

MONOSOMÍA PARCIAL 10p EN UN CASO CON FENOTIPO SIMILAR AL SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL

E. Mansilla¹, L. Rodríguez¹, M.L. Martínez-Fernández¹, J. Rodríguez de Cía¹,
C. García Vicent² y M.L. Martínez-Frías^{1,3}.

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

² Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario. Valencia.

³ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Title: Partial monosomy 10p in a case with a phenotype resembling Ritscher-Schinzel syndrome.

Monosomy 10p is a rare chromosomal anomaly having quite variable clinical expression, showing in some patients the DiGeorge anomaly.

Here we report a malformed newborn, whose high resolution G-band karyotype showed an abnormal short arm of chromosome 10 (10p). Fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis with the subtelomeric regions probes for 10p/10q showed both signals at normal position, what helped to interpret the anomaly as an interstitial 10p deletion. Paternal chromosomes were normal. Thus the karyotype was 46,XY,del(10p)(p11.23;p15.1).ish tel(10p)x2 "de novo".

The clinical features of this patient are a mixture of some anomalies clearly related to the 10p deletion, together with other that are typical of the Ritscher-Schinzel syndrome (SR-S). We evaluate the possibility of a new chromosomal location of the SR-S.

Introducción

La monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 10 (10p) es una anomalía cromosómica poco frecuente, de la que sólo existen unos 50 casos descritos en la literatura [Elliot y cols., 1970; Berger y cols., 1977; Elstner y cols., 1984; Obregon y cols., 1992; Shapira y cols., 1994; Schuffenhauer y cols., 1995; Lipson y cols., 1996; Kato y cols., 1996; Schuffenhauer y cols., 1998; Skrypnik y cols., 2002; Verri y cols., 2004].

Las manifestaciones clínicas asociadas a dicha cromosopatía dependen fundamentalmente del tamaño y/o la localización concreta de la deleción, y de si hay o no algún otro cromosoma involucrado. Aunque no existe un patrón fenotípico específico, la monosomía 10p se asocia con algunas manifestaciones clínicas que se observan más frecuentemente en pacientes con esta alteración cromosómica. Además, se han delimitado las regiones candidatas para establecer una posible relación entre genes localizados en 10p y ciertos fenotipos. Así, las deleciones más proximales parecen relacionarse con defectos cardíacos y deficiencia de células T [Litchner y cols., 2000] y deleciones más distales con hipoparatiroidismo, anomalías renales y sordera [Van Esch y cols., 2000]. De hecho, algunos de los pacientes con deleción 10p tienen manifestaciones similares a las incluidas en el DiGeorge (DGS, MIM 188400) como son la hipoplasia del timo, que genera una deficiencia de las células T,

hipoparatiroidismo, que da lugar a hipocalcemia, y defectos cardíacos, pudiendo también presentar otras múltiples anomalías congénitas [Ryan y cols., 1997; Bassett y cols., 2005]. Esto ha dado lugar a la definición de una segunda región crítica en el brazo corto del cromosoma 10 para la anomalía de DiGeorge, que se denomina DGS2 (MIM 601362) [Daw y cols., 1996; Dasouki y cols., 1997; Gottlieb y cols., 1998; Schuffenhauer y cols., 1998; Van Esch y cols., 1999; Litchner y cols., 2000].

En este trabajo se describe un recién nacido cuyo estudio cromosómico de alta resolución reveló una deleción intersticial en el brazo corto de un cromosoma del par 10, con manifestaciones clínicas comunes a otros pacientes con monosomía 10p, pero que además presentaba otras anomalías no previamente descritas en estos pacientes.

Caso clínico

Se trata de un recién nacido varón, que es el segundo hijo de padres sanos, no consanguíneos y de etnia oriental, cuyas edades al nacimiento del hijo eran de 31 años la madre y 32 años el padre. Entre los antecedentes del embarazo destaca la presencia de polihidramnios de etiología desconocida, y un episodio febril por infección respiratoria de vías altas en el 8º mes de embarazo, que requirió tratamien-

to con antipiréticos. El parto se inició de forma espontánea en la semana 41, aunque tuvo que ser resuelto por cesárea debido a una presentación podálica. Nació con un peso de 2.950g (p3-p25), una talla de 49,5cm (p50) y un PC de 36cm (p90).

