

Un nuevo paciente con delección 10p y revisión de la literatura. Estudio de la correlación genotipo-fenotipo

A. MacDonald

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

M.L. Martínez-Fernández

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

I. Aceña

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

M.L. Serrano Madrid

Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara, Soria.

R. Romero Gil

Servicio de Pediatría, Hospital Santa Bárbara, Soria.

E. Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

M.L. Martínez-Frías

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECCEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad. Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). U724. Madrid.

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

Corresponsal: amacdonald@isciii.es

Bol ECCEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 2): 57-71 (2012)

Summary

Title: A new patient with deletion of 10p and revision of the literature. Study of the genotype-phenotype correlation

Since the first report by Elliott et al., in 1970, of a patient with partial deletion of the short arm of chromosome 10 (10p), at least 67 further cases have been reported, of which 44 were pure *de novo* deletions.

Two syndromes have been associated with deletions of 10p: DiGeorge 2 syndrome (DGS2) and HDR (Hypothyroidism, sensorineural Deafness and Renal disease). DGS2 (so-named due to its similitude to DiGeorge syndrome) is characterised by congenital heart defects, dysmorphism, hypoplastic thymus with T-cell deficiency, and hypoparathyroidism with hypocalcemia. In 1984, Herve et al. published the first case that associated a deletion of 10p with a clinical picture of DiGeorge, and a critical region, of approximately 1 Mb, in 10p13-p14 was delineated in 1998 by Schuffenhauer et al.

On the other hand, HDR syndrome was first described in 1977 by Barakat et al., and in 1997 the syndrome was associated with a deletion of 10p. The observation that such deletions in patients with HDR were outside the DGS2 critical region led to the discovery of a causal gene, *GATA3* located in 10p14, which has an important role in embryonic development of the kidney, parathyroids and auditory system.

Here we present a patient with a 10p deletion that includes both the DGS2 critical region and *GATA3* gene. The propositus' clinical picture includes facial dysmorphism, unilateral ptosis, unilateral renal agenesis and hypoacusia. We carried out a revision of the literature, as well as a comparative analysis of the clinical characteristics and the cytoband affected, with the aim of correlating the main manifestations with the region of 10p deleted. The results have shown an overlap of clinical features as well as a great variability of manifestations among patients with different 10p deletions. No correlation could be established between the deleted genes and clinical manifestations, thus suggesting the involvement of more complex molecular mechanisms.

Palabras clave/Key words: Delección 10p, síndrome, DiGeorge 2, HDR, *GATA3*/10p deletion, syndrome, DiGeorge 2, HDR, *GATA3*.

INTRODUCCIÓN

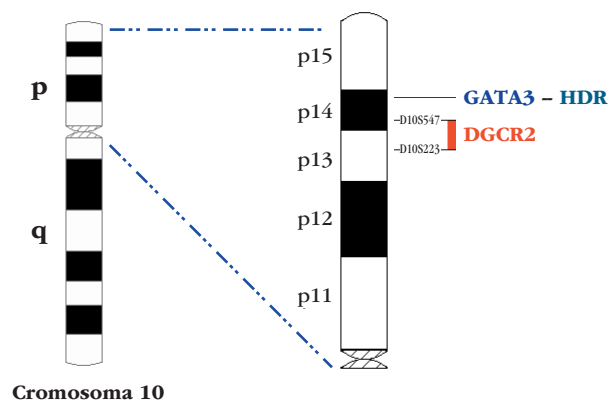
En el año 1970, Elliott y cols.¹ describieron el primer caso de deleción parcial del brazo corto (p) del cromosoma 10, que fue publicado como “*alteración de un cromosoma del grupo C. ¿10p-?*” porque en esos años no había técnicas que permitieran confirmar la identidad del cromosoma delecionado. Los autores describieron una niña que presentaba dismorfias faciales, cardiopatía, defectos renales, sindactilia de los dedos de los pies e hipoplasia del cuerpo calloso. En la revisión de la literatura hemos identificado 67 casos con deleción del brazo corto de cromosoma 10 (10p), que presentan características clínicas que son semejantes a las descritas en la paciente de Elliot y cols.¹.

Estudios posteriores sobre las deleciones 10p identificaron dos síndromes: El primero, se denominó “síndrome de DiGeorge 2” (DGS2)² [OMIM 601362] por su similitud clínica con el conocido síndrome de DiGeorge [OMIM 188400] que incluye defectos cardiacos, dismorfias faciales, paladar fisurado, hipoplasia del timo con déficit de células T, hipoparatiroidismo e hipocalcemia, y está producido por una deleción de 1,5-3 megabases (Mb) en el cromosoma 22q11.2. El segundo síndrome, se denominó por el acrónimo HDR de sus defectos en inglés (*Hypoparathyroidism, sensorineural Deafness and Renal disease*) [OMIM 146255].

El DGS2 [OMIM 601362], está producido por deleciones del cromosoma 10p y sus manifestaciones clínicas incluyen defectos cardiacos, hipoparatiroidismo/hipocalcemia, inmunodeficiencia de células T y dismorfia facial. El primer caso con deleción de 10p y un fenotipo similar al del síndrome de DiGeorge se publicó en el año 1984³, y desde entonces se han publicado más de 20 casos de DGS2⁴⁻⁸. Se ha estimado que la frecuencia de la deleción del DGS2 es 1 en 200.000 niños recién nacidos vivos⁹. Dado que estos pacientes tienen un retraso mental importante, además de inmunodeficiencia de células T y defectos cardiacos, se considera que el fenotipo es más grave que el de DiGeorge causado por la deleción 22q11.2.

En 1996, Daw y cols.² utilizaron técnicas de FISH para estudiar la deleción en cinco pacientes con diagnóstico de DGS2 previamente publicados^{6,7,10} y detectaron una zona común de unas 2 Mb, que propusieron como la región crítica para el DGS2 (entre los loci D10S223 y D10S547), denominándola DGCR2 (Figura 1). Dos años más tarde, Schuffenhauer y cols.¹¹ analizaron sus seis pacientes con deleción de 10p, junto con otros cinco pacientes ya publicados^{4,5,10,12,13} consiguiendo una mejor delineación de la región crítica previamente establecida, reduciéndola a una zona de aproximadamente 1 Mb. En la actualidad, existe una sonda de FISH comercializada para el diagnóstico de esta región crítica en pacientes con sospecha clínica de DGS2.

