

## Aberraciones cromosómicas en un hospital pediátrico de tercer nivel. Anillos de los cromosomas 13 y 18

*Chromosome abnormality in a pediatric tertiary hospital. Ring Chromosomes 13 and 18*

**Juan Manuel Aparicio Rodríguez**

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

[jmapar@telmexmail.com](mailto:jmapar@telmexmail.com)

### Resumen

La alteración autosómica debido a la formación de un anillo, es una aberración rara de cualquier cromosoma 13 y 18 que está relacionada con las malformaciones fenotípicas, problemas neurológicos y anormalidades genitales.

Se presenta el caso clínico de polimalformado con cráneo treboliformedismorfias con convulsiones tempranas y malformaciones genitales con micropene. Entre las alteraciones cromosómicas, el anillo de herencia autosómica del cromosoma 13 y 18 no son frecuentes, las alteraciones fenotípicas en este estudio son en relación a las malformaciones craneofaciales, genitales y neurológicas.

**Palabras clave.** cromosoma 13 cromosoma 18, cromosoma del anillo, cariotipo, mosaicismo, malformaciones.

### Abstract

The autosomic alteration due to a ring formation is a rare aberration of either chromosome 13 and 18 which is in relation with phenotypic malformations, neurologic problems and genital abnormalities.

It is the clinic case of polimalformado with skull treboliformedismorfias with early seizures, and genital malformations with micropenis. Among the chromosomal alterations, the autosomal ring of chromosome 13 and 18 are not frequent, the

phenotypic alterations in this study are in relation to Craniofacial, genital, and neurological malformations.

**Key Words:** chromosome 13, chromosome 18, chromosome ring, karyotype, mosaicism, malformations.

**Fecha recepción:** Agosto 2012

**Fecha aceptación:** Octubre 2012

---

## Introducción

Tomando en consideración que las mutaciones o aberraciones cromosómicas son consideradas alteraciones en la estructura o el número de cromosomas. Se consideran principalmente debido a la gametogénesis error innato (meiosis) o durante las primeras divisiones celulares de cigoto. Todas estas alteraciones pueden observarse durante la metafase del ciclo celular, donde pierde el ADN son vistos por reparaciones de DNA procesos de deficiencia o ausencia total, entre otros. 4617 estudios cromosómicos se realizaron en el Hospital Para El Niño Poblano (Hospital Pediátrico) en México (desde 1992 hasta 2011) fueron 34,6% (1596 pacientes) mostrados alteraciones cromosómicas diferentes y sólo dos pacientes demostraron anillo aberraciones cromosómicas.

Estos cambios cromosómicos se clasifican como alteraciones estructurales. Ambos pacientes pediátricos con estas enfermedades genéticas se describen en este estudio para analizar sus características clínicas, tratamientos médicos o quirúrgicos según las alteraciones fenotípicas.

Los cromosomas contienen proteínas, que sirven para empaquetar el ADN y controlar sus funciones Thanbichler et al., 2005; Sandman et al., 1998; Sandman y Reeve, 2000; Pereira et al., 1997. Los cromosomas son diferentes según una variedad de organismos. La molécula de ADN puede ser circular o lineal y puede estar compuesta de 100.000 a 10,000,000,000 Paux et al., 2008 nucleótidos en una cadena larga. Normalmente, las células eucariotas (células con núcleo) tienen grandes cromosomas lineales y células procariotas (células sin núcleo definido) Thanbichler y Shapiro, 2006; Nakabachi et al.,

2006; Pradella et al., 2002, tienen pequeños cromosomas circulares. Además, las células pueden contener más de un tipo de cromosoma.

Con respecto al número de pares cromosómicos alteraciones 13 y 18, monosomías, tetrasomías, deleciones, translocaciones y formaciones en el anillo de material cromosómico con pérdidas variables y características fenotípicas similares figuras 1, 2, 3, 4 han sido descritas como malformaciones retraso, hipotonía y craneofaciales mentales, que pueden variar dependiendo del grado (Vivarelli R et al., 1992, McGinniss MJ y cols, 1993, Khalifa m et al.1996).

Dentro de la Monosomía del cromosoma 18, existen dos variantes: Monosomía 18p y 18q; Aunque 70 pacientes con este desorden cromosómico 18p se ha observado en ambos monosomías, hay también retraso mental, las paredes redondeadas anormalidades esqueléticas y conectivo. Aunque 50 pacientes informaron con monosomía 18q, existen alteraciones craneofaciales tales como microcefalia y el prognatismo, así como las alteraciones vertebrales.