En la exploración clínica al nacimiento y a pesar de las dificultades al ser un niño de etnia oriental, se apreciaron rasgos faciales dismórficos como hipertelorismo con raíz nasal hundida, fisuras palpebrales hacia abajo, blefarofimosis, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia, paladar ojival (Figura 1 A y B), y a nivel del sacro se describe una fosita con fondo y repliegue de la piel. En las manos se observan unos dedos largos, especialmente los 5º, con clinodactilia de los 4º dedos (Figura 1 C). En los pies se observan alteraciones de las uñas, con el 4º dedo del pie derecho y el 3º y 4º dedo del pie izquierdo más cortos (Figura 1 D). Presentaba también micropene, hipospadias balano-prepucial y escroto bifido con testes en bolsas (Figura 1 E).

Se realizaron pruebas complementarias que incluyeron una resonancia magnética nuclear cerebral que puso de manifiesto una dilatación de los ventrículos laterales y de la cisterna magna, una radiografía de tórax en la que se detectó la existencia de 11 pares de costillas, y un ecocardi-

grama que reveló una comunicación interauricular (CIA) tipo ostium secundum con hipertensión pulmonar. Las pruebas analíticas mostraron hipocalcemia, que no se detectó en analíticas posteriores, siendo los estudios de la hormona paratiroidea e inmunológicos normales.

A los 14 meses presentaba un peso de 9.950g (p25-50), una talla de 78cm (p75-90) y un PC de 43,5 cm (p25-50). La exploración física a esta edad mostró una facies inexpressiva con una sonrisa social escasa, estrabismo divergente, sordera e hipertonía de predominio axial que también afectaba a miembros superiores. Presentaba un retraso psicomotor muy importante para su edad, teniendo una sedestación inestable y no manteniéndose de pie. Hasta ese momento no se refieren infecciones de repetición que sugieran un trastorno inmunitario.

Estudio citogenético

Al nacimiento, se realizó el estudio cromosómico con bandas G de alta resolución (550-850 bandas), analizándose 20 metafases procedentes del cultivo de linfocitos de sangre periférica. El resultado mostró la presencia de un cro-

FIGURA 1. Foto clínica del paciente recién nacido:

A) aspecto del paciente, B) cara, C) mano derecha, D) pies, E) genitales.



mosoma 10 anómalo, en el que se observó una pérdida de material a nivel del brazo corto de un cromosoma del par 10 (10p).

La aplicación de técnicas de Hibridación in situ Fluorescente (FISH) con las sondas específicas de las regiones subteloméricas del cromosoma 10 (10p/10q), mostró que ambas señales estaban localizadas en posición correcta (Figura 2). Esto permitió descartar que la delección fuera terminal.

Mediante una comparación detallada del patrón de bandas de ambos cromosomas 10 se pudo determinar que se trataba de una delección intersticial de las bandas p15.1-p11.23 (Figura 3). Resultando el cariotipo: 46,XY, del(10)(p11.23;p15.1). ish tel(10p)x2. Dicha alteración se había producido "de novo", dado que el cariotipo de los padres fue normal.

Discusión

La monosomía 10p se considera en la actualidad un síndrome de genes contiguos, por lo que dependiendo del tamaño y la localización de la región delecionada, la clínica será diferente. Así, se ha observado que las delecciones proximales a 10p13-14 se asocian más frecuentemente a defectos cardíacos, fundamentalmente defectos del septo auricular, y deficiencia de células T [Litchner y cols., 2000; Yatsenko y cols., 2004], mientras que delecciones distales a dicha región se relacionan con hipoparatiroidismo, sordera y defectos renales, aunque también pueden presentar cardiopatías, predominando las alteraciones de tabique, pero frecuentemente acompañadas de otros defectos cardíacos [Van Esch y cols., 2000]. No obstante, la Tabla 1 muestra la variabilidad