Figura 1. Regiones asociadas a los síndromes DGS2 y HDR



El segundo síndrome, HDR [OMIM 146255], inicialmente considerado autosómico dominante, es también conocido como síndrome de Barakat¹⁴. De los tres defectos que lo caracterizan, la pérdida de audición se observa en todos los pacientes, aunque puede ser desde muy leve a muy grave. Por el contrario, el hipoparatiroidismo y la displasia renal son más variables. Hasegawa y cols.¹⁵ realizaron también una revisión de los casos de deleción 10p que se habían publicado, y observaron que cinco tenían hipoparatiroidismo o hipocalcemia, cuatro presentaban anomalías renales, y dos tenían sordera. Esto les llevó a relacionar, por primera vez, el síndrome HDR con deleciones en el cromosoma 10p. Dos años más tarde, van Esch y cols.⁸ describieron dos pacientes con hipoparatiroidismo, malformaciones renales y una deleción de 10p, más distal a la zona definida como región crítica de DGS2^{2,11}. Desde entonces, se han descrito más casos de deleción 10p fuera de la región crítica del DGS2 que presentan dismorfia facial, hipoparatiroidismo, sordera, defectos inmunológicos y anomalías renales^{16,17}.

En el año 2000, van Esch y cols.¹⁸ estudiando un paciente previamente publicado con el diagnóstico del síndrome HDR⁸ detectaron un reordenamiento complejo con un punto de rotura en 10p14-p15 y una deleción de 900 kilobases (Kb) que incluía el gen *GATA3*, que está localizado en la banda 10p14, en una zona más distal a la DGCR2, concretamente a 8,1 Mb del telómero de 10p (Figura 1). Estos mismos autores¹⁸ estudiaron cuatro miembros de una familia diagnosticados de síndrome HDR, que había sido publicada por Bilous y cols.¹⁹, y en los cuatro encontraron una deleción de 250 Kb en 10p que producía haploinsuficiencia de *GATA3*. Dado que este gen codifica un factor de transcripción que juega un papel importante durante el desarrollo embrionario de la paratiroides, el sistema auditivo y los riñones²⁰, llegaron a la conclusión de que el síndrome HDR está causado por haploinsuficiencia del gen *GATA3* [OMIM 131320]. Actualmente son muchos los trabajos y familias con este síndrome en las que se han detectado deleciones o mutaciones de *GATA3*²¹⁻²⁴. Además, se ha sugerido que *GATA3* podría tener un papel en el desarrollo de los genitales femeninos²³⁻²⁵ y en problemas oculares, como estrabismo o ptosis^{11,26}.

En este artículo presentamos una paciente que tiene una deleción de 10p que incluye ambas regiones críticas. Se realizó una revisión de la literatura, y se ha efectuado un análisis comparativo entre las características clínicas de los pacientes y las citobandas afectadas, así como su correlación con las regiones críticas en 10p13 y 10p14 actualmente definidas para DGS2 y HDR.

CASO CLÍNICO

Se trata de una niña nacida por cesárea a las 39 semanas de gestación, cuyos padres proceden de Sudamérica, son sanos, no-consanguíneos y con edades de 33 años la madre y 32 años el padre. Fue un embarazo normal y controlado mediante ecografía, hasta el tercer trimestre, cuando se observó retraso de crecimiento, oligoamnios y líquido meconial. La recién nacida presentó un Apgar de 8/9, con peso de 2.710 g. (P3-25), talla de 47 cm. (P10-25) y un perímetro cefálico de 33 cm. (P25). En el examen clínico inicial se observaron dismorfias faciales, pabellones auriculares de implantación baja, ptosis palpebral del ojo derecho, paladar algo ojival, mamila supernumeraria y afonía. No presentó problemas respiratorios ni cardíacos, tenía buena coordinación succión-deglución y la diuresis fue normal.

A las 24 horas de vida, fue ingresada por hipoglucemia precoz, y disfonía. Por ecografía abdominal, se detectó agenesia del riñón derecho; el izquierdo era de tamaño y características ecográficas normales.

A los 6 meses, persistía la ptosis y tenía hipertonía de miembros. En la evaluación con potenciales evocados auditivos sin umbral se diagnosticó de hipoacusia bilateral. La prueba se realizó dos veces con el mismo resultado, aunque según los padres la niña responde a sonidos.

ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

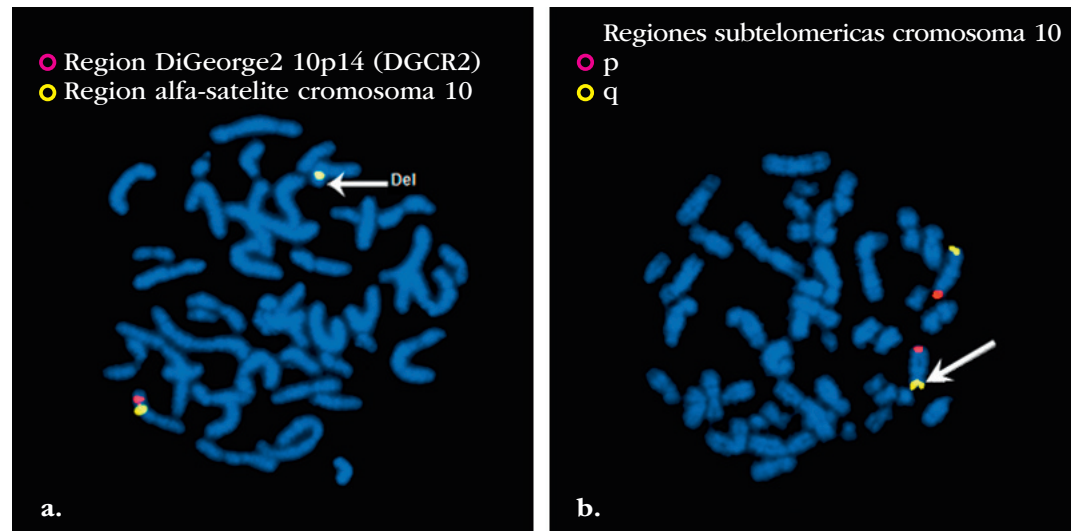
En el laboratorio del ECEMC se realizó el análisis cromosómico mediante el cultivo de linfocitos de sangre periférica, y técnicas de bandas G de alta resolución (800 bandas). El resultado que se obtuvo en las 20 células analizadas mostró 46 cromosomas con fórmula sexual XX, y un cromosoma del par 10 alterado, con una estructura que sugería una deleción en el brazo corto de este cromosoma (Figura 2). Empleando técnicas de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con la sonda específica para la región crítica del síndrome DGS2 (10p14) [Kreatech] se confirmó la ausencia de señal en el cromosoma 10 anómalo, confirmando la existencia de la deleción (Figura 3a). Adicionalmente, con la aplicación de las sondas de las regiones subtelo méricas de brazo corto y brazo largo de los cromosomas del par 10 (10p/10q) [Vysis], se observaron las dos señales correspondientes a la región subtelo mérica 10pter, indicando que la deleción del 10p era intersticial (Figura 3b). El cariotipo fue 46,XX,del(10)(p13p15).ish 10p14(DGCR2)-subtel(10pter+)dn.

