

DELECIÓN 14q PROXIMAL, PRESENTACIÓN DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

F. López-Grondona¹, L. Rodríguez¹, E. Mansilla¹, M.L. Martínez-Fernández¹, M.L. Martínez-Frías^{1,2}.

¹ ECEMC, Centro de Investigación de Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Here we present two unrelated cases that came to our service for families that are looking for information on the diagnostic on malformation syndromes and infants with congenital defects. Both cases show as common signs psychomotor delay, microcephaly, corpus callosum agenesis and inespecific facial phenotype. We perform a high resolution G-bands karyotypes, and both of them showed a "de novo" deletion in the proximal region of a chromosome 14, with different break points but with a common region deleted. The karyotype of the first case was 46,XY, del(14)(q12;q21.1), and the karyotype of the second case 46,XX del(14)(q11.2;q13.1). We discussed the possible candidates genes that could be related with the phenotype and review the different reported cases.

Introducción

La delección intersticial proximal del cromosoma 14 es una alteración cromosómica relativamente rara, existiendo hasta la fecha al menos 15 casos publicados [Kodoma y cols., 1990; Levin and Surana 1991; Shapira y cols., 1994; Grammatico y cols., 1994; Bruyere y cols., 1996; Govaerts y cols., 1996; Chen y cols., 1997; Schuffenhauer y cols., 1999; Metha y cols., 1999; Ramelli y cols., 2000; Kamnasaran y cols., 2001; Su y cols., 2004] entre los cuales no existe un patrón fenotípico específico que distinga clínicamente a esta alteración. Esto podría deberse a que la delección no es la misma en todos ellos. Los puntos de rotura son distintos y, por tanto, los segmentos delecionados no se corresponden aunque sí se sobreponen. Aun así, existen signos clínicos que se repiten en la mayoría de los casos descritos, lo que permite plantear una relación causal con genes localizados en esta región. Los más frecuentes de estos signos son: retraso del desarrollo psicomotor generalmente severo, microcefalia, distintas manifestaciones del espectro de la holoprosencefalia (desde holoprosencefalia más cebocefalia hasta alteraciones en el desarrollo del cuerpo calloso) y retraso del crecimiento generalmente postnatal, con un aspecto facial dismórfico inespecífico.

Describimos dos pacientes, un niño y una niña no relacionados, que presentan retraso psicomotor importante, microcefalia, agenesia de cuerpo calloso y facies dismórfica no similar.

Casos Clínicos

Caso Nº 1: Lactante varón, cuyos padres acuden a nuestro centro derivados desde la unidad de Neurología de un hospital de Madrid, para opinión diagnóstica y asesoramiento genético, cuando tiene 7 meses de edad. Es el segundo hijo de una madre sana de 33 años, y padre de 34 con diagnóstico de epilepsia secundaria a traumatismo craneoencefálico en tratamiento anticonvulsivante desde los 9 meses hasta los 18 años y con secuela de hemiparesia derecha. No hay antecedentes de consanguinidad. El primer hijo es una niña de 3 años, sana. La gestación del propositus fue normal y controlada, sin patología materna y sin exposición a teratógenos. El parto se produjo a las 38 semanas por cesárea, ya que la madre tuvo una cesárea previa. El peso al nacimiento fue de 3.860 g (p75-90), la talla de 51 cm (p75-90), y el perímetro cefálico de 34 cm (p50-75); el Apgar fue de 9-10. El niño fue dado de alta como recién nacido sano adecuado a la edad gestacional. Sin embargo, la evolución no fue buena. A los 6 meses el niño presentó microcefalia de 39 cm y retraso en adquisiciones motoras, episodios sugestivos de espasmos infantiles poco definidos y talla y peso conservados. Se realizaron distintos estudios entre los cuales la RMN cerebral demostró la existencia de una agenesia de esplenio posterior y rostrum e hipoplasia del resto del cuerpo calloso. Los resultados de dos electroencefalogramas, y de los análisis del perfil bioquímico, hemograma, TORCH, estudios metabólicos y de función tiroidea, fueron normales. Se le había realizado un cariotipo convencional con bandas G, que se informó como 46, XY, normal.