clínica que se observa en los casos con monosomía 10p, poniendo de manifiesto que no existe una distinción fenotípica clara entre las delecciones proximales y las distales. Otras manifestaciones clínicas también observadas en la monosomía 10p, son microcefalia, retraso mental generalmente grave, anomalías de manos y pies y criptorquidia [Litchner y cols., 2000; Litchner y cols., 2002]. El hecho de que algunas de estas manifestaciones formen parte del espectro de la anomalía de DiGeorge ha dado lugar a que se considere que en 10p se localiza un segundo locus para la anomalía, llamado DGS2 [Daw y cols., 1996; Dasouki y cols., 1997; Gottlieb y cols., 1998; Schuffenhauer y cols., 1998; Van Esch y cols., 1999; Litchner y cols., 2000].

El caso que describimos presenta una delección intersticial entre las bandas p11.23-p15.1 del brazo corto de un cromosoma del par 10, que abarca tanto la región proximal como la distal. De este modo comparte con las delecciones proximales el defecto cardíaco (una CIA), pero no tiene deficiencia de células T ni ha desarrollado infecciones de repetición y con las delecciones distales la sordera, pero no tiene ni hipoparatiroidismo, ni anomalías renales, aunque se detectó hipocalcemia al 4º día de vida que no se detectó en análisis posteriores. Además, este paciente presenta otros defectos, algunos de los cuales, como las dismorfias craneofaciales y las anomalías de manos y pies, están también presentes en otros pacientes con monosomía 10p. Sin embargo, la presencia de megacisterna magna, ausencia de costillas e hipospadias, no han sido descritos previamente en esta monosomía; aunque otras anomalías del sistema nervioso central (SNC), como la hipoplasia de los bulbos olfatorios [Elliot y cols., 1970; Berger y cols., 1977; Elstner y cols., 1984], la dilatación de los ventrículos laterales con pérdida de sustancia blanca

FIGURA 2. FISH con las sondas específicas de los telómeros del cromosoma 10 (10p/10q)

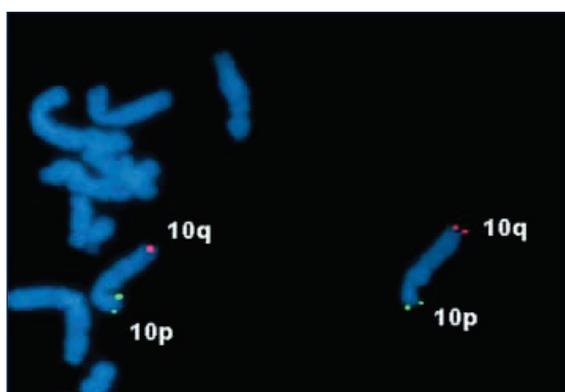


FIGURA 3. Composición con el idiograma del cromosoma 10 y el cromosoma 10 delecionado (derecha)