Alteración en el cromosoma del anillo 18 (r18) figura 4, sin embargo, es una entidad rara de la genética y el cuadro clínico es menos severo que el que ha presentado la monosomía 18, aunque algunas alteraciones clínicas se producen en ambos síndromes. Se ha observado hipotonía (90%), microcefalia (75-90%), epicanto presente más de dos tercios y hipertelorismo, trastornos oculares como estrabismo (50%), ptosis, nistagmo, aniridia parcial y microftalmia; malformaciones de las estructuras auditivas, implantación baja de las orejas, baja comisura oral, microglosia y micrognatia. Además, trastornos neuroconductuales como autismo (JP Fryns y Kleczkowska, 1992), epilepsia y Artrogriposis múltiple congénita (Sheridan E y cols, 1994). Algunas otras manifestaciones clínicas que han surgido son: anormalidades esqueléticas de las extremidades inferiores y superiores (Andersen UM, 1992), clinodactilia del quinto dedo y superposición de los dedos del pie. Se han observado anomalías de los órganos genitales. La disminución de los desordenes clínicos puede ser el resultado de una alteración cromosómica en mosaico como el paciente en este estudio. Otros hallazgos asociados que se han documentado son trastornos renales y cardiovasculares, cuerpo hemiatrofia con hiperpigmentación de la

piel e Hipomelanosis (Bocian E. et al., 1993) en pacientes con mosaico de r18; deficiencia de la hormona de crecimiento (Meloni A. et al., 1994) por una disfunción neurosecretoras (Aritaki S. et al., 1996, Eiben B, et al., 1992), así como el hipotiroidismo y el hipoparatiroidismo. Más de 70 casos r18 afectados se han descrito en la literatura, Fukushima en 1984 observó una asociación entre el anillo y tiroiditis autoinmune. Ha habido defectos en la línea media que van desde un cierre incompleto del paladar a graves problemas de holoprosencefalia (Sheridan E et al, 1994). El legado de anillo del cromosoma 18 es raro, siendo en particular formaciones cromosómicas en anillo de novo, el más frecuente. Algunos autores mencionan que la cancelación se produce en 18p 11 y 18q23.

En relación con el cromosoma 13, figuras 1, 2 se han publicado más de 60 casos, en los que falta el brazo largo del cromosoma D y el cromosoma de este grupo ha sido reemplazado por un anillo. Aunque estos casos pueden representar la heterogeneidad, hay evidencia que sugiere que el cromosoma afectado es el número 13. El promedio de supervivencia es variable, 39 meses para casos 13q y 89 meses para casos 13r.

La pérdida del brazo largo de uno de los cromosomas del grupo D, fue descrita, inicialmente, en un paciente con deficiencia del crecimiento que se presentó desde la edad prenatal. Posteriormente, se han descrito más de 50 casos y el cromosoma con pérdida parcial ha sido considerado como el número 13. El fenotipo varía, pero el patrón de malformaciones permite sospechar la existencia de este trastorno. Se ha observado un fenotipo, donde falta parte del brazo corto y parte del brazo largo del cromosoma 13. Las siguientes características se han observado en los pacientes 13q-; sistema nervioso central, cuello corto y redundante, (Hsu TC 1979), todos los pacientes presentaron retraso mental y somático, muchos han sido hipotónicos (Huret 2000), microcefalia (con tendencia a la hidrocefalia, trigonocefalia, aprosencefalia, arrinencefalia (Kelman LM,2004) y holoprosencefalia (Huret y cols 2000). Agenesia del cuerpo calloso (Guala A et al. 1997) y la alopecia. Aunque el grado de deterioro mental ha sido variable, la mayoría de los pacientes tienen retraso mental severo. Otros defectos como microftalmia, coloboma del iris, nervio óptico displasia e hipertelorismo, pliegues epicánticos, telecantus

y aparente ptosis. Puente nasal prominente. Paladar hendido, micrognatia, el paladar alto se ha descrito en varios casos de síndromes 13q.