En el examen físico efectuado a los 7 meses mostró: peso de 9,2Kg (p75-90), talla de 69 cm (p50), perímetro cefálico de 40,5 cm (p<3). La facies presenta puente nasal bajo y ojos levemente protruyentes, sin otras dismorfias. El cráneo con microcefalia, mostraba aplanamiento occipital y leve trigonocefalia. El niño tenía clinodactilia del 5° dedo de ambas manos, hipotonía axial y tono fluctuante en miembros, con irritabilidad fácil y movimientos disquinéticos; no sostenía la cabeza, no fijaba la mirada ni cogía objetos. Presentaba, además, frecuentes infecciones respiratorias altas y vómitos postprandiales en múltiples ocasiones. Comenzó con terapia de estimulación Vojta. A los 7 meses y dos semanas permaneció ingresado durante 7 días por un episodio paroxístico afebril, con estudio metabólico, analítica y electroencefalograma normales. Comenzó terapia anticonvulsivante con Fenobarbital, continuando con crisis tónicas esporádicas.(Figura 1).

FIGURA 1



Caso 1°:
Aspecto de la cara del niño a los 7 meses de edad.

A los 20 meses presentaba un peso de 10,5 Kg (p25), una talla de 81 cm (p25) y un perímetro cefálico de 43 cm (p<<3), con ausencia de sedestación y sólo lenguaje gutural, tenía reflujo gastroesofágico en tratamiento medicamentoso y epilepsia controlada con Fenobarbital.

Caso N°2: Niña de 2 años y 2 meses que acude a nuestro centro con la hipótesis diagnóstica de síndrome de Aicardi. Es la primera hija de una madre de 33 años, operada a los 30 años de bocio nodular y en tratamiento desde entonces con Levothroid, estando eutiroides y controlada durante la gestación. El padre de 33 años es sano, y no hay

consanguinidad. El embarazo fue controlado y cursó sin patologías. El parto fue espontáneo y normal a las 38 semanas. La niña pesó al nacer 3.130 g (p50) y midió 47 cm (p25), con un perímetro cefálico de 34 cm (p75). Se consideró que tenía un aspecto normal, salvo orejas despegadas y lisas, con clinodactilia del 4° dedo del pie derecho. A las 13 horas de vida mostró dificultad respiratoria nasal, con cianosis y espiración ruidosa de carácter intermitente, por lo que permaneció 5 días en cámara Hood. Se dio de alta a los 11 días con diagnóstico de insuficiencia respiratoria neonatal autolimitada. A las 10 semanas de vida ingresó para estudio por falta de medro, con un peso de 3.470 g (p<3), una talla de 55 cm (p50) y un perímetro cefálico de 35 cm (p<3). Se realizó evaluación completa, con TAC torácico, ecografía cerebral, pruebas metabólicas, hemograma, perfil bioquímico y electroencefalograma que fueron normales. El test de hipotiroidismo congénito fue normal. Dentro del estudio de función tiroidea se encontró la TSH elevada, con hormonas tiroideas normales, y se catalogó como hipotiroidismo transitorio secundario a patología materna, diagnóstico que se descartó en endocrinología. Recibe hormona tiroidea durante un mes, retirándose el tratamiento y evaluándose TSH que fue normal. Evoluciona con microcefalia, dificultad alimentaria con vómitos frecuentes, ganancia pondo-estatural escasa, estreñimiento, hipotonía y retraso del desarrollo psicomotor. Se realizó un TAC cerebral que mostró agenesia de cuerpo calloso e imágenes de aumento del espacio aracnoideo frontal bilateral. Se le había realizado un cariotipo convencional con bandas G, que se informó como 46,XX, normal.

A los 9 meses todas las medidas antropométricas están muy por debajo del percentil 3, mostrando hipotonía franca de tronco, fontanela anterior cerrada y estrabismo convergente bilateral. En el fondo de ojo se visualiza imagen sugerente de coriorretinitis en ojo derecho, por lo que se realiza estudio TORCH y de citomegalovirus que resultan ambos negativos. Los Rx de columna y tórax fueron normales. Los potenciales evocados visuales fueron normales. Comenzó con terapia de rehabilitación sin que la madre notase progresos evidentes. Se descartó el diagnóstico de Aicardi, sugerido por la coriorretinitis.