Se realizó el estudio citogenético a los padres, cuyo resultado fue normal, por lo que la alteración se había producido *de novo* en la hija.

Figura 2. Imagen del cromosoma 10 delecionado (marcando con una flecha el segmento perdido del brazo corto) y su pareja normal, en nuestra paciente.



Figura 3. (a) FISH con la sonda específica DGCR2 (10p14) que confirma la deleción (no se detecta señal roja en el cromosoma 10 anómalo). (b) FISH con las sondas de las regiones subtelo méricas 10p y 10q. Dado que la señal amarilla marca la región subtelo mérica (10p) y está en los dos cromosomas, indica que la deleción es intersticial.



RESULTADOS DE LA CORRELACIÓN CLÍNICA CON LAS DIFERENTES REGIONES Y BANDAS DEL CROMOSOMA 10p

En las Tablas 1-4 se incluyen los 67 pacientes con deleciones 10p localizados en la literatura, según el tipo de alteración observada (*de novo*, asociada a translocación, a un anillo, o a un reordenamiento cromosómico complejo), ordenados por el año de publicación, junto con el paciente que se describe en este artículo (que figura al final de la Tabla 1). Para todos los pacientes se indica el tipo de análisis utilizado para caracterizar la alteración cromosómica, confirmar la deleción y/o definir su tamaño, y la presencia/ausencia de cada uno de los cinco defectos congénitos más característicos de los síndromes DGS2 y HDR.

Tabla 1. Relación de casos publicados con deleciones 10p *de novo* y comparación con el presente caso

Autor	Deleción	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Elliott y cols., 1970 ¹	?del(10p)	-	Murió	+	NE	+	-
Shokeir y cols., 1975 ²⁷	del(10)(p13-pter)	-	+	+	-	+	NE
Francke y cols., 1975 ²⁸	del(10)(p13-pter)	-	+	-	-	-	NE
Berger y cols., 1977 ²⁹	del(10)(p13-pter)	-	Murió	+	-	+	NE
Jackson y cols., 1978 ³⁰	del(10)(p13-pter)	-	+	-	-	-	NE
Fryns y cols., 1981 ³¹	del(10)(p14-pter)	-	+	-	+	+	-
Klep de Pater y cols., 1981 ³²	del(10)(p13-pter)	-	+	-	+	-	NE
Bourrouillou y cols., 1981 ³³	del(10)(p14-pter)	-	+	+	NE	-	-
Juberg y cols., 1981 ³⁴	del(10)(p11p15)	-	Murió	-	NE	-	-
Suciu & Nanulescu, 1983 ³⁵	del(10)(p14-pter)	-	+	-	NE	-	-
Gencik y cols., 1983 ³⁶	del(10)(p13-pter)	-	Murió	+	-	-	+
Herve y cols., 1984 ³	del(10)(p13-pter)	-	+	+	-	-	+
Elstner y cols., 1984 ³⁷	Paciente 1 del(10)(p13-pter)	-	+	+	-	-	NE
	Paciente 2 del(10)(p13-pter)	-	+	-	-	-	NE
Koenig y cols., 1985 ⁴	del(10)(p13-pter)	FISH (~47cM)	+	-	NE	-	+
Greenberg y cols., 1986 ⁵	del(10)(p13-pter)	FISH (~30cM)	+	+	NE	+	+
Monaco y cols., 1991 ⁶	del(10)(p13-pter)	FISH	+	-	-	-	+
Obregon y cols., 1992 ¹²	del(10)(p11p13)	FISH (~29cM)	NE	+	+	+	+
Shapira y cols., 1994 ¹³	del(10)(p13-pter)	FISH (~30cM)	+	+	+	+	-
Daw y cols., 1996 ²	Paciente 2 del(10)(p13-pter)	FISH	+	+	NE	-	+
	3227 del(10)(p13-pter)	FISH	+	+	NE	+	+

Tabla 1. Relación de casos publicados con deleciones 10p *de novo* y comparación con el presente caso (cont.)

Autor	Deleción	Estudios Moleculares	Retraso mental/ psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Lipson y cols., 1996 ¹⁰	del(10)(p12p13)	FISH (~17cM)	+	+	NE	-	-
Dasouki y cols., 1997 ¹⁶	del(10)(p13-pter)	FISH	+	-	+	-	+
Hsu y cols., 1997 ³⁸	del(10)(p12.3-pter)	-	+	-	+	-	+
Hasegawa y cols., 1997 ¹⁵	del(10)(p13-pter)	-	+	+	+	+	+
Gottlieb y cols., 1998 ⁵⁹	CH92-092 del(10)(p14-pter)	FISH	+	-	NE	+	+
	CH92-319 del(10)(p12-pter)	FISH	Demasiado joven	-	+	-	+
Schuffenhauer y cols., 1998 ¹¹	HOV del(10)(p13-pter)	FISH (~38cM)	+	-	+	+	+
	LEM del(10)(p14-pter)	FISH (~30cM)	+	-	NE	+	+
	MAJ del(10)(p13-pter)	FISH (~34cM)	+	+	+	+	+
	AMS del(10)(p12p13)	FISH (~10cM)	+	-	-	-	-
	ROB del(10)(p12-pter)	FISH (~46cM)	+	+	-	-	+
	KAN del(10)(p13-pter)	FISH (~47cM)	+	-	-	+	+
Sunada y cols., 1998 ³⁹	del(10)(p13-pter)	-	+	+	+	+	-
Fujimoto y cols., 1999 ⁴⁰	del(10)(p14p15.1)	-	+	-	+	+	+
Van Esch y cols., 1999 ⁸	Paciente 2 del(10)(p14-pter)	FISH	+	-	+	+	+
Berend y cols., 2000 ⁹	del(10)(p12.2p14)	FISH	NE	+	+	+	-
Lichtner y cols., 2000 ¹⁷	WAB del(10)(p14-pter)	FISH	+	+	+	+	+
	WON del(10)(p14-pter)	FISH	+	-	+	+	+
Skrypnyk y cols., 2002 ⁶⁰	del(10)(p14-pter)	FISH (~12,4 Mb)	+	+	NE	NE	+
Verri y cols., 2004 ⁶¹	del(10)(p14p15.2)	Array (8,8 Mb)	+	-	+	+	+
Yatsenko y cols., 2004 ⁶²	del(10)(p13p15.3)	FISH (~5,5 Mb)	NE	+	+	+	NE
Ibáñez Micó y cols., 2006 ⁶³	del(10)(p11.23p15.1)	FISH	+	+	-	-	+
Benetti y cols., 2009 ⁶⁴	del(10)(p12.33-pter)	Array (18,4 Mb)	+	-	+	+	-
Presente Caso	del(10)(p13p15)	FISH	Demasiado joven	-	+	+	-
			36/36 (100%)	22/45 (48,89%)	20/33 (60,61%)	24/44 (54,55%)	25/37 (67,57%)