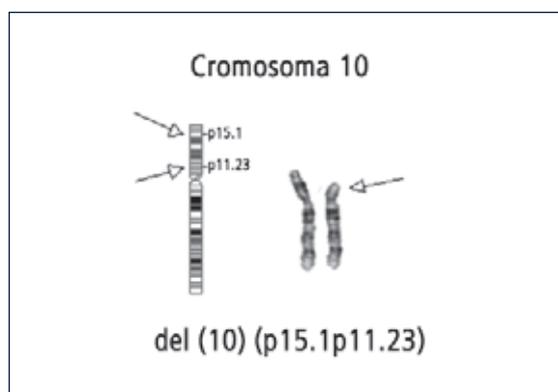
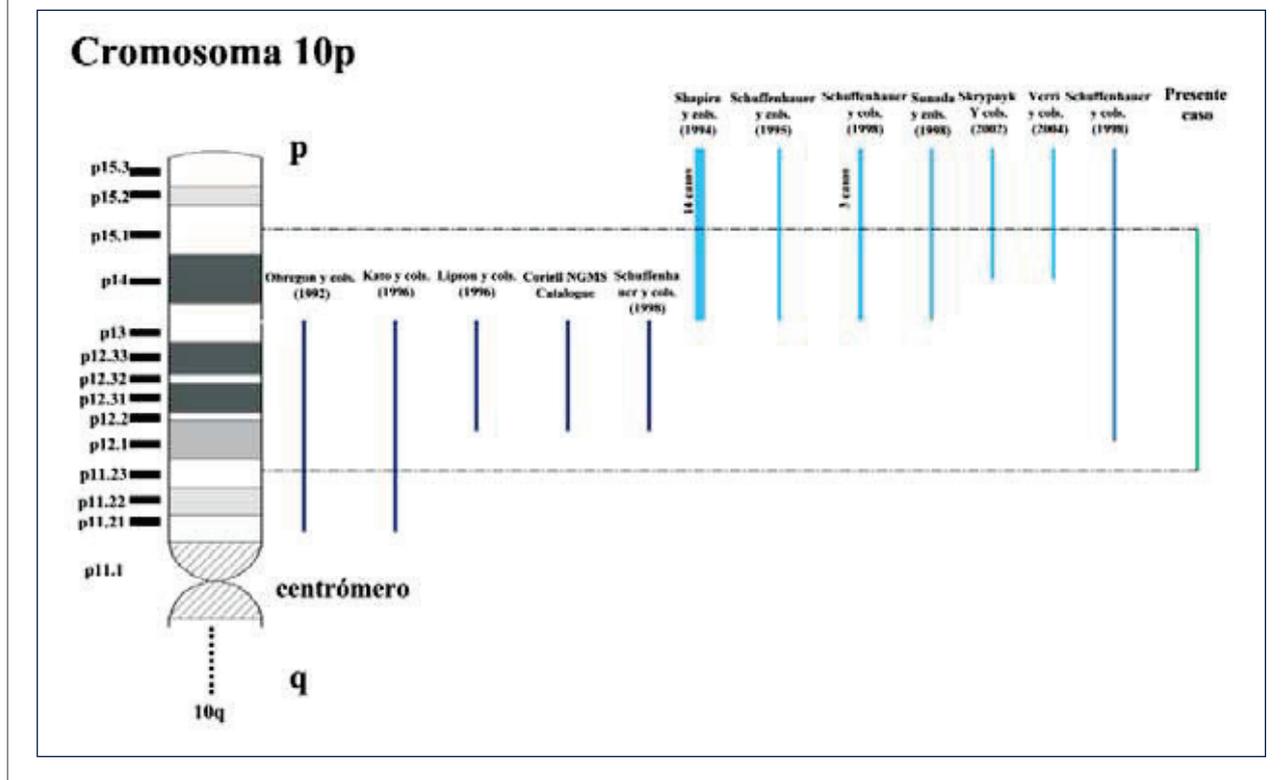


TABLA 1
MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS A LA MONOSOMÍA 10p