En el examen físico a los 2 años y 2 meses se observa: peso, talla y perímetro cefálico muy por debajo del percentil 3, aspecto desnutrido con ausencia de panículo adiposo, microcefalia con aplanamiento occipital, hipotonía generalizada, sostén cefálico incompleto, ausencia de lenguaje, sonrisa ocasional e irritabilidad fácil. Facies con puente nasal levemente alto, narinas antevertidas, mordida invertida, mentón levemente prognático, estrabismo convergente, orejas grandes lisas y despegadas (Figura 2).

FIGURA 2



Caso 2°:
Aspecto de la cara de la niña a los 2 años y 2 meses de edad.

Estudio citogenético

Tras la realización en ambos niños de un estudio citogenético de alta resolución, obtuvimos los siguientes resultados:

Caso N° 1: **46,XY, del (14)(q12;q21.1)** (Figura 3a)

Caso N° 2: **46,XX, del (14)(q11.2;q13.1)** (Figura 3b)

Los cariotipos de alta resolución realizados a los padres de ambos niños fueron normales, por lo que las alteraciones de los dos pacientes han ocurrido de novo.

Comentarios

En todos los casos publicados con la delección proximal 14q [Kodoma y cols., 1990; Levin and Surana 1991; Shapira y cols., 1994; Grammatico y cols., 1994; Bruyere y cols., 1996; Govaerts y cols., 1996; Chen y cols., 1997; Schuffenhauer y cols., 1999; Metha y cols., 1999; Ramelli y cols., 2000; Kamnasaran y cols., 2001; Su y cols., 2004], más los dos que aquí se describen (17 casos en total), se incluyen en el intervalo citogenético 14q11.1q22. Sin embargo, como se observa en la Tabla 1, sus fenotipos son heterogéneos, aunque en la mayoría de los casos existen algunos signos comunes que son: retraso del desarrollo psicomotor (14/17), microcefalia (14/17), alteraciones del SNC correspondientes al espectro de la holoprosencefalia (14/17) y retraso del crecimiento, generalmente postnatal (11/17). Además, con menor frecuencia se observan otros defectos como reflujo gastroesofágico (8/17), alteración del cierre de suturas craneales (8/17), anomalías tiroideas (6/17), distress respiratorio (6/17), alteraciones articulares (5/17), defectos oculares (4/17), otras alteraciones digestivas (4/17) y ano-

malías auditivas (3/17), junto con anomalías que sólo se detectaron en casos aislados o, como mucho, en dos casos (alteración de la regulación térmica, defectos de la mielinización, cardiopatía congénita, criptorquidia, fisura labiopalatina, artrogruposis, riñón poliquistico y diabetes insípida).

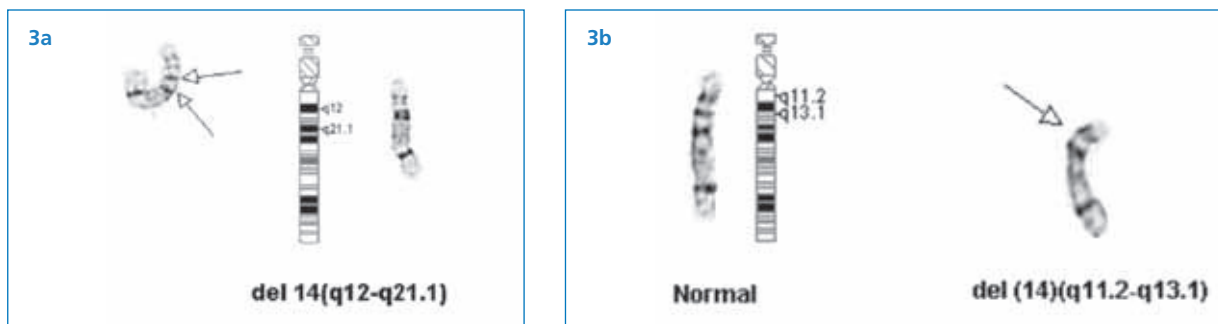
Respecto a la extensión de la delección, la determinación de los puntos de rotura en los casos publicados ha sido por bandas G al microscopio óptico, sin especificarse el nivel de bandas. En los dos casos que aquí se describen esa determinación se ha hecho con un nivel de más de 550 bandas. Según los resultados citogenéticos (Figura 4), se observa que 6 pacientes tenían una extensión de la delección correspondiente a los puntos 14q11.2q13; en tres pacientes sería entre 14q11.2q13.1 y en dos hermanas descritas Kodama [1990], que la delección era entre los puntos 14q12q13. En el resto de los casos las delecciones son diferentes entre sí.