NE: No especificado; FISH: Hibridación *in situ* fluorescente

En la **Tabla 1** se detallan los 44 pacientes de la literatura con deleciones 10p puras *de novo*, y la región afectada en cada uno de ellos. Las siguientes tablas tienen la misma

estructura de la **Tabla 1**, pero incluyen los casos en los que la deleción 10p se asociaba a una translocación (**Tabla 2**), aquellos en los que la deleción 10p se asociaba a la formación de un anillo (**Tabla 3**), y los casos en los que la deleción 10p se produjo dentro del contexto de un reordenamiento cromosómico complejo (CCR, de sus siglas en inglés) (**Tabla 4**). Como resumen, en la **Tabla 5** se incluye la distribución de las cinco alteraciones del desarrollo especificadas en cada una de las tablas anteriores. En esta **Tabla 5** se muestra que todos los pacientes con deleción 10p, independientemente del mecanismo asociado a la deleción, presentan retraso mental/psicomotor. Sin embargo, de las otras cuatro alteraciones, y aunque los números son muy pequeños, la sordera y la hipocalcemia/hipoparatiroidismo muestran diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2_3 = 10,83$; $p=0,01$; y $\chi^2_3=16,02$; $p=0,001$, respectivamente) en cuanto al mecanismo por el que se produjo la deleción 10p (análisis vertical de la **Tabla 5**). Cuando se realiza el análisis horizontal de la **Tabla 5**, se observa que dentro del mismo tipo causal en el que se enmarca la deleción, excepto para el CCR, todos los defectos se presentan con frecuencias que difieren entre sí de forma estadísticamente muy significativa. Debido al menor número de pacientes en el tipo CCR, la ausencia de significación estadística no se puede considerar equivalente a una ausencia de diferencias en las proporciones.

Tabla 2. Relación de casos con deleción 10p asociada a una translocación

Autor	Reordenamiento Cromosómico	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Bridgeman y cols., 1980 ⁴¹	der(10)t(10;14) <i>de novo</i>	-	Murió	+	-	-	+
Slinde & Hansteen 1982 ⁴²	der(10)t(1;10) (.;p13)	-	+	+	-	+	-
Gencik y cols., 1983 ³⁶	der(10)t(3;10) (p27;p13)	-	+	-	-	-	+
Sánchez-Corona y cols., 1983 ⁴³	der(10)t(4;10)	-	+	+	-	+	-
Lai y cols., 1992 ⁷	Paciente 1 der(10)t(5;10) (q35.2;p13)	FISH	+	-	-	-	+
Hon y cols., 1995 ⁴⁴	der(10)t(5;10) (q35.3;p12.3)	-	+	+	+	+	+
Van Esch y cols., 1999 ⁸	Paciente 1 ins(8;10)ins(10;8)	FISH	+	-	+	+	+
Roos y cols., 2006 ⁴⁵	der(10)t(10;13) (p15.1;q34)	FISH	+	+	-	-	-
Battaglia y cols., 2007 ⁴⁶	Paciente 1 der(10)t(10;12) (p15.3;p13.31)	FISH (~1,5 Mb)	+	-	-	-	-
	Paciente 2 der(10)t(10;12) (p15.3;p13.31)	FISH (~1,5 Mb)	+	-	-	-	-
Lindstrand y cols., 2010 ⁴⁷	Paciente 4 45,XX,der(10;15)	Array 6,3 Mb	+	-	-	+	-
Hagen y cols., 2011 ⁴⁸	der(10)t(10;11) (p15;q22)	Array 3,46 Mb	+	+	NE	-	-
			11/11 (100%)	6/12 (50%)	2/11 (18,18%)	5/12 (41,67%)	5/12 (41,67%)

NE: No especificado. FISH: Hibridación in situ fluorescente.

Tabla 3. Relación de casos con delección 10p asociada a la formación de un anillo [r(10)]

Autor	Reordenamiento Cromosómico	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Lansky y cols., 1977 ⁴⁹	46,XX,r(10)/ 45,XX,10-	-	+	+	-	-	-
Fryns y cols., 1978 ⁵⁰	r(10) y t(10;19)	-	+	+	-	-	-
Sparkes y cols., 1978 ⁵¹	r10(p15q26)	-	+	+	-	+	-
Simoni y cols., 1979 ⁵²	r(10)	-	+	-	-	+	-
Tsukino y cols., 1980 ⁵³	r(10)(p15q26)	-	+	-	-	-	-
Michels y cols., 1981 ⁵⁴	46,XY,r(10) (p15.3q26.1)/ 45,XY,-r(10)/ 47,XY,r(10),+ r(10)[1]	-	+	-	-	+	-
			6/6 (100%)	3/6 (50%)	0/6 (0%)	3/6 (50%)	0/6 (0%)

Tabla 4. Relación de casos con delección 10p debida a un reordenamiento cromosómico complejo (CCR, de sus siglas en inglés)

Autor	Reordenamiento Cromosómico	Estudios Moleculares	Retraso mental/psicomotor	Cardiopatía	Sordera	Defecto renal	Hipocalcemia/hipoparatiroidismo
Prieto y cols., 1978 ⁵⁵	CCR 2,4,9,10,12, y 13	-	+	+	-	+	-
Turleau y cols., 1979 ⁵⁶	46,XX/46,XX, 10p-/47,XX,+r/47, XX,10p	-	+	+	-	-	-
Karmous-Benailly y cols., 2006 ⁵⁷	CCR 8,10,11,16 [del(10) (p12.3p14)]	FISH	+	-	+	+	+
Lindstrand y cols., 2010 ⁴⁷	t(1;10;5) (q32;p12;q31) [del(10) (p12p15)]	Array 14,5 Mb	+	-	+	-	-
Wu y cols., 2011 ⁵⁸	t(8;18)(p21;p11) [del(10) (p12.1p12.31)]	Array 4,7 Mb	+	-	-	-	-
			5/5 (100%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)