	DELECCIONES PROXIMALES A 10p13					DELECCIONES DISTALES A 10p13					TOTAL (%)	
	OBREGON (1992) DEL10p11.2 -p13	LIPSON (1996) DEL10p12 -p13	KATO (1996) DEL10p11 -p13	SCHUFENHAUER (1998) DEL10p12 -p13	SHAPIRA (1994) DEL10p13 -p13	SCHUFENHAUER (1995) DEL10p13-p13 (14 CASOS)	SCHUFENHAUER (1998) DEL10p13 -p13	SUNADA (1998) DEL10p13-p13 (3 CASOS)	SKRYPNYK (2002) DEL10p14 -p13	VERRI (2004) DEL10p14 -p13		SCHUFENHAUER (1998) DEL10p12 -p13
Dismorfias craneofaciales												
Hipertelorismo	-	-	-	-		+	2/3			-	+	4/10 40%
Fisuras palpebrales hacia abajo	+	-	-	-	12/14	-	2/3	+		+	+	18/24 75%
Ptosis	+	-	-	-	7	+	3/3			+	+	6/8 75%
Narinas antevertidas	-	-	-	-	9/14	+	3/3			+	+	14/22 63%
Puente nasal ancho	-	+	-	-	11/14	+	3/3			+	+	18/23 78%
Micro/Retrognatia	+	+	+	-	12/14	+	3/3	+		+	+	22/25 88%
Paladar ojival	+	+	+	+	1/2	+	1/2			+	+	5/7 71%
Fisura del paladar	-	+	+	-	1/14	-	0/3			-	+	2/23 9%
Orejas de implantación baja	+	+	+	+	13/14	+	3/3	+	+	+	+	25/26 96%
Cuello corto	-	-	-	+	11/14	+	3/3			+	+	14/18 77%
Anomalias craneo*	DC	MC	MC	BC	MC(5)		MC(2), AS(1)				MAC	
Retraso crecimiento posnatal	+	-	-	-		+	3/3		+	+	-	7/10 70%
Anomalias cardíacas	+	+	+	-	8/14	+	0/3	+	+	+	+	16/27 59%
Anomalias renales	+	-	-	-	6/14	+	3/3	+	+	-	-	13/26 50%
Sordera	-	-	-	-	2/14	+	1/3	+	+	-	+	7/24 29%
Retraso psicomotor	+	+	+	+	12-dic	+	3/3	+	+	+	+	21/21 100%
Hipoplasia timo/deficiencia células T	+	+	+	-	?		1/3			-	-	3/10 30%
Hipoparatiroidismo/hipocalcemia	+	-	-	-	?	-	3/3	-	+	+	+	8/12 66%
Otros	Hernia. Criptorquidia. Atresia de Coanas	Contracturas dedos				Pies equinovaros	Criptorquidia 3/3	Dilatación ventrículos laterales con pérdida de sustancia blanca.	Criptorquidia Anomalías manos y pies Hipertonía muscular	Hernia. Calcificación ganglios basales Cataratas	Hernia. Criptorquidia Anomalías manos y pies Hipertonía muscular Megacisterna magna	

*DC: dolicocefalia; MC: microcefalia; BC: braquicefalia; AS: Asimetrías; MAC: macrocefalia

FIGURA 4. Idiograma del brazo corto del cromosoma 10 y esquema de barras con la extensión de la delección de los casos publicados, separados en delecciones proximales, distales y ambas



[Sunada y cols., 1998] y las calcificaciones a nivel de los ganglios basales [Verri y cols., 2004] si se han descrito en pacientes con la monosomía 10p.

En la Figura 4 se ha representado la extensión de la delección de nuestro paciente junto con las delecciones 10p previamente publicadas. Como se puede apreciar, ninguno de los casos descritos tenían una delección tan amplia como la del caso que aquí se describe, lo que podría explicar las diferencias clínicas existentes [Obregon y cols., 1992; Shapiro y cols., 1994; Schuffenhauer y cols., 1995; Lipson y cols., 1996; Schuffenhauer y cols., 1998; Skrypyk y cols., 2002; Verri y cols., 2004]. No obstante, hay que destacar que los puntos de rotura de los casos publicados, fueron establecidos por microscopía óptica y sin especificar el nivel de resolución de los cromosomas (nº de bandas) en la mayoría de ellos.

Mediante estudios moleculares se han definido los siguientes genes candidatos para algunas de las manifestaciones fenotípicas observadas en las delecciones 10p:

1. El gen BRUNOL3, que se ha localizado en 10p13, se expresa en el timo y su haploinsuficiencia parece estar

relacionada con la hipoplasia del timo que presentan estos pacientes [Lichtner 2002].

2. El gen Nebulete (NEBL) (MIM 605491), cuya localización es en 10p14-13, se expresa en el corazón, y se encontró deletado en dos pacientes que presentaban monosomía 10p y anomalías cardíacas [Villanueva y cols., 2002].
3. El gen GATA3 (MIM 131320), cuyo locus está en 10p15, pertenece a la familia de factores de transcripción "Zinc fingers" involucrados en el desarrollo embrionario de vertebrados. Mediante el estudio de dos pacientes con hipoparatiroidismo, sordera y anomalías renales se ha definido la región crítica que contiene el gen GATA3, a nivel de 10p15 [Van Esch y cols., 2000]. La búsqueda de mutaciones del gen en otros 3 pacientes con esas manifestaciones asociadas puso de manifiesto una mutación "nonsense" en uno de ellos y dos delecciones intragénicas en los otros dos, las cuales se traducían en una pérdida de función del mismo [Muroya y cols., 2001]. Estos datos sugieren que la haploinsuficiencia del GATA3 es responsable del hipoparatiroidismo, sordera, y

anomalías renales presentes en pacientes con monosomía de esta región en 10p.