En un estudio realizado por Kamnasaran [2001] para determinar la extensión molecular de las delecciones en 4 pacientes previamente descritos con delección 14q proximal [Shapira y cols., 1994. Grammatico y cols., 1994. Schuffenhauer y cols., 1999] y en 2 nuevos pacientes, observaron que 4 de ellos presentaban la delección de la región 14q11.2q13, mientras que los otros dos tenían delecciones distintas, sin que pudieran encontrar un fenotipo facial similar o una relación entre la extensión de la delección y la severidad de la expresión clínica. Además, Kamnasaran y cols. [2001] estudiaron también el origen parental del cromosoma 14 alterado, y no encontraron evidencias de Imprinting en esta región cromosómica.

Es importante destacar que el único caso, entre los 17 [Metha y cols., 1999], que presenta retraso del desarrollo psicomotor leve, sin microcefalia, con neuro-imagen del SNC normal y desarrollo pondo-estatural adecuado, corresponde a un niño con una delección 14q13.2q21.2, de localización más distal que el resto de los casos, y con la banda q13.1 conservada, que, sin embargo, está deleccionada en todos los otros casos. En la banda 14q13 se han localizado varios genes importantes para el desarrollo embrionario. Estos genes son:

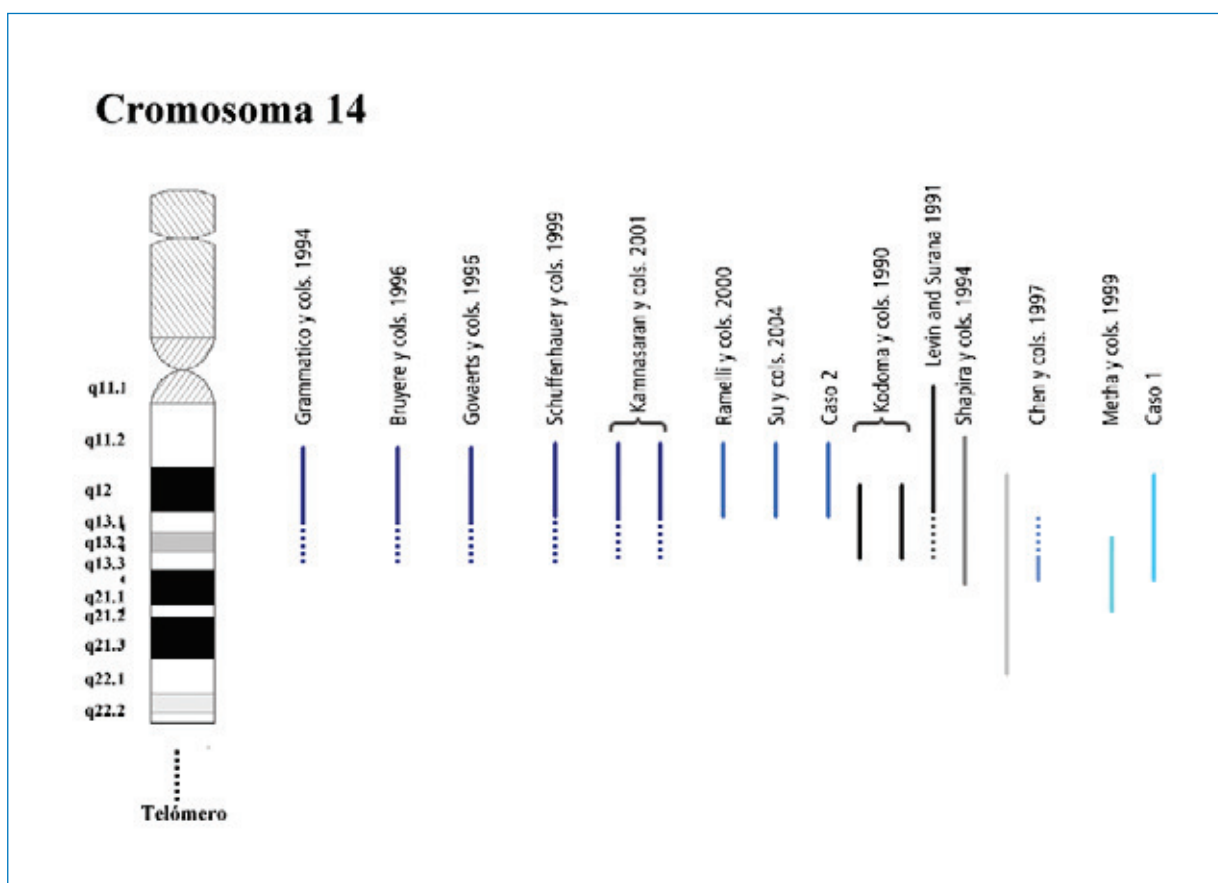
1. **El Gen TTF1** (factor de transcripción tiroidea 1. MIM 600635) actúa en el desarrollo y función tiroidea y pulmonar, así como en el desarrollo del cerebro ventral y de la pituitaria [Ikeda y cols., 1995; Kimura y cols., 1996]. Las alteraciones de la función tiroidea y el distress respiratorio presentes en algunos de estos pacientes con delección 14q proximal, podrían deberse a alteraciones de la expresión del gen TTF1. Por otro lado, en uno de los casos con delección 14q13q21.1 que fue diagnosticado prenatalmente de holoprosencefalia alobar y cebocefalia [Chen y cols. 1997], se demostró posteriormente [Devriendt, Chen and Fryns, 1998], me-