Se han discutido las alteraciones fenotípicas asociadas con diferentes grados de eliminación e hipoplasia del pulgar que faltaban en 70% de los casos con 13q- aproximadamente y en menos de 30% de los casos también se observó el 13r, clinodactilia del quinto dedo, talipes, pliegues Simian, sinostosis del cuarto y quinto metacarpianos y equinovarus. Cambios de pigmentación. Anomalías cardiovasculares congénitas (defecto en el septo ventricular o malformación aórtica), se han descrito alrededor de 50% de ambos grupos.

Dentro de las anormalidades informaron musculoesquelética dislocación bilateral de la cadera, hernia inguinal y coxa valga. Las anomalías genitourinarias están representadas por hipospadias, criptorquidia, hendidura escroto o pene Hipoplásico, pequeño y riñón pélvico (Sparkes 1967) y atresia anal; anormalidades renales y pélvicas rhabdomyosarcoma (Woods CG et al. 1994). Retinoblastoma unilateral o bilateral, que se ha documentado en más de la mitad de los casos 13q - fue más notoria (Taylor et al. 1970), así como en varios pacientes con el anillo del cromosoma 13 (Grace et al., 1971).

Resultados de compactación de los cromosomas duplicados durante la mitosis y meiosis en la estructura clásica de cuatro brazos conocida. Recombinación cromosómica desempeña un papel vital en la evolución y diversidad genética, Hinnebusch y Tilly, 1993. Si estas estructuras comienzan a través de procesos conocidos como mutación e inestabilidad cromosómica, la célula puede morir, o puede evitar apoptosis conducen a la iniciación del cáncer.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Estudios cromosómicos (cariotipos) donde realiza para todos los pacientes en este estudio utilizando las bandas GTG. 4617 cariotipos se realizaron en el Hospital Para el Niño Poblano, México en 19 años de periodo de tiempo (desde 1992 hasta 2011) figuras 5,6. Sin

embargo, solo 1596 pacientes (34.6%) mostraron alteraciones cromosómicas, entre la población de estudios se analizaron pacientes pediátricos con diversas enfermedades genéticas. Para los pacientes r18 se realizó el estudio del cariotipo, se analizaron 80 metafases con dos líneas celulares, de los cuales 12 metafases mostraron una fórmula normal 46 XY y 68 metafases restantes un anillo del cromosoma 18 con fórmula cromosómica 46 XY/46 XY, r (18) figura 4.

Para paciente r13 figura 1, del estudio del cariotipo, se analizaron 100 metafases con dos líneas celulares, de los cuales 20 metafases mostraron un hombre fórmula normal 46 XY y 80 restantes metafases un anillo del cromosoma 18 con fórmula cromosómica 46 XY/46 XY, r (18). El cariotipo de la madre, en 100 metafases, también encuentra dos líneas celulares, de que 90 metafases mostraron una fórmula femenina normal 46, XX y 10 restantes metafases un cromosoma 18 anillo con fórmula cromosómica 46 XX/46 XX, r (18). Sin embargo el padre presentó entre 100 metafases una fórmula cromosómica normal, 46 XY.

Se realizaron estudios diferentes para los pacientes tanto r18 y r13; las determinaciones hormonales (17-oh-progesterona, dehidroepiandros-cationes y serum cortisol) y ultrasonido pélvico. Además por solicitud de Servicio de Urología se realizó ecocardiograma de la vejiga y la pelvis debido a la asociación de estas anomalías cromosómicas con alteraciones renales.

## **DISCUSIÓN**

Las aberraciones cromosómicas son alteraciones en las estructuras normales de cromosomas de una célula y son una causa importante de enfermedades genéticas en los seres humanos, conocidos como enfermedad genética que pueda tener o no un patrón de herencia, los síndromes r13 o r18 son raros y clínicamente tienen patrones similares. La mayoría de estos pacientes fueron registrados con trastornos craneales y microcefalia

retraso mental o con cráneo treboliforme como en este estudio. En aproximadamente el 50% de los pacientes con esta anomalía cromosómica, hay antecedentes de bajo peso al nacer datos no observados en este trabajo. Sin embargo las alteraciones faciales son representadas por hipertelorismo, epicanto y orejas de implantación baja en algunos casos se ha observado.