Tabla 5. Resumen de los resultados mostrados en las Tablas 1-4

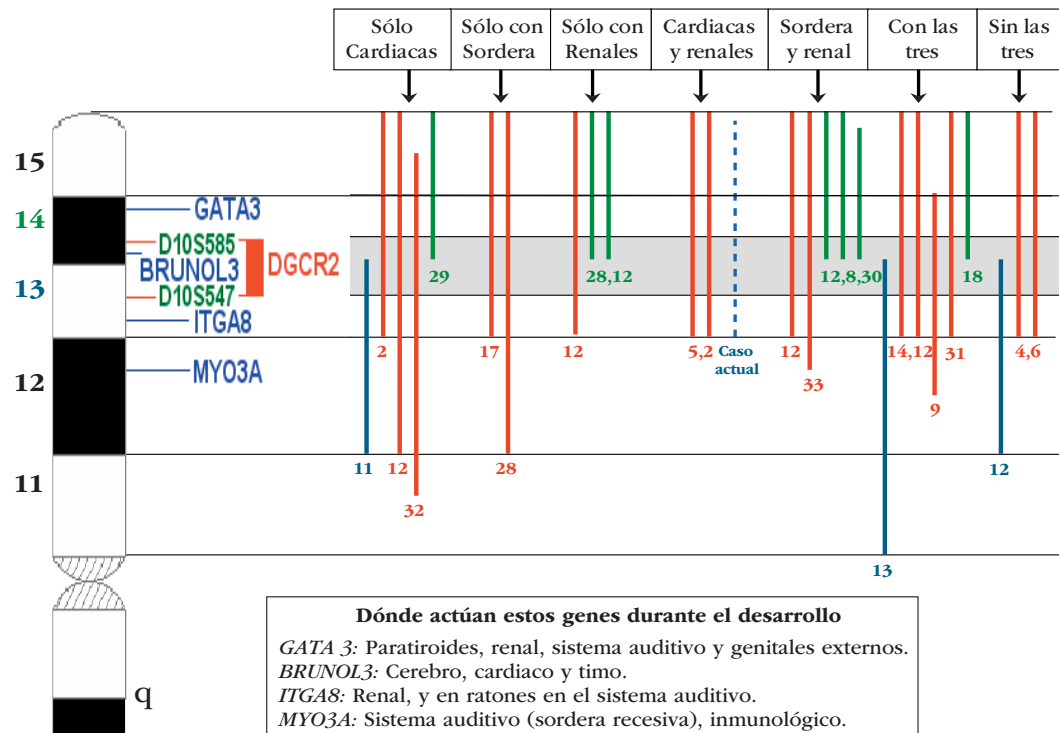
Tipo de deleción 10p	Retraso mental/ psicomotor			Cardiopatías			Sordera			Defectos renales			Hipocalcemia/ hipoparatiroidismo			X ² ₄ P=
	Sí	No	%	Sí	No	%	Sí	No	%	Sí	No	%	Sí	No	%	
Tabla 1, <i>de novo</i> (44 casos)	36	0	100	22	22	50	19	13	59,38	23	20	53,49	25	11	69,44	27,14 0,00002
Tabla 2 Translocación (12 casos)	11	0	100	6	6	50	2	9	18,18	5	7	41,67	5	7	41,67	16,12 0,003
Tabla 3 Anillo (6 casos)	6	0	100	3	3	50	0	6	—	3	3	50	0	6	—	17,50 0,001
Tabla 4 CCR (5 casos)	5	0	100	2	3	40	2	3	40	2	3	40	1	4	20	7,37 0,12
X ² ₃ P=	—			0,19 0,98			10,83 0,01			0,74 0,86			16,02 0,001			—

En la **Tabla 6** se muestra la distribución de cada uno de los 44 pacientes de la literatura con deleción 10p pura *de novo*, según las citobandas afectadas por la deleción (desde la 10p11 hasta la 10p15), y señalando el número y porcentaje de casos con cada uno de los 5 grupos de defectos clínicos. Nuevamente se corrobora que todas estas manifestaciones clínicas se presentan en todas las bandas, y que la presencia de cada uno de esos defectos congénitos no difiere significativamente entre las distintas citobandas. No obstante, es necesario considerar que en la **Tabla 6** se incluyen casos identificados a lo largo de muchos años y, por tanto, sin buena delimitación de los puntos de rotura y de las zonas realmente perdidas en los más antiguos. Por consiguiente, hemos seleccionado los 26 casos cuyas deleciones se identificaron con técnicas de FISH o CGH-array^{2,4-6,8,9,10-13,16,17,59-64}, para representar las citobandas que incluyen las deleciones de cada paciente, y estudiar su relación con las dos regiones críticas del DGS2 y el HDR. Para ello, se han estudiado los ocho tipos de pacientes que resultan de las combinaciones de los tres defectos: cardiopatías, sordera, y anomalías renales, y se ha representado todo ello en la **Figura 4** (la combinación de cardiopatía con sordera no está representada debido a que no se han descrito pacientes que presenten exclusivamente esta combinación de defectos).

Tabla 6. Distribución de los 44 casos con deleción *de novo*, con especificación de la citobanda afectada, según la presencia de cada una de las cinco manifestaciones características

Bandas deleción	Número total	Retraso mental/ psicomotor		Cardiopatías		Sordera		Defectos renales		Hipocalcemia/ Hipoparatiroidismo	
		N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
10p11	3	1/1	100	2/3	66,67	1/2	50	1/3	33,33	2/3	66,67
10p12	10	6/6	100	5/10	50	5/8	62,5	3/10	30	5/10	50
10p13	32	25/25	100	18/32	56,3	13/26	50	14/32	43,8	17/24	70,8
10p14	41	34/34	100	19/40	47,5	18/30	60	21/39	53,8	24/32	75
10p15	40	34/34	100	18/39	46,2	17/29	58,6	20/38	52,6	24/31	77,4
X ² ₄ p=	—		1,16 0,88		0,80 0,94		2,64 0,62		5,95 0,20		

Figura 4. Citobandas afectadas en los 26 pacientes de la literatura diagnosticados por FISH o CGH-array (con número de cada referencia). La línea de puntos azul se refiere al paciente descrito en este artículo. Los colores de las barras representan: (roja) las deleciones que incluyen las bandas 10p13 y 10p14, (azul) las deleciones que incluyen 10p13, pero no 10p14, y (verde) las deleciones que incluyen 10p14, pero no 10p13.