FIGURA 3



Ideograma del cromosoma 14 y cromosoma deleciónado correspondiente al caso 1 (Figura 3a) y al caso 2 (Figura 3b). A la derecha de cada ideograma se muestra el cromosoma 14 normal, a la izquierda el cromosoma 14 deleciónado.

FIGURA 4



Ideograma parcial del cromosoma 14 que muestra la región proximal, y esquema de barras de la extensión de las deleciones publicadas junto con las de los dos casos que presentamos.

TABLA 1
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS CASOS CON DELECIÓN PROXIMAL 14q

CASO	Sexo	RDPM	Alteración SNC	Microcefalia	Retraso del crecimiento	Alteración craneal	Reflujo gastro-esofágico	Distress respiratorio	Alteración tiroidea	Alteración articular	Alteración ocular	Alteración digestiva	Otras
Grammatico y cols. 1994 14q11.2q13	M	+		+	+	plagiocefalia der.	-	-	-	displasia cadera	-	-	criptorquidia
Govaerts y cols. + 1996 14q11.2q13	M	?	?	+	?	?	?	?	?	artrogriposis	?	?	diabetes insípida, riñón poliquístico
Bruyere y cols. 1996 14q11.2q13*		?	HPE	?	?	?	?	?	?	?	?	?	-
Schuffenhauer y cols. 1999 14q11.2q13	M	+	Agnesia cc, lis.IV, asimetría ventricular	+	+	?	+	-	TSH alta	pie calcáneo valgo	coloboma coriorretinal + ceguera central	disminución de peristalsis esofágica	fisura labiopalatina + FOP + Hipertermia central
Kamnasaran y cols. 2001 14q11.2q13	F	+	Agnesia cc, paquigiria, hipoplasia hipofisaria	+	+	cierre precoz de fontanela	+	+	-	-	-	alteración deglución	-
Kamnasaran y cols. 2001 14q11.2q13	F	+	Agnesia cc, mielización anormal	+	+	trigonocefalia + sinostosis coronal	+	+	TSH alta	-	nistagmus	alteración deglución	Hipertermia central
Remelli y cols. 2000 14q11.2q13.1	M	+	Agnesia cc, mielización anormal	+	+	+	-	+	-	-	-	estrabismo	-
Suy y cols. 2004 14q11.2q13.1	F	+	Hipoplasia cc	+	+	sinostosis coronal	+	?	-	-	-	-	-
Caso 2 14q11.2q13.1	F	+	Hipoplasia cc	+	+	cierre precoz de fontanela	+	+	TSH transitoria	-	estrabismo	-	-
Kodoma y cols 1990 14q12q13.3	F	+	Atrofia cerebral, dilatación ventricular	+	+	-	-	+	+	-	-	-	sordera
Kodoma y cols 1990 14q12q13.3	F	+	Atrofia cerebral, dilatación ventricular	+	+	-	-	+	+	--	-	-	sordera
Levin and Surana 1991 14q11.1q13	F	+	HPE semilobar	?	?	?	-	?	?	-	-	-	-
Shapira y cols. 1994 14q11.2q21.1	F	+	Hipoplasia cc	+	+	fontanela abierta	+	-	-	-	-	-	disfunción oído medio + FOP
Shapira y cols. 1994 14q12q22	F	+	Hipoplasia cc	+	+	plagiocefalia izq.	-	-	-	pie equino + displasia cadera	-	-	fallece a los 14 meses
Chen y cols. 1997 14q13q21.1*	M	?	HPE + cebocefalia	+	?	?	?	?	?	?	?	?	-
Methay y cols. 1999 14q13.2q21.2	M	leve +	-	-	-	-	-	+	TSH alta	-	-	-	-
Caso 1 14q12q21.1	M	+	Hipoplasia cc	+	-	trigonocefalia	+	-	-	-	estrabismo	alteración deglución	-
TOTALES	14/17	14/17	14/17	11/17	11/17	8/17	8/17	6/17	6/17	5/17	4/17	4/17	4/17