El mecanismo molecular de la carcinogénesis, a nivel del estómago está en relación directa a una pérdida de heterocigocidad genética, juntada con alteraciones en el cromosoma 18 (Tahara, et al., 1993), así como trastornos mieloides en pacientes con malformaciones estructurales de las formaciones de anillo del cromosoma 7 y 18. Es posible pensar que existe una relación causal significativa entre desequilibrio genético y la posibilidad de desarrollar este tipo de tumor. La pérdida del brazo largo del cromosoma 13 banda q-14 ha sido la región específica, implicada como una causa en este caso en particular para el retinoblastoma. Sería conveniente realizar estudios cromosómicos en los pacientes con retinoblastoma con deficiencia mental y crecimiento, así como otras anomalías mencionadas anteriormente.

Aproximadamente 70 pacientes afectados con r18 y r13, al igual que en este estudio (figuras) están en relación con manifestaciones clínicas similares anomalías esqueléticas de las extremidades inferiores (Andersen, 1992), neurológicas trastornos como el autismo (Frynsjp y Kleczkowska a., 1992), epilepsia, artrogriposis múltiples trastornos congénitos y neurológicas, Hemiatrofia corporal con hiperpigmentación de la piel e Hipomelanosis (Bocian E., et al. 1993) en pacientes con mosaico de r18, deficiencia de la hormona de crecimiento hipotalámico de origen que no fue confirmada en este estudio (Meloni A., et al., 1994) por una disfunción neurosecretoras (Aritaki S. et al., 1996). La disminución de las anomalías en los órganos genitales de una quinta parte de los pacientes eran reportados. La diferencia en este estudio podría ser debido al resultado de una alteración cromosómica 13 o 18 en mosaicismo.

Hemiatrofia corporal con hiperpigmentación de la piel hipomelanosis (Bocian e. et al., 1993) en pacientes con mosaico de r18, debido a la deficiencia de la hormona hipotalámica (Meloni A. et al., 1994) por una disfunción neurosecretoras (Aritaki S. et al.,

1996, Eiben B, et al., 1992). Así como el hipotiroidismo e hipoparatiroidismo, más de setenta casos r18 afectados se han descrito por Fukushima en 1984. También hay una asociación entre el anillo y tiroiditis autoinmune, paladar hendido (Gorlinr. J., 1971).

Alteración en los cromosomas del anillo tanto 13 y 18 registrados en las madres portadores sanos con mosaicismo 46XX/46XX r(18) y niños de r(13) con malformaciones múltiples fenotípicas como en este estudio (figuras), si se compara con las madres informadas con una línea de células individuales (Frynsjp, et al., 1992). Los defectos de la línea media se han observado desde un cierre incompleto del paladar a graves problemas de holoprosencefalia (Sheridan E y cols, 1994).

Una investigación del defecto del gen en el cromosoma 13 y 18 años ha sido realizado usando marcadores específicos en estudios comparativos. En lo referente a la asesoría genética en el diagnóstico prenatal es posible detección temprana de los ambos r13 o r18. Existen estudios de amniocentesis ya descrita en el primer trimestre del embarazo (Beiben y cols, 1992), posteriormente confirmando las malformaciones en el estudio de necropsia de feto (El fj. et al., 1996).

Divulgó las trisomías de lesiones, duplicaciones o anillos 13 y 18 años, relacionado con el retraso mental, hipotonía y malformaciones craneofaciales que varía según el grado de supresión o tipo de trisomía (Vivarelli, R. et al., 1992, Mj y cols, 1993, Mcginnisskhalifa, M et al., 1996).

Este papel divulga el caso de dos pacientes masculino con síndrome del anillo 13 18 respectivamente, tratados en un hospital pediátrico, que presenta algunas de las malformaciones clínicas típicas de esta cromosopatía como se mencionó anteriormente; es interesante comparar ambos 13 y 18 anillo con las trisomías 13 y 18 puesto que ambas aberraciones cromosómicas tienen alteraciones clínicas específicas.

Tanto las trisomías, y los síndromes de Edwards y Patau raramente se encuentran entre los pacientes pediátricos. Ambos síndromes comparten síntomas similares y comparten algunas manifestaciones clínicas como r13 y r18 aberraciones cromosómicas. Figura 16, B y C muestran un paciente femenino con trisomía del cromosoma 13 o síndrome de Patau con cara hipoplásica, bilateral de labio leporino y paladar hendido y craneofacial



dimorfismo, ausente o malformado, nariz especial, flexión de los dedos de ambas manos. Trisomía 13, es el menos común de los trisomías autosomal, después de síndrome de Down (trisomía 21) y el síndrome de Edwards (trisomía 18). La copia extra del cromosoma 13 en el síndrome de Patau provoca graves defectos neurológicos y del corazón, que hacen difícil la supervivencia de los recién nacidos. En relación con el síndrome de Edwards en un paciente masculino se observó hirsutismo, microcefalia, sinofris, hipoplasia de la mandíbula además flexión de los dedos de ambas manos, que cariotipo revela una trisomía 18, figura 21, B, C y D.