- El gen PTF1A (MIM 607194), localizado en 10p12.3, parece jugar un papel importante en el desarrollo embriológico del páncreas y del cerebelo [Sellick y cols., 2004].

En el caso que describimos, la delección afecta a una amplia zona que incluye ambas regiones críticas del 10p, lo que explica que presente manifestaciones clínicas de las dos zonas cromosómicas. Sin embargo, la megacisterna magna, la ausencia de costillas y la presencia de micropene con hipospadias, no se han descrito previamente en niños con monosomía parcial 10p de cualquier extensión. Revisando la literatura observamos que estas anomalías se han descrito en el Síndrome de Ritscher-Schinzel (SR-S) (MIM 220210) que es una entidad rara (30 casos descritos), de herencia autosómica recesiva, que también se conoce como síndrome 3C o Cranio-Cerebelo-Cardíaco [Ritscher y cols., 1987]. Leonardi y cols. en el año 2001 haciendo un estudio de 4 casos nuevos y una revisión de los casos previamente publicados establecieron los criterios diagnósticos mínimos, proponiendo que para llegar al diagnóstico del SR-S en un paciente, éste debe presentar: cardiopatía congénita (ex-

cluyendo la persistencia del ductus) y anomalías del SNC (malformación Dandy-Walker, hipoplasia del vermis cerebeloso o megacisterna magna) junto con rasgos dismórficos que incluyeran fisura del paladar o coloboma ocular, o bien cuando tuviera cuatro de los siguientes: occipucio prominente, frente prominente, hipertelorismo, micrognatia, fisuras palpebrales hacia abajo y puente nasal deprimido. Además y como se observa en la Tabla 2, el SR-S puede presentar otras manifestaciones clínicas asociadas, tales como la ausencia de costillas y el hipospadias [Brown y Marsh 1990; Marles y cols., 1995; Leonardi y cols., 2001].

El paciente que describimos tiene CIA, megacisterna magna, hipertelorismo con raíz nasal hundida, fisuras palpebrales hacia abajo, pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia, anomalías de costillas y pene pequeño con hipospadias, junto con braquidactilia y anomalías de uñas, por lo que cumple los criterios diagnósticos mínimos del SR-S [Brown y Marsh 1990; Marles y cols., 1995; Leonardi y cols., 2001].

Hasta el momento no se ha localizado el locus responsable del SR-S, aunque Cheryl DeScipio y cols. (2005) han propuesto la existencia de varios genes en el brazo corto del

TABLA 2

COMPARACIÓN CLÍNICA DE LA MONOSOMÍA 10p Y EL SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL

	MONOSOMÍA 10p TABLA 1	SÍNDROME DE RITSCHER-SCHINZEL (LEONARDI Y COLS. 2001)	PRESENTE CASO
Dismorfias craneofaciales			
Fisura del paladar/labio	+	+	-
Coloboma ocular		+	-
Anomalías cardíacas	+++	++++	+
Anomalías SNC	+	++++	+
Anomalías renales	++	+	-
Sordera	+		+
Retraso mental	++++	++++	+
Otras			
Aplasia de cutis		+	
Hemangiomas		+	
Ausencia de costillas/hemivertebras		+	+
Criptorquidia	+		
Micropene/Hipospadias		+	+
Anomalías gastrointestinales		+	
Polidactilia		+	-
Braquidactilia		+	+
Anomalías de uñas	+	+	+
Hipoplasia de falanges			+
Hipoplasia adrenal		+	
Atresia coanas	+	+	

= 0%
 += >0-25%
 ++ = >25%-50%
 +++ = >50%-75%
 ++++ = >75%-100%

cromosoma 6 (6p), que podrían estar relacionados con las manifestaciones clínicas del SR-S. La existencia de un solapamiento clínico entre las características de la monosomía 10p y las del SR-S en el paciente que presentamos (Tabla 2), sugiere la posibilidad de que exista un locus alternativo para el SR-S en el brazo corto del cromosoma 10 (10p). La publicación de nuevos casos, ayudará a confirmar o rechazar esta hipótesis clínica, sobre todo con ayuda de los estudios moleculares correspondientes. De ahí la importancia de los análisis clínicos detallados.