* Diagnóstico prenatal; FOP= Foramen oval permeable; HPE = Holoprosencefalia; cc=cuerpo calloso; RDPM= Retraso de Desarrollo Psicomotor.

dante FISH (Fluorescence in Situ Hybridization), la deleción del gen TTF1. Estos autores postularon que en esta región cromosómica debía existir un gen relacionado con la holoprosencefalia, ya que la alteración de línea media, sea en su forma severa como holoprosencefalia o en sus formas leves como la agenesia de cuerpo calloso, es un hallazgo frecuente en los casos con deleción 14q proximal.

2. **Gen FOXG1:** (Human brain factor 1), tiene expresión restringida en neuronas corticales y en estructuras telencefálicas según se ha observado en embriones humanos de 21 semanas [Murphy y cols., 1994]. Además, en ratones homocigotos para el gen *Foxg1* ocurre hipoplasia de hemisferios cerebrales, reducción del tamaño del telencefalo dorsal y agenesia de estructuras telencefálicas ventrales [Dou y cols., 1999; Huh y cols., 1999]. Por lo anterior, sería también uno de los genes candidatos para holoprosencefalia en humanos.
3. **Gen HNF3A:** (factor 3 de la activación nuclear del hepatocito), se ha observado que está implicado en el desarrollo del intestino alto y pulmón durante la embriogénesis del ratón [Overdier y cols., 1994]. Kamnasaran y cols. [2001], sugieren que este gen, junto con el TTF1, podría estar implicado en las alteraciones respiratorias y digestivas presentes en pacientes con deleción 14q proximal.
4. **Gen PAX9:** Pertenece a la familia de los genes PAX, de control del desarrollo, y fue localizado en esta banda [Stapleton y cols., 1993]. En un paciente con deleción 14q11.2q13 se demostró la hemiciogocidad para este gen [Shuffeneuer y cols., 1999], y el paciente presentaba retraso del desarrollo psicomotor, fisura labiopalatina bilateral, coloboma coriorretinal bilateral, agenesia de cuerpo calloso, disminución del volumen cerebral por menor número de neuronas (Lisencefalia tipo IV), pie calcáneo valgo y dismorfias faciales inespecíficas. En ratones, el gen *Pax9* se expresa a nivel embrionario en el epitelio endodérmico de las bolsas faríngeas, en columna vertebral y en regiones restringidas de la cara y de las extremidades [Neubüser y cols., 1995]. Esto podría relacionarlo con las anomalías del paladar presentes en el paciente descrito por Shuffenhauer [1999]. Además también podría relacionarse con las alteraciones óseas descritas en otros pacientes (cierre precoz de suturas craneales, plagiocefalia, trigonocefalia), ya que se ha demostrado un rol de este gen en la esqueletogénesis craneofacial y de la cavidad oral [Peters y cols. 1997]. En ratas adultas se ha encontrado expresión de este gen en esófa-