Como se ha mencionado alteraciones de anillo en este estudio de ambos cromosomas 13 y 18 anillo aberraciones; figura 15, B y C lo muestra un paciente femenino con labio leporino y paladar y craneofacial dimorfismo hipertelorismo caracterizada por la deformidad progresiva de la columna vertebral con hemivértebra y malformación del anillo del cromosoma 13 (Aparicio et al., 2000) y que son diferentes características clínicas de un paciente masculino con una aberración de cromosoma 18 anillo con general hipertelorismo hipoplasia y hipotonía, genitales ambiguos y las manos pequeñas con especial flexión de los dedos figura 22B y C. Aparicio et al., 1998.

Algunas mutaciones son neutrales y tienen poco o ningún efecto. Sin embargo, otra de las aberraciones cromosómicas, cambian la vida del paciente y tiene un gran papel en la evolución. Por lo tanto, asociaciones internacionales e instituciones como el Instituto Vega presenta los datos de la anotación manual del genoma humano. La anotación que se muestra en esta versión de Vega es de un datafreeze tomado de 2008 a 2011 y las estructuras del gene, presentadas en la tabla 2.

Un número anormal de cromosomas o conjuntos de cromosomas, aneuploidía, puede ser letal o dan lugar a genética con trastornos Huret et al.. 2000. algunas de las principales alteraciones cromosómicas en este estudio se puede ver en la tabla 1 y figuras 5 y 6. La asesoría genética fue ofrecida para el portador en este estudio, que llevan estas reorganizaciones cromosómicas. La ganancia o pérdida de ADN de los cromosomas puede conducir a una variedad de trastornos genéticos como se encontró en este estudio. Es

importante un diagnóstico temprano y preciso de estas aberraciones cromosómicas, para realizar a un tratamiento temprano, un mejor asesoramiento genético y una mejor calidad de vida.

## BIBLIOGRAFIA

Fryns J.P., & Kleczkowska A. (1992). Autism And Ring Chromosome 18 Mosaicism (Letter). *Clin Genet*, 42-55.

Gorlinrj (1971). Facial clefting syndromes. *birth defect*, 7(7), 3-49.

Hinnebusch J., & Tilly, K., (1993). Linear plasmids and chromosomes in bacteria. *MolMicrobiol*, 10, 917–22.

Kelman, L.M., & Kelman, Z. (2004). Multiple origins of replication in archaea. *Trends Microbiol*, 12 (9), 399–401.

Paux, E., Sourdille, P., & Salse, J. (2008). A Physical Map of the 1-Gigabase Bread Wheat Chromosome 3B. *Science*, 322, 101–104.

Sandman, K., & Reeve, J.N. (2000). Structure and functional relationships of archaeal and eukaryal histones and nucleosomes. *Arch. Microbiol*, 173, 165–9.

Thanbichler, M., & Shapiro, L (2006). Chromosome organization and segregation in bacteria. *J. Struct. Biol*, 156, 292–303.

Vivarelli, Paolieri, M., ANICHINI, C., Scarinci, R., Berardi, R., Rosaia, L., & Pucci, L. (1992). Correlations Between Karyotype And Phenotype In Structural And Numerical Abnormalities Of Chromosome 18. *Boll Socitalbiolsper*, 68, 263-9.

Woods, C., Bankier, A., Sheffield, L., Slaney, Smith, K., Voullaire, L., & Wellwsley, D. (1994). Asimmetry And Skynpigmentary Anomalies In Chromosome Mosaicism. *J Med Genet*, 31, 694-701.

## FIGURE LEYENDS

**Figure 1 A.** Female patient with bilateral cleft lip and palate and cranio-facial dimorphism and hypertelorism B. characterized by progressive deformity of spine with hemivertebrae. C. karyotype revealed a 13 chromosome ring malformation.