En dicha Figura 4 se ha representado el brazo corto del cromosoma 10 con sus cinco citobandas y la localización de los genes que hasta ahora se han relacionado con los síndromes DGS2 y HDR. Junto al esquema del cromosoma 10p, se representan con barras las citobandas que incluye la deleción de cada uno de los 26 pacientes publicados y el presente caso, en la combinación de defectos que presentaba cada uno. La mayoría de las deleciones de los 27 pacientes (26 publicados, más nuestro paciente) incluían las dos citobandas p13 y p14, aunque las combinaciones de defectos y sus ausencias, se presentan independientemente de las regiones críticas y de los genes incluidos en cada una. Así, se observa que no todos los pacientes en los que su deleción incluye el gen *GATA3* tienen afectación renal. Sin embargo, entre los siete pacientes con deleciones que proximalmente sólo afectan a la banda 14 (que incluye el gen *GATA3*), todos menos uno (que tiene cardiopatía) tienen alteraciones renales, y de los tres pacientes cuyas deleciones distalmente sólo perdieron la banda 13 (es decir, que *GATA3* no está delecionado), uno tiene afectación renal.

DISCUSIÓN

Las citobandas que en trabajos previos se han considerado más relacionadas con los dos síndromes DGS2 y HDR son: en el caso del DGS2, desde la mitad de la banda 10p13 hasta la parte proximal de la banda p14, y el resto de la 10p14 para el HDR. Sin embargo, por los resultados observados en este trabajo, no parece que exista una fuerte correlación entre las distintas bandas, y sus genes, y la aparición de alguno de los defectos congénitos considerados como los más característicos de cada uno de los dos síndromes DGS2 y HDR.

Por otra parte, en la Figura 4 se aprecia que en las citobandas p12 a p14, se localizan 4 genes (*GATA3*, *BRUNOL3*, *ITGA8* y *MYO3A*) que podrían influir en el fenotipo de cada

paciente. De hecho, algunos de estos genes participan en las mismas áreas de desarrollo: el gen *GATA3* (10p14) [OMIM 131320] se relaciona con el desarrollo de la paratiroides, del sistema auditivo, y el renal, que son las alteraciones cardinales del síndrome HDR. El gen *BRUNOL3* (10p14) [OMIM 602538], que está localizado dentro de la región crítica de DGS2, tiene una expresión elevada en los tejidos cardíacos fetales, por lo que puede ser el gen responsable de las cardiopatías que se presentan en los pacientes con el DGS2; pero también se relaciona con el desarrollo del cerebro y timo. El gen *ITGA8* (10p13) [OMIM 604063] tiene un papel fundamental durante la morfogénesis de los riñones⁶⁵, y estudios en ratones demostraron defectos renales graves asociados con mutaciones de este gen. Por último, el gen *MYO3A* (10p12) [OMIM 606808], es el gen causante de una forma de sordera autosómica recesiva (DFNB30) [OMIM 607101]⁶⁶.

Si observamos la Figura 4, 23 de los 26 casos (además del nuestro) incluían el gen *GATA3*, y de ellos, 15 tenían defectos renales. Además, de los 19 que incluían el gen *ITGA8*, 10 tenían defectos renales. No obstante, de los 3 pacientes cuya delección afectaba en su parte distal sólo a la banda p13, dos de ellos no tenían defectos renales. Por otra parte, si consideramos los 7 pacientes cuya delección en su parte más proximal sólo afectaba a toda la banda p14 (*GATA3*), uno de ellos no tenía defectos renales.

Por otra parte, de los cuatro genes, el único que se relaciona con las cardiopatías es el *BRUNOL3* y sin embargo, de los 23 pacientes que perdieron este gen, sólo 11 presentaron cardiopatía. Es más, si consideramos los 7 que proximalmente sólo perdieron toda la banda p14, sólo dos presentaron cardiopatía.

COMENTARIOS Y CONCLUSIÓN

Los resultados de este trabajo documentan que no existe una correlación directa entre los genes perdidos en la delección 10p y las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes. Además, la gran mayoría de las delecciones 10p de los trabajos de la literatura se diagnosticaron con técnicas de citogenética que no permiten determinar los puntos de rotura exactos, lo que dificulta la correlación genotipo-fenotipo. No obstante, incluso analizando los que tienen bien determinados los puntos de rotura, tampoco se identifica una clara correlación. Por otra parte, varios de estos genes involucrados en las diferentes delecciones, comparten su participación en las mismas áreas de desarrollo, con la única excepción del gen *BRUNOL3* que es el único que interviene en el desarrollo cardíaco, y también hay pacientes con esa delección que no presentan cardiopatía. Todo ello apunta a mecanismos moleculares más complejos.

En conclusión, consideramos que la variabilidad clínica que presentan las delecciones 10p, no puede considerarse como consecuencia únicamente de la pérdida de ciertos genes conocidos, sino que quizá esos genes podrían tener efectos de interacción y redundancia, como parte causal de la variabilidad clínica, junto con la posibilidad de que también intervengan otros factores genéticos.

REFERENCIAS

1. Elliott D, Thomas GH, Condrón CJ, Khuri N, Richardson F. C-group chromosome abnormality (? 10p-). *Am J Dis Child*. 1970;119:72-73.
2. Daw SC, Taylor C, Kraman M, Call K, Mao J, Schuffenhauer S y cols. A common region of 10p deleted in DiGeorge and velocardiofacial syndromes. *Nat Genet*. 1996;13:458-460.
3. Herve J, Warnet JF, Jeanneau-Bellego E, Portnoi MF, Taillemite JL, Herve F. Monosomie partielle du bras court d'un chromosome 10, associee a une syndrome de Rieger et a un deficit immunitaire partiel, type Di George. *Ann Pediatr*. 1984;31:77-80.
4. Koenig R, Kessel E, Schoenberger W. Partial monosomy 10p syndrome. *Ann Genet*. 1985;28:173-176.