go y lengua [Neubüser y cols., 1995], por lo que Kamnasaran y cols. [2001] postularon que también podría tener una función postnatal en el ser humano, pudiendo estar relacionado con las alteraciones de la peristalsis esofágica, las alteraciones de la deglución y el reflujo gastroesofágico presentes en los pacientes con deleciones de esta región.

5. **Genes FKHL1 y 2:** (factores de transcripción del tipo forkhead-like) juegan un papel aún no esclarecido en el desarrollo embrionario [Wiese y cols., 1995].

Por otra parte, un gen similar al gen **MBP** (proteína básica de mielina) podría encontrarse en esta región, ya que en un paciente con severo déficit neurológico, microcefalia, agenesia de cuerpo calloso y deleción 14q11.2q13.1, se observaron importantes alteraciones de la mielinización [Rammelli y cols., 2000]. Otro paciente de los que aquí se comenta presenta también este signo [Kamnasaran y cols., 2001].

En neoplasias hematológicas se han descrito diversas alteraciones que involucran a la región 14q proximal. En esta región se localizan también los genes de los receptores de células T alfa y gamma, cuya alteración se ha encontrado en pacientes con leucemia linfocitaria. Además el locus para mielofibrosis está secuenciado en 14q13.

Entre las enfermedades monogénicas cuyos locus están descritos en la región cromosómica 14q proximal se encuentran: Sordera Autosómica Dominante Tipo 9 (DFNA9), Sordera Autosómica Recesiva Tipo 5 (DFNB 5), Displasia Arritmogénica Ventricular Derecha Tipo 3 (ARVD 3), Cardiomiopatía Hipertrófica Familiar (CHM1), Calcificación de los Ganglios Basales idiopática (BGC 1) y la Paraplejia Espástica Hereditaria AD (SPG3).

En resumen, la región proximal del cromosoma 14, especialmente la banda 14q13, tiene muchos genes que participan en el desarrollo embrionario, jugando un papel indispensable en la formación del SNC, pulmones, tiroides, intestino alto, esqueleto craneofacial y de extremidades. Los pacientes con hemiciogocidad de esta región presentan un fenotipo facial dismórfico muy variable, y diferentes malformaciones y problemas serios como los que hemos comentado. Es posible que la extensión del ADN perdido en cada caso sea responsable de la heterogeneidad fenotípica, pero también podrían influir el "background" genético de cada paciente, haploinsuficiencias de ciertos genes, e interacciones génicas, entre otros aspectos. Los estudios moleculares de esta región, permitirán ir determinando los distintos genes y sus vías de participación en el desarrollo embrionario, para poder establecer una relación genotipo-fenotipo.

Los estudios moleculares de los dos pacientes que hemos presentado, están pendientes.

