

Una causa de talla baja de inicio prenatal

A prenatal cause of short stature

Sandra Ortigosa Gómez¹, Verónica Seidel Padilla², Gemma Aznar Lain³,

M^a Angeles López Vilchez⁴, Mariona Bonet Alcaina¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital del Mar. Barcelona (España)

²Servicio de Genética clínica. Royal Devon & Exeter Foundation Trust. Exeter (Reino Unido)

³Servicio de Neuropediatría. Hospital del Mar. Barcelona (España)

⁴Servicio de Neonatología. Hospital del Mar. Barcelona (España)

Resumen

Introducción: el crecimiento intrauterino retardado (CIR) sin crecimiento recuperador puede deberse a múltiples causas, siendo algunas de ellas de origen genético y entre ellas el síndrome de Silver-Russell (SSR) una de las más conocidas. Presentamos el caso de un niño con talla baja persistente y antecedente de CIR que asocia características clínicas solapantes con el SSR. Estudios de genética molecular detectaron una delección intersticial del cromosoma 10q26 aparentemente heredada del padre, quien presenta rasgos parecidos y talla en el límite bajo de la normalidad. Caso clínico: niño de 3 años y 9 meses en seguimiento por CIR. Exploración física: Peso: 11 kg (-2,3 DE), talla: 88 cm (-3,5 DE), PC: 47,8 cm (-2,4 DE). Talla diana 173,8 cm (-0,6 DE). Cara triangular, frente prominente, microretrognatia, filtro amplio, labio superior fino, punta de nariz bulbosa, orejas de implantación baja, clinodactilia bilateral Vº dedo, surco palmar transversal único derecho y testículos en ascensor. Antecedentes: cesárea a las 33 semanas por CIR severo. Peso al nacimiento 1.045 g (-3,3 DE), longitud 37 cm (-3,9 DE), perímetro craneal (PC) 29 cm (-2 DE). CIA tipo ostium secundum. Trastorno de aprendizaje. Presenta función renal, hepática y tiroidea normales con anticuerpos antitransglutaminasa negativos, IGF-I <25 ng/ml. Cariotipo: 46,XY. Edad ósea acorde a edad cronológica. Ante la sospecha clínica de SSR se

realiza estudio genético descartándose sus causas moleculares más frecuentes. Se practica cariotipo molecular que muestra delección de 3,68 Mb en 10q26.13-26.2. Se inicia tratamiento con rhGH por CIR, con buena respuesta. Discusión y Conclusiones: la delección subterminal en el brazo largo del cromosoma 10 asocia manifestaciones clínicas que en parte solapan con SSR. Otros casos publicados presentan además microcefalia, problemas genito-uritarios, retraso psicomotor y problemas de comportamiento. El diagnóstico etiológico del CIR es difícil debido a sus múltiples causas. Para una correcta indicación de tratamiento con rhGH es recomendable estudiar sus posibles causas moleculares.

Palabras clave: *hormona de crecimiento, retraso crecimiento intrauterino, síndrome delección 10q, talla baja.*

Abstract

Introduction: intrauterine growth restriction (IUGR) without catch-up growth may be due to multiple causes, some may be due to genetic causes, including one of the best known, Silver-Russell syndrome (SRS). We report the case of a child with persistent short stature and IUGR history with some clinical features overlapping with SRS. Molecular genetic studies detected an interstitial deletion on chromosome 10q26, apparently inherited from the father, who presented similar features and height in the lower limit of normal range. Case report: 3 years and 9 months-old child was followed-up because of IUGR. Physical examination: Weight: 11 kg (-2.3 SD), height: 88 cm (-3.5 SD), HC: 47.8 cm (-2.4 SD). Target height 173.8 cm (-0.6 SD). Triangular face, prominent forehead, microretrognatia, wide filter, thin upper lip, bulbous nose tip, low-set

Correspondencia:

Sandra Ortigosa Gómez
Servicio de Pediatría, Hospital del Mar
Passeig Marítim 25-29, 08003, Barcelona, España,
Tel: 686077717
E-mail: 96722@parcdesalutmar.cat
E-mail: sandraortigosa81@gmail.com

ears, bilateral Vth finger clinodactyly, single transverse right palmar groove and retractile testes. Background: Cesarean section at 33 weeks for severe IUGR. Birth weight 1,045 g (-3.3 SD), length 37 cm (-3.9 SD), head circumference (HC) 29 cm (-2 SD). Ostium secundum ASD. Learning disorder. Normal kidney, liver and thyroid function and negative transglutaminase antibodies, IGF-I <25 ng/ml. Karyotype: 46, XY. Bone age according to chronological age. Because of clinical suspicion of SRS, genetic study performed ruled out the most frequent molecular defects. Molecular karyotype showed a deletion of 3.68 Mb in 10q26.13-26.2. rhGH treatment was initiated, with good response. Discussion and Conclusions: subterminal deletion of the long arm of chromosome 10 associated clinical manifestations partly overlapping with SRS. Other published cases also describe microcephaly, genito-urinary problems, psychomotor retardation and behavioral problems. Diagnosing IUGR etiology is difficult because of its multiple causes. For a correct therapy indication of rhGH the study of possible molecular causes is advised.

Key Words: *growth hormone, intrauterine growth retardation, 10q deletion syndrome, short stature.*

Introducción

El crecimiento intrauterino retardado (CIR) incluye diversas etiologías. Dichas causas pueden ser de origen fetal, materno, placentario o ambiental, incluyendo procesos tan diversos como anomalías cromosómicas (monosomías, trisomías, deleciones, cromosoma en anillo) o defectos genéticos (acndroplasia, síndrome de Bloom, etc.), infecciones prenatales (TORCH, varicela, malaria, sífilis, Chagas, Listeria, VIH), malformaciones uterinas, malnutrición materna, infecciones crónicas maternas, hipertensión crónica o preeclampsia, defectos de implantación, infarto placentario, insuficiencia placentaria o diversos fármacos y tóxicos⁽¹⁾. Algunas de ellas pueden ocasionar talla baja postnatal.

El síndrome de Silver-Russell (SSR) es una de las causas genéticas más conocidas, habiéndose descrito una prevalencia de 1-9/1.000.000. Pero existen otras, menos frecuentes, que también requieren estudio genético. Una de ellas es el síndrome de deleción 10q, anomalía cromosómica que consiste en la deleción terminal o subterminal de parte del brazo largo del cromosoma 10. La prevalencia es desconocida y, hasta el momento, han sido descritos menos de 100 casos en la literatura, no existiendo un rasgo específico asociado a esta anomalía cromosómica⁽²⁾.

A continuación presentamos el caso de un niño diagnosticado de deleción subterminal del cromosoma 10q que ha iniciado tratamiento con rhGH, hasta ahora con buena respuesta.

Caso Clínico

Niño de 3 años y 9 meses derivado a consultas de endocrinología pediátrica para seguimiento por CIR sin crecimiento recuperador.