**Figure 2 A.** Female patient with Patau syndrome with hypoplastic face, bilateral cleft lip and palate and cranio-facial dimorphism, absent or malformed nose B. especial flexion of the fingers on both hands C. karyotype revealed a 13 chromosome trisomy.

**Figure 3 A.** Male patient with hirsutism, microcephaly, sinofris and general hypoplasia B. hypoplasia of the jaw C. especial flexion of the fingers on both hands D. Karyotype reveals an 18 trisomy.

**Figure 4 A.** Male patient with general hypoplasia and hipotonía, ambiguos genital and hypertelorism B. Small hands with especial flexion of the fingers C. karyotype reveal an 18 ring chromosome aberration.

**Figure 5.** 4617 karyotypes were performed from 1992 to 2011, where 1596 patients (34.6%) showed chromosomal alterations.

**Figure 6.** Chromosomal alterations in 19 years, shows 1596 patients (34.6%) with different aberrations. From these, 1553 (33.6%) were trisomy.

## TABLES

**Table 1.** Different chromosomal alteration in 19 years at the Hospital Para el Nino Poblano, Mexico.

**Table 2.** Sequencing (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq/>) of the human genome

has provided a great deal of information about each of the chromosomes. This table is compiling statistics for the chromosomes, based on the Sanger Institute's human genome information in the Vertebrate Genome Annotation (VEGA) database. Vega.sanger.ad.uk,2008-2011