Referencias

- Bruyere H, Favre B, Douvier S, Nivelon-Chevalier A, Mugnerete F. (1996). De novo interstitial proximal deletion of 14q and prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Prenat Diagn* 16:1659-1660.
- Chen CP, Lee CC, Chen LF, Chuang CY, Jan SW, Chen BF. (1997). Prenatal diagnosis of de novo proximal interstitial deletion of 14q associated with cebocephaly. *J Med Genet* 34:777-8.
- Devriendt K, Fryns JP, Chen CP. (1998). Holoprosencephaly in deletions of proximal chromosome 14q. *J Med Genet* 35:612-615.
- Dou C-L, Li S, Lai E. (1999). Dual role of brain factor-1 in regulating growth and patterning of the cerebral hemispheres. *Cereb Cortex* 9:543-550.
- Govaerts L, Toorman J, Blij-Philipsen MVD, Smeets D. (1996). Another patient with a deletion 14q 11.2q13. *Ann Génét* 39:197-200.
- Grammatico P, de Sanctis S, di Rosa C, Cupilari F, del Porto G. (1994). First case of deletion 14q11.2q13: clinical phenotype. *Ann Génét* 37:30-32.
- Huh S, Hatini V, Marcus RC, Li SC, Lai E. (1992). Dorso-ventral patterning defects in the eye of BF-1 deficient mice associated with a restricted loss of shh expression. *Dev Biol* 211:53-63.
- Ikeda K, Shaw-White JR, Wert SE, Whitsett JA. (1996). Hepatocyte nuclear factor 3 activates transcription of thyroid transcription factor 1 in respiratory epithelial cells. *Mol Cell Biol* 16:3626-3636.
- Kamnasaran D, O'Brien P, Shuffenhauer S, Quarrell O, Lupski JR, Grammatico P, Ferguson-Smith MA, Cox DW. (2001). Defining the breakpoints of proximal chromosome 14q rearrangements in nine patient using flow-sorted chromosomes. *Am J Med Genet* 102:173-182.
- Kimura S, Hara Y, Pineau T, Fernández-Salguero P, Fox CH, Ward JM, González FJ. (1996). The T/ebp null mouse: thyroid-specific enhancer-binding protein is essential for the organogenesis of the thyroid, lung, ventral forebrain, and pituitary. *Genes Dev* 10:60-69.
- Kodoma M, Kai Y, Sugino S, Inokuchi N, Miike T. (1990). Two siblings with interstitial deletion of chromosome 14 (46,XX,del(14)(q12q13.3). *No To Hattatsu* 22:61-65.
- Levin SW, Surana RB. (1991). Holoprosencephaly associated with 46,XX,del(14)(q11.1q13). *Am J Hum Genet* 49 (Suppl):269.
- Metha L, Cervantes C, Small K, Yenamandra A, Kodura P. (1999). Proximal deletion of chromosome 14q. *Am J Hum Genet* 65 (Suppl):351.
- Murphy DB, Wiese S, Burfeind P, Schumundt D, Mattei M-G, Schulz-Schaeffer W, Thies U. (1994). Human brain factor 1, a new member of the fork head gene family. *Genomics* 21:551-557.
- Neubüser A, Koseki H, Balling R. (1995). Characterization and developmental expression of Pax9, a paired box containing gene related to Pax1. *Dev Biol* 170:701-716.
- Overdier DG, Porcella A, Costa RH. (1994). The DNA-binding specificity of the hepatocyte nuclear factor 3/ forkhead domain is influenced by aminoacid residues adjacent to the recognition helix. *Mol Cell Biol* 14:2755-2766.
- Peters H, Neubuser A, Kratochwil K, Balling R. (1998). Pax9-deficient lack pharyngeal pouch derivatives and teeth and exhibit craniofacial and limb abnormalities. *Genes Dev* 12:2735-2747.
- Ramelli GP, Remonda L, Lovblad KO, Hirsiger H, Moser H. (2000). Abnormal myelination in a patient with deletion 14q11.2q13.1. *Pediatr Neurol* 23(2):170-172.
- Shapira SK, Anderson KL, Orr-Urtregar A, Craigen WJ, Lupski JR, Shaffer LG. (1994). De novo proximal interstitial deletions of 14q: cytogenetic and molecular investigations. *Am J Med genet* 52:44-50.
- Shuffenhauer S, Leifheit H-H, Lichtner P, Peters H, Murkern J, Emmrich P. (1999). De novo deletion (14)(q11.2q13) including PAX9: clinical and molecular findings. *J Med Genet* 36:233-236.
- Stapleton P, Weith A, Urbanek P, Kozmik Z, Busslinger M. (1993). Chromosomal localization of seven PAX genes and cloning of a novel family member, PAX-9. *Nat Genet* 3:292-298.
- Su PH, Chen SJ, Lee IC, Wang KL, Chen JY, Hung HM, Lee CF. (2004). Interstitial deletion of chromosome 14q in a Taiwanese infant with microcephaly. *J Formos Med Assoc.* 103(5):385-387.
- Wiese S, Murphy DB, Schlung A, y cols. (1995). The genes for human brain factor 1 and 2, members of the fork head gene family, are clustered on chromosome 14q. *Biochem Biophys Acta* 1262:105-112.