Agradecimientos

Agradecemos la asistencia técnica de Cristina Arroyo y M^a José Velasco. Financiado en parte por INERGEN: C03/05, y en parte por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) (PI020028). Ministerio de Sanidad y Consumo.

Referencias

- Bassett AS, Chow EWC, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD, Gatzoulis MA (2005). Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome. *Am J Med Genet* 138A:307-313.
- Berger R, Larroche JC, Toubas PL (1977). Deletion of the short arm of chromosome number 10. *Acta Paediatr Scand* 66:659-662.
- Brown DM, Marsh JL (1990). Agnathia and associated malformations: a case report. *Cleft Palate J* 27:415-418.
- Cheryl DeScipio, Lori Schneider, Terri L. Young, Nora Wasserman, Dinah Yaeger, Fengmin Lu, Patricia G. Wheeler, Marc S. Williams, Lynn Bason, Lori Jukofsky, Ammini Menon, Ryan Geschwindt, Albert E. Chudley, Jorge Saraiva, Albert A.G.L. Schinzel, Agnes Guichet, William E. Dobyns, Annick Toutain, Nancy B. Spinner, and Ian D. Krantz (2005). Subtelomeric Deletions of Chromosome 6p: Molecular and Cytogenetic Characterization of Three New Cases With Phenotypic Overlap With Ritscher-Schinzel (3C) Syndrome. *Am J Med Genet A* 134(1):3-11.
- Dasouki M, Jurecic V, Phillips JA III, Whitlock JA, Baldini A (1997). DiGeorge anomaly and chromosome 10p deletions: one or two loci? *Am J Med Genet* 73:72-75.
- Daw SC, Taylor C, Kraman M, Call K, Mao J, Schuffenhauer S, Meitinger T, Lipson T, Goodship J, Scambler P. (1996): Common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet* 13(4):458-460.
- Elliot D, Thomas GH, Condrón CJ, Khuri N, Richardson F. (1970): C-group chromosome abnormality (?10-). *Am J Dis Child* 119:72-73.
- Elstner CL, Carey JC, Livingston G, Moeschler J, Lubinsky M (1984). Further delineation of the 10p syndrome. *Pediatrics* 73:670-675.
- Gottlieb S, Driscoll DA, Punnett HH, Sellinger B, Emanuel BS, Budarf ML (1998). Characterization of 10p deletions suggests two nonoverlapping regions contribute to the DiGeorge syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 62:495-498.
- Kato Z, Kato T, Kondo N, Orii T (1996). Interstitial deletion of the short arm of chromosome 10: report of a case and review of the literature. *Jpn J Hum Genet* 41(3):333-338.
- Leonardi ML, Pai GS, Wilkes B, Lebel RR (2001). Ritscher-Schinzel cranio-cerebelo-cardiac (3C) syndrome: report of four new cases and review. *Am J Med Genet* 15;102(3):237-42.
- Lichtner P, Könnig R, Hasegawa T et al. (2000). An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J Med Genet* 37:33-37.
- Lichtner P, Attie-Bitach T, Schuffenhauer S, et al. (2002). Expression and mutation analysis of BRUNOL3, a candidate gene for heart and thymus developmental defects associated with partial monosomy 10p. *J Mol Med* 80:431-442.
- Lipson A, Fagan K, Colley A, et al. (1996). Velo-cardio-facial and partial DiGeorge phenotype in a child with interstitial deletion at 10p13-implications for cytogenetics and molecular biology. *Am J Med Genet* 65:304-308.
- Marles SL, Chodirker BN, Greenberg CR, Chudley AE (1995). Evidence for Ritscher-Schinzel syndrome in Canadian native indians. *Am J Med Genet* 56:343-350.
- Muroya K, Hasegawa T, Ito Y, Nagai T, Isotani H, Iwata Y, Yamamoto K, Fujimoto S, Seishu S, Fukushima Y, Hasegawa Y, Ogata T. (2001). GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet*. Jun 38(6):374-80.
- Obregon MG, Mingarelli R, Giannotti A et al. (1992). Partial deletion 10p syndrome. Report of two patients. *Ann Genet* 35:101-104.
- Ritscher D, Schinzel A, et al. (1987). Dandy-Walker (like) malformation, atrio-ventricular septal defect and a similar pattern of minor anomalies in 2 sisters: a new syndrome?. *Am J Med Genet* 26:481-491.
- Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, Philip N, Levy A, Seidel H, Schuffenhauer S, Oechsler H, Belohradsky B, Prieur M, Aurias A, Raymond FL, Clayton-Smith J, Hatchwell E, McKeown C, Brueton L, Brøndum-Nielsen K, Stewart F, Essen TV, Patton M, Paterson J, Scambler PJ. (1997). Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. *J Med Genet* 34:798-804. Saraiva JM, Matoso E, Marques I. (1998). Absence of a del(22q11) in a patient with the 3C (craniocerebelo-cardiac) syndrome. *J Med Genet* 35:347-348.
- Schuffenhauer S, Seidel H, Oechsler H et al. (1995). DiGeorge syndrome and partial monosomy 10p: case report and review. *Ann Genet* 38:162-167.
- Schuffenhauer S, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P et al (1998). Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2). *Eur J Hum Genet* 6:213-225.
- Sellick GS, Barker KT, Stolte-Dijkstra I, Fleischmann C, Coleman RJ, Garrett C, Gloy AL, Edghill EL, Hattersley AT, Wellauer PK, Goodwin G, Houlston RS (2004). Mutations in PTF1A cause pancreatic and cerebellar agenesis. *Nature Genet* 36: 1301-1305. Shapira M, Borochowitz Z, Bar-El H, Dar H, Etzioni A, Lorber A (1994). Deletion of the short arm of chromosome 10(10p13): report of a patient and review. *Am J Med Genet* 52:34-38.
- Shapira M, Borochowitz Z, Bar-El H, Dar H, Etzioni A, Lorber A (1994). Deletion of the short arm of chromosome 10 (10p13): report of a patient and review. *Am J Med Genet* 52:34-38.
- Skrypnik C, Goecke T O, Majewski F, Bartsch O (2002). Molecular cytogenetic characterization of a 10p14 deletion that includes the DGS2 region in a patient with multiple anomalies. *Am J Med Genet* 113:207-212.
- Sunada F, Rash FC, Tam DA (1998). MRI findings in a patient with partial monosomy 10p. *J Med Genet*: 35:159-161.