5. **Greenberg F**, Valdes C, Rosenblatt HM, Kirkland JL, Ledbetter DH. Hypoparathyroidism and T cell immune defect in a patient with 10p deletion syndrome. *J Pediatr*. 1986;109:489-492.
6. **Monaco G**, Pignata C, Rossi E, Mascellaro O, Cocozza S, Ciccimarra F. DiGeorge anomaly associated with 10p deletion. *Am J Med Genet*. 1991;39:215-216.
7. **Lai MMR**, Scriven PN, Ball C, Berry AC. Simultaneous partial monosomy 10p and trisomy 5q in a case of hypoparathyroidism. *J Med Genet*. 1992;29:586-588.
8. **Van Esch H**, Groenen P, Daw S, Poffyn A, Holvoet M, Scambler P y cols. Partial DiGeorge syndrome in two patients with a 10p rearrangement. *Clin Genet*. 1999;55:269-276.
9. **Berend SA**, Spikes AS, Kashork CD, Wu JM, Daw SC, Scambler PJ y cols. Dual-probe fluorescence in situ hybridization assay for detecting deletions associated with VCFS/DiGeorge syndrome I and DiGeorge syndrome II loci. *Am J Med Genet*. 2000;91:313-317.
10. **Lipson A**, Fagan K, Colley A, Colley P, Sholler G, Isaacs D, Oates RK. 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*. 1996;65:304-308.
11. **Schuffenhauer S**, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P, Murken J, Haas OA, Back E y cols. Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2). *Eur J Hum Genet*. 1998;6:213-225.
12. **Obregon MG**, Mingarelli R, Giannotti A, di Comite A, Spedicato FS, Dallapiccola B. Partial deletion 10p syndrome. Report of two patients. *Ann Genet*. 1992;35:101-104.
13. **Shapira M**, Borochowitz Z, Bar-El H, Dar H, Etzioni A, Lorber A. Deletion of the short arm of chromosome 10 (10p13): Report of a patient and review. *Am J Med Genet*. 1994;52:34-38.
14. **Barakat AY**, D'Albora JB, Martin MM, Jose PA. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J Pediatr*. 1977;91(1):61-64.
15. **Hasegawa T**, Hasegawa Y, Aso T, Koto S, Nagai T, Tsuchiya Y y cols. HDR syndrome (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) associated with del(10)(p13). *Am J Med Genet*. 1997;73:416-418.
16. **Dasouki M**, Jurecic V, Phillips JA III, Whitlock JA, Baldini A. DiGeorge anomaly and chromosome 10p deletions: One or two loci? *Am J Med Genet*. 1997;73:72-75.
17. **Lichtner P**, Konig R, Hasegawa T, Van Esch H, Meitinger T, Schuffenhauer S. An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J Med Genet*. 2000;37:33-37.
18. **Van Esch H**, Groenen P, Nesbit MA, Schuffenhauer S, Lichtner P, Vanderlinden G y cols. GATA3 haploinsufficiency causes human HDR syndrome. *Nature*. 2000;406:419-422.
19. **Bilous RW**, Murty G, Parkinson D, Thakker R, Coulthard M, Burn J y cols. Autosomal dominant familial hypoparathyroidism, sensorineural deafness, and renal dysplasia. *N Engl J Med*. 1992;327:1069-1074.
20. **Yamashita M**, Ukai-Tadenuma M, Miyamoto T, Sugaya K, Hosokawa H, Hasegawa A y cols. Essential role of GATA3 for the maintenance of type 2 helper T (Th2) cytokine production and chromatin remodeling at the Th2 cytokine gene loci. *J Biol Chem*. 2004;279(26):26983-26990.
21. **Muroya K**, Hasegawa T, Ito Y, Nagai T, Isotani H, Iwata Y y cols. GATA3 abnormalities and the phenotypic spectrum of HDR syndrome. *J Med Genet*. 2001;38:374-380.
22. **Nesbit MA**, Bowl MR, Harding B, Ali A, Ayala A, Crowe C y cols. Characterization of GATA3 mutations in the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome. *J Biol Chem*. 2004;279:22624-22634.
23. **Hernández AM**, Villamar M, Rosello L, Moreno-Pelayo MA, Moreno F, del Castillo I. Novel mutation in the gene encoding the GATA3 transcription factor in a Spanish familial case of hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome with female genital tract malformations. *Am J Med Genet*. 2007;143A:757-762.
24. **Ali A**, Christie PT, Grigorieva IV, Harding B, Van Esch H, Ahmed SF y cols. Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroidism-deafness-renal (HDR) dysplasia syndrome: insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor. *Hum Molec Genet*. 2007;16:265-275.
25. **Moldovan D**, Carvalho R, Jorge Z, Medeira A. A new case of HDR syndrome with severe female genital tract malformation: comment on 'Novel mutation in the gene encoding the GATA3 transcription factor in a Spanish familial case of hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome with female genital tract malformations' by Hernandez y cols. (Letter) *Am J Med Genet*. 2011;155A:2329-2330.
26. **Ferraris S**, del Monaco AG, Garelli E, Carando A, De Vito B, Pappi P y cols. HDR syndrome: a novel 'de novo' mutation in GATA3 gene. *Am J Med Genet*. 2009;149A:770-775.