A

B



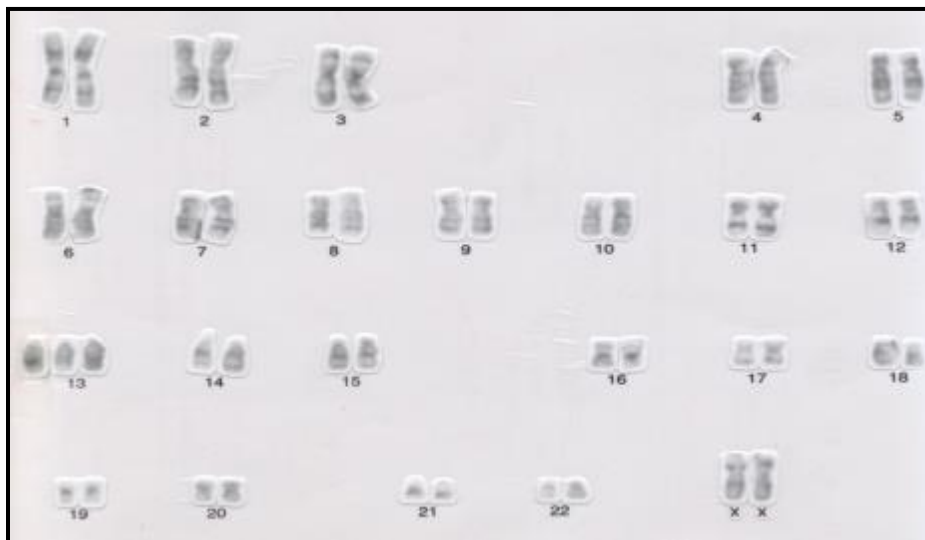
C

Figura 1



A

B



C

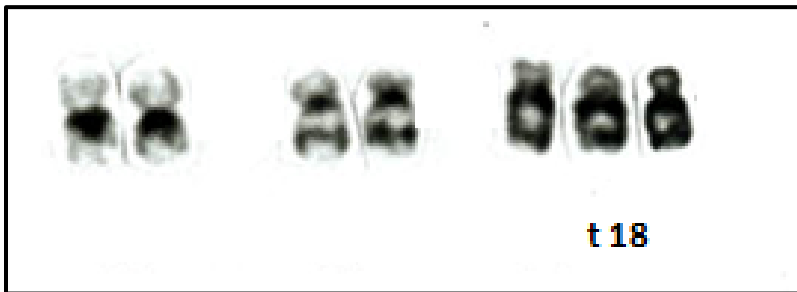
Figura 2



A

B

C



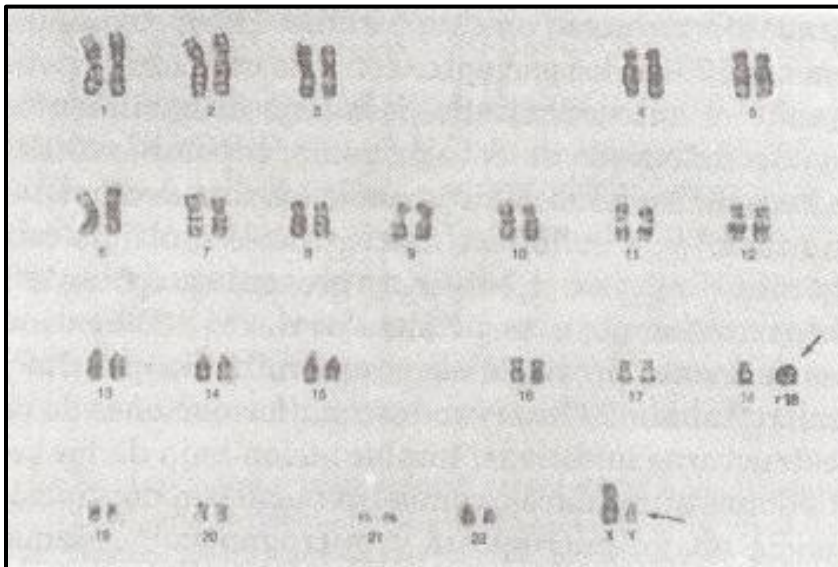
D

Figura 3



A

B



C

Figure 4

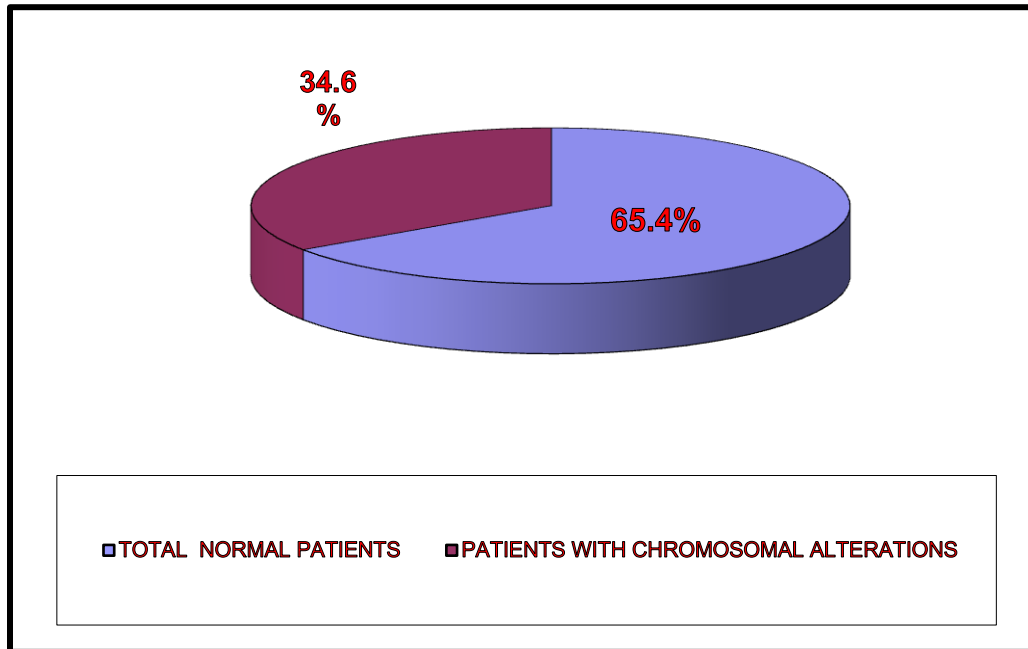


Figura 5.