- Van Esch H, Groenen P, Fryns J-P, Van de Ven W, Devriendt K (1999). The phenotypic spectrum of the 10p deletion syndrome versus the classical DiGeorge syndrome. *Genet Couns* 10:59-65.
- Van Esch H, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G, Harding B, Beetz R., Bilous RW, Holdaway I, Shaw NJ, Fryns, J.-P, Van de Ven W, Thakker RV, Devriendt K (2000). GATA3 haploinsufficiency causes human HDR syndrome. *Nature* 406:419-422.
- Verri A, Maraschio P, Devriendt K, Uggetti C, Spadoni E, Haeusler E, Federico A (2004). Chromosome 10p deletion in a patient with hypoparathyroidism, severe mental retardation, autism and basal ganglia calcifications. *Ann Genet* 47:281-287.
- Villanueva MP, Aiyer AR, Muller S et al. (2002). Genetic and comparative mapping of genes dysregulated in mouse hearts lacking the Hand2 transcription factor gene. *Genomics* 80:593-600.
- Yatsenko SA, Yatsenko AN, Szigeti K, Craigen WJ, Stankiewicz P, Cheung SW, Lupski JR (2004). Interstitial deletion of 10p and atrial septal defect in DiGeorge 2 syndrome *Clin Genet* 66:128-136.