordial Osteodisplásico Microcefálico tipo II, que comparte la microcefalia y talla baja, pero que además presenta alteraciones óseas o dentales, alteraciones vasculares del sistema nervioso central y, en general, una talla baja más severa¹⁶.

Debemos sospechar desde el período neonatal en un paciente con retraso del crecimiento intrauterino y microcefalia grave tras otras causas etiológicas no genéticas, sobre todo si hay compromiso auditivo y antecedentes de consanguinidad entre los padres. Es importante asegurarse de que la estrategia de diagnóstico genético dirigida a genes causales de microcefalia congénita incluya al gen *DDX11*¹. De confirmarse el diagnóstico, recomendamos mantener controles por un equipo multidisciplinario que incluya neurólogos pediátricos, otorrinolaringólogos, genetistas, traumatólogos/ortopedistas, fisiatras y terapias de estimulación kinésicas, fonoaudiológicas y de terapia ocupacional. El asesoramiento genético permite entregar a los pacientes y a su familia información que les ayude a tomar decisiones respecto a planificación familiar y a conocer opciones para disminuir el riesgo de transmisión

(donación de gametos, testeo genético preimplantacional, adopción, entre otros). Al ser una enfermedad con herencia autosómica recesiva, el riesgo de recurrencia es de un 25% en cada futuro embarazo de la misma pareja. Sin hacer estudio a los padres podemos asumir que son portadores heterocigotos de la variante causal, lo que permite poder establecer estrategias concretas de planificación familiar.

Al igual que lo reportado en la literatura hasta la fecha, nuestro paciente presentó la tríada clásica detectada en el período neonatal. Se resalta la importancia de conocer este síndrome para mantener un alto nivel de sospecha clínica, y de esta forma, realizar el estudio genético correspondiente de forma precoz para llevar a cabo un adecuado asesoramiento genético y tener una correcta estimación del pronóstico a corto y largo plazo. La literatura al respecto es limitada y no nos permite hacer estimaciones exactas sobre la evolución de cada paciente, sin embargo, el reporte de nuevos casos como el nuestro, aportan en el conocimiento y manejo de los pacientes portadores del síndrome.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Arroyo-Carrera I, Solo de Zaldívar-Tristancho M, García Navas-Núñez VD, et al. Síndrome de rotura de Varsovia: una causa de microcefalia congénita y sordera neurosensorial [Warsaw breakage syndrome: an etiology for congenital microcephaly and sensorineural deafness]. *Rev Neurol*. 2023;76(3):111-5. Spanish. doi: 10.33588/rn.7603.2022165. PMID: 36703504; PMCID: PMC10364041.
- Bottega R, Ravera S, Napolitano LMR, et al. Genomic integrity and mitochondrial metabolism defects in Warsaw syndrome cells: a comparison with Fanconi anemia. *J Cell Physiol*. 2021;236(8):5664-75. doi: 10.1002/jcp.30265. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33432587.
- van Schie JJM, Faramarz A, Balk JA, et al. Warsaw Breakage Syndrome associated DDX11 helicase resolves G-quadruplex structures to support sister chromatid cohesion. *Nat Commun*. 2020;11(1):4287. doi: 10.1038/s41467-020-18066-8. PMID: 32855419; PMCID: PMC7452896.
- Bailey C, Fryer AE, Greenslade M. Warsaw Breakage Syndrome--A further report, emphasising cutaneous findings. *Eur J Med Genet*. 2015;58(4):235-7. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.02.001. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25701697.
- Eppley S, Hopkin RJ, Mendelsohn B, et al. Clinical Report: Warsaw Breakage Syndrome with small radii and fibulae. *Am J Med Genet A*. 2017;173(11):3075-81. doi: 10.1002/ajmg.a.38382. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28960803.
- Rabin R, Hirsch Y, Johansson MM, et al. Study of carrier frequency of Warsaw breakage syndrome in the Ashkenazi Jewish population and presentation of two cases. *Am J Med Genet A*. 2019;179(10):2144-51. doi: 10.1002/ajmg.a.61284. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31287223.
- Milad MA, Novoa P JM, Fabres JB, et al. Recomendación sobre Curvas de Crecimiento Intrauterino. *Rev Chil Pediatr*. 2010;81(3):264-74. doi: 10.4067/S0370-41062010000300011.
- Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics*. 1968;41(1):106-14. PMID: 5635472.
- van der Lelij P, Chrzanowska KH, Godthelp BC, et al. Warsaw breakage syndrome, a cohesinopathy associated with mutations in the XPD helicase family member DDX11/ChlR1. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):262-6. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.01.008. Epub 2010 Feb 4. PMID: 20137776; PMCID: PMC2820174.
- Santos D, Mahtab M, Boavida A, et al. Role of the DDX11 DNA Helicase in Warsaw Breakage Syndrome Etiology. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2308. doi: 10.3390/ijms22052308. PMID: 33669056; PMCID: PMC7956524.
- Alkhunaizi E, Shaheen R, Bharti SK, et al. Warsaw breakage syndrome: Further clinical and genetic delineation. *Am J Med Genet A*. 2018;176(11):2404-18. doi: 10.1002/ajmg.a.40482. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30216658; PMCID: PMC6289708.
- Cucco F, Musio A. Genome stability: What we have learned from cohesinopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2016;172(2):171-8. doi: 10.1002/ajmg.c.31492. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27091086.
- Piché J, Van Vliet PP, Pucéat M, et al. The expanding phenotypes of cohesinopathies: one ring to rule them all! *Cell Cycle*. 2019;18(21):2828-48. doi: 10.1080/15384101.2019.1658476. Epub 2019. PMID: 31516082; PMCID: PMC6791706.
- Pisani FM. Spotlight on Warsaw Breakage Syndrome. *Appl Clin Genet*. 2019 Dec 5;12:239-248. doi: 10.2147/TACG.S186476. PMID:31824187; PMCID: PMC6901054.
- Longerich S, Li J, Xiong Y, et al. Stress and DNA repair biology of the Fanconi anemia pathway. *Blood*. 2014 Oct 30;124(18):2812-9. doi: 10.1182/blood-2014-04-526293. Epub 2014 Sep 18. PMID: 25237197; PMCID: PMC4314529.
- Duker A, Jackson A, Bober M. Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism Type II. *dam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al. editors. GeneReviews® [Internet]. 2021. PMID:34978779*
- Capo-Chichi JM, Bharti SK, Sommers JA, et al. Identification and biochemical characterization of a novel mutation in DDX11 causing Warsaw breakage syndrome. *Hum Mutat*. 2013;34(1):103-7. doi: 10.1002/humu.22226. Epub 2012 Oct 17. PMID: 23033317; PMCID: PMC4599780.
- Bottega R, Napolitano LMR, Carbone A, et al. Two further patients with Warsaw breakage syndrome. Is a mild phenotype possible? *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(5):e639. doi: 10.1002/mggg.3.639. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30924321; PMCID: PMC6503064.