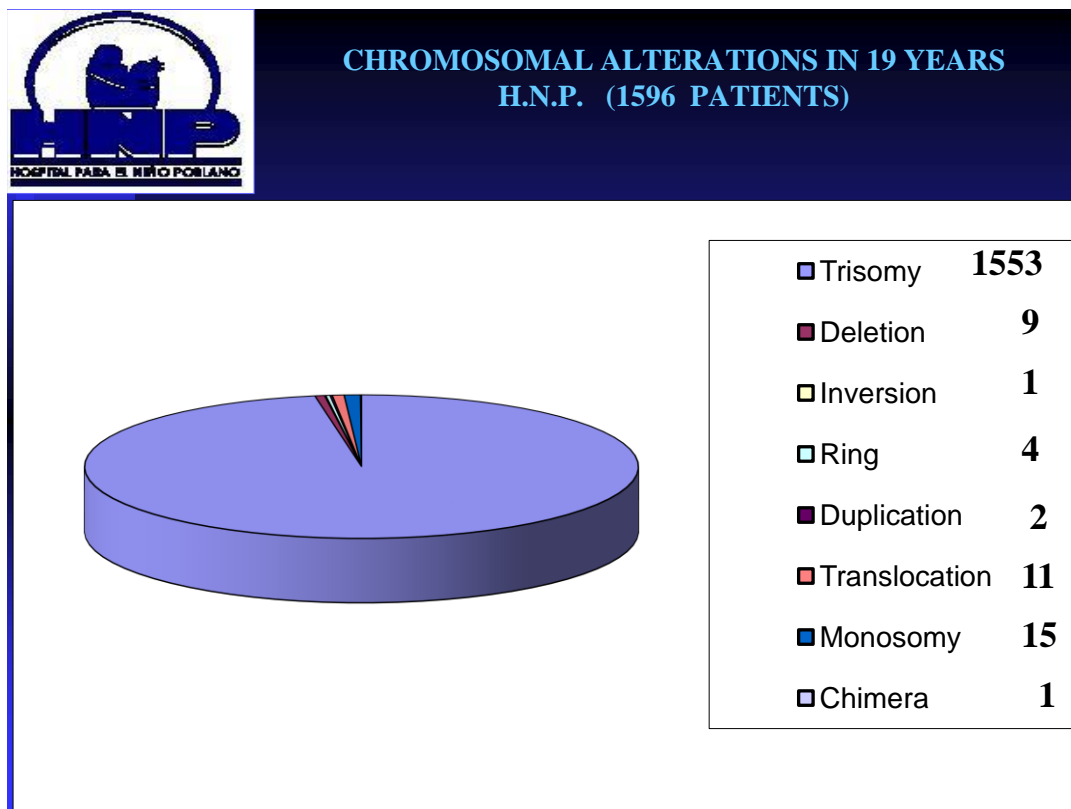


Figura 6.

TABLE 1

Chromosomal aberration(%)patients	
1. Trisomy	1553
2. Deletions (chromosomes 4,6,9)	6
Other deletions	3
3. Inversion	1
4. Ring	4
5. Duplication	2
6. Translocation	11
7. Monosomy	15
8. Chimera	1

<b>Chromosomal aberrations(34.6%) 1596</b>	
<b>Total Trisomies(33.6%) 1553</b>	
<b>A-Trisomy 21</b>	<b>(32.8%)1511</b>
1. T 21	1127
2. T21;14	260
3. T21;21	43
4. Mosaicism	81
<b>B-Various Trisomies:</b>	<b>(0.90%)42</b>
<b>Different chromosomal aberrations:</b>	<b>(0.93%) 43</b>
<b>Total (karyotype studies in 19 years)(100%) 4617</b>	
<b>Total normal karyotypes(65.4%) 3021</b>	
<b>Total chromosomal aberrations(34.6%)1596</b>	

Table 2.

<b>Chromosome</b>	<b>Genes</b>	<b>Total bases</b>	<b>Sequenced bases</b>
1	4,220	247,199,719	224,999,719
2	1,491	242,751,149	237,712,649
3	1,550	199,446,827	194,704,827
4	446	191,263,063	187,297,063
5	609	180,837,866	177,702,766
6	2,281	170,896,993	167,273,993

7	2,135	158,821,424	154,952,424
8	1,106	146,274,826	142,612,826
9	1,920	140,442,298	120,312,298
10	1,793	135,374,737	131,624,737
11	379	134,452,384	131,130,853
12	1,430	132,289,534	130,303,534
13	924	114,127,980	95,559,980
14	1,347	106,360,585	88,290,585
15	921	100,338,915	81,341,915
16	909	88,822,254	78,884,754
17	1,672	78,654,742	77,800,220
18	519	76,117,153	74,656,155
19	1,555	63,806,651	55,785,651
20	1,008	62,435,965	59,505,254
21	578	46,944,323	34,171,998
22	1,092	49,528,953	34,893,953
X (sex chromosome)	1,846	154,913,754	151,058,754
Y (sex chromosome)	454	57,741,652	25,121,652
<b>Total</b>		<b>32,185 3,079,843,747</b>	<b>2,857,698,560</b>