27. **Shokeir** MH, Ray M, Hamerton JL, Bauder F, O'Brien H. Deletion of the short arm of chromosome No. 10. *J Med Genet.* 1975;12(1):99-103.
28. **Francke** U, Mahan GM, Dixon BK, Jones OW. 10p-: a new autosomal deletion syndrome? *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1975;11(5):207-212.
29. **Berger** R, Larroche JC, Toubas PL. Deletion of the short arm of chromosome No. 10. *Acta Paediatr Scand.* 1977;66(5):659-662.
30. **Jackson** L, Rosenblum H, Barr M. Deletion 10p syndrome: Comparison of findings in 3 cases. New York: Alan R. Liss, Inc., for the National Foundation-March of Dimes. BDOAS. 1978;14:416-420.
31. **Fryns** JP, De Muelenaere A, Van den Berghe H. Distal 10p deletion syndrome. *Ann Genet.* 1981;24(3):189-190.
32. **Klep-de Pater** JM, Bijlsma JB, Alkema FM. Partial monosomy 10p syndrome. *Eur J Pediatr.* 1981;137(2):243-246.
33. **Bourrouillou** G, Colombies P, Gallegos D, Manelfe C, Rochiccioli P. Partial monosomy 10p in a case investigated with tomodensitometry (author's transl). *Ann Genet.* 1981;24(1):61-64.
34. **Juberg** RC, Stallard R, Straughen WJ, Avotri KJ, Washington JW. Clinicopathological conference: a newborn monozygotic twin with abnormal facial appearance and respiratory insufficiency. *Am J Med Genet.* 1981;10(2):193-200.
35. **Suciu** S, Nanulescu M. A case of 10p- syndrome. *Ann Genet.* 1983;26(2):109-111.
36. **Gencik** A, Brönniman U, Tobler R, Auf der Maur P. Partial monosomy of chromosome 10 short arms. *J Med Genet.* 1983;20(2):107-111.
37. **Elstner** CL, Carey JC, Livingston G, Moeschler J, Lubinsky M. Further delineation of the 10p deletion syndrome. *Pediatrics.* 1984;73(5):670-675.
38. **Hsu** HL, Hsiao PH, Hou JW, Tsai WY, Wang TR. Partial DiGeorge anomaly associated with 10p deletion. *J Formos Med Assoc.* 1997;96(12):996-999.
39. **Sunada** F, Rash FC, Tam DA. MRI findings in a patient with partial monosomy 10p. *J Med Genet.* 1998;35(2):159-161.
40. **Fujimoto** S, Yokochi K, Morikawa H, Nakano M, Shibata H, Togari H, Wada Y. Recurrent cerebral infarctions and del(10)(p14p15.1) *de novo* in HDR (hypoparathyroidism, sensorineural deafness, renal dysplasia) syndrome. *Am J Med Genet.* 1999;29;86(5):427-429.
41. **Bridgman** G, Butler LJ. A child trisomic for the distal part of chromosome 14q. *Arch Dis Child.* 1980;55(6):474-477.
42. **Slinde** S, Hansteen IL. Two chromosomal syndromes in the same family: monosomy and trisomy for part of the short arm of chromosome 10. *Eur J Pediatr.* 1982;139(2):153-157.
43. **Sánchez-Corona** J, García-Cruz D, Rivera H, Vaca G, Hernández A, Rolon A, Cantu JM. Simultaneous partial trisomy 4p and monosomy 10p resulting from a paternal balanced translocation. *Ann Genet.* 1983;26:41-43.
44. **Hon** E, Chapman C, Gunn TR. Family with partial monosomy 10p and trisomy 10p. *Am J Med Genet.* 1995; 27;56(2):136-140. Review.
45. **Roos** A, Rudnik-Schöneborn S, Eggermann K, Eggermann T, Senderek J, Schwanitz G, Zerres K, Schüler HM. Submicroscopic unbalanced translocation resulting in del10p/dup13q detected by subtelomere FISH. *Eur J Med Genet.* 2006;49(6):505-510.
46. **Battaglia** A, Novelli A, Ceccarini C, Bernardini L, Carey JC. Subtelomeric analysis detects a familial 10p;12p rearrangement in two relatives with a distinct syndrome. *Am J Med Genet A.* 2007;15;143(2):184-188.
47. **Lindstrand** A, Malmgren H, Verri A, Benetti E, Eriksson M, Nordgren A, Anderlid BM, Golovleva I, Schoumans J, Blennow E. Molecular and clinical characterization of patients with overlapping 10p deletions. *Am J Med Genet A.* 2010;152A(5):1233-1243.
48. **Hagen** A, Bigl A, Wand D, Klopocki E, Heller R, Siekmeyer M, Siekmeyer W, Kiess W, Merkenschlager A. Combined partial trisomy 11q and partial monosomy 10p in a 19-year-old female patient: phenotypic and genotypic findings. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(12):3075-3081.
49. **Lansky** S, Daniel W, Fleiszar K. Physical retardation is associated with ring chromosome mosaicism: 46, XX,r(10)/45, XX,10 minus. *J Med Genet.* 1977;14(1):61-63.
50. **Fryns** JP, De Boeck K, Jaeken J, van den Berghe H. Malformative syndrome associated with a ring 10 chromosome and a translocated 10q/19 chromosome. *Hum Genet.* 1978;31;43(2):239-244.
51. **Sparkes** RS, Ling SM, Muller H. Ring 10 chromosome: 46,XX,r10(p15q26). *Hum Genet.* 1978; 19;43(3):341-345.

52. **Simoni G**, Rossella F, Dalprà L, Visconti G, Piria-Schwarz C. Ring chromosome 10 associated with multiple congenital malformations. *Hum Genet.* 1979;1;51(2):117-121.
53. **Tsukino R**, Tsuda N, Dezawa T, Ishii T, Koike M. Ring chromosome 10:46,XX,r(10)(p15 leads to q26). *J Med Genet.* 1980;17(2):148-150.
54. **Michels VV**, Driscoll DJ, Ledbetter DH, Riccardi VM. Phenotype associated with ring 10 chromosome: report of patient and review of literature. *Am J Med Genet.* 1981;9(3):231-237. Review.
55. **Prieto F**, Badia L, Moreno JA, Barbero P, Asensi F. 10p- syndrome associated with multiple chromosomal abnormalities. *Hum Genet.* 1978;18;45(2):229-235.
56. **Turleau C**, Rethoré MO, Junien C, Lejeune J, de Grouchy J. 46,XX/46,XX,del(10)(p13)/47,XX,+r/47,XX,del(10)(p13), + r mosaicism and partial trisomy 10p phenotype (author's transl). *Ann Genet.* 1979;22(3):178-181.
57. **Karmous-Benailly H**, Giuliano F, Massol C, Bloch C, De Ricaud D, Lambert JC, Perelman S. Unbalanced inherited complex chromosome rearrangement involving chromosome 8, 10, 11 and 16 in a patient with congenital malformations and delayed development. *Eur J Med Genet.* 2006;49(5):431-438.
58. **Wu L**, Liao X, Wang H, Zhou Z, Lv W, Liang D. A patient with apparently reciprocal translocation and cryptic 10p deletion. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(7):1753-1755.
59. **Gottlieb S**, Driscoll DA, Punnett HH, Sellinger B, Emanuel BS, Budarf ML. Characterization of 10p deletions suggests two non-overlapping regions contribute to the DiGeorge syndrome phenotype. *Am J Hum Genet.* 1998;62(2):495-498.
60. **Skrypyk C**, Goecke TO, Majewski F, Bartsch O. Molecular cytogenetic characterization of a 10p14 deletion that includes the DGS2 region in a patient with multiple anomalies. *Am J Med Genet.* 2002;113(2):207-212.
61. **Verri A**, Maraschio P, Devriendt K, Uggetti C, Spadoni E, Haeusler E, Federico A. Chromosome 10p deletion in a patient with hypoparathyroidism, severe mental retardation, autism and basal ganglia calcifications. *Ann Genet.* 2004;47(3):281-287.
62. **Yatsenko SA**, Yatsenko AN, Szigeti K, Craigen WJ, Stankiewicz P, Cheung SW, Lupski JR. Interstitial deletion of 10p and atrial septal defect in DiGeorge 2 syndrome. *Clin Genet.* 2004;66(2):128-136.
63. **Ibáñez Micó S**, Solaz Barrios S, Aleu Pérez-Gramunt M, García Vicent C. Monosomía parcial 10p *de novo*. *An Pediatr.* 2006;65(6):626-642.
64. **Benetti E**, Murer L, Bordugo A, Andreetta B, Artifoni L. 10p12.1 deletion: HDR phenotype without DGS2 features. *Exp Mol Pathol.* 2009;86(1):74-76.
65. **Muller U**, Wang D, Denda S, Meneses JJ, Pederson RA, Reichardt LF. Integrin alpha-8/beta-1 is critically important for epithelial-mesenchymal interactions during kidney morphogenesis. *Cell.* 1997;88:603-613.
66. **Walsh VL**, Raviv D, Dror AA, Shahin H, Walsh T, Kanaan MN y cols. A mouse model for human hearing loss DFNB30 due to loss of function of myosin IIIA. *Mammalian Genome.* 2011;22:170-177.

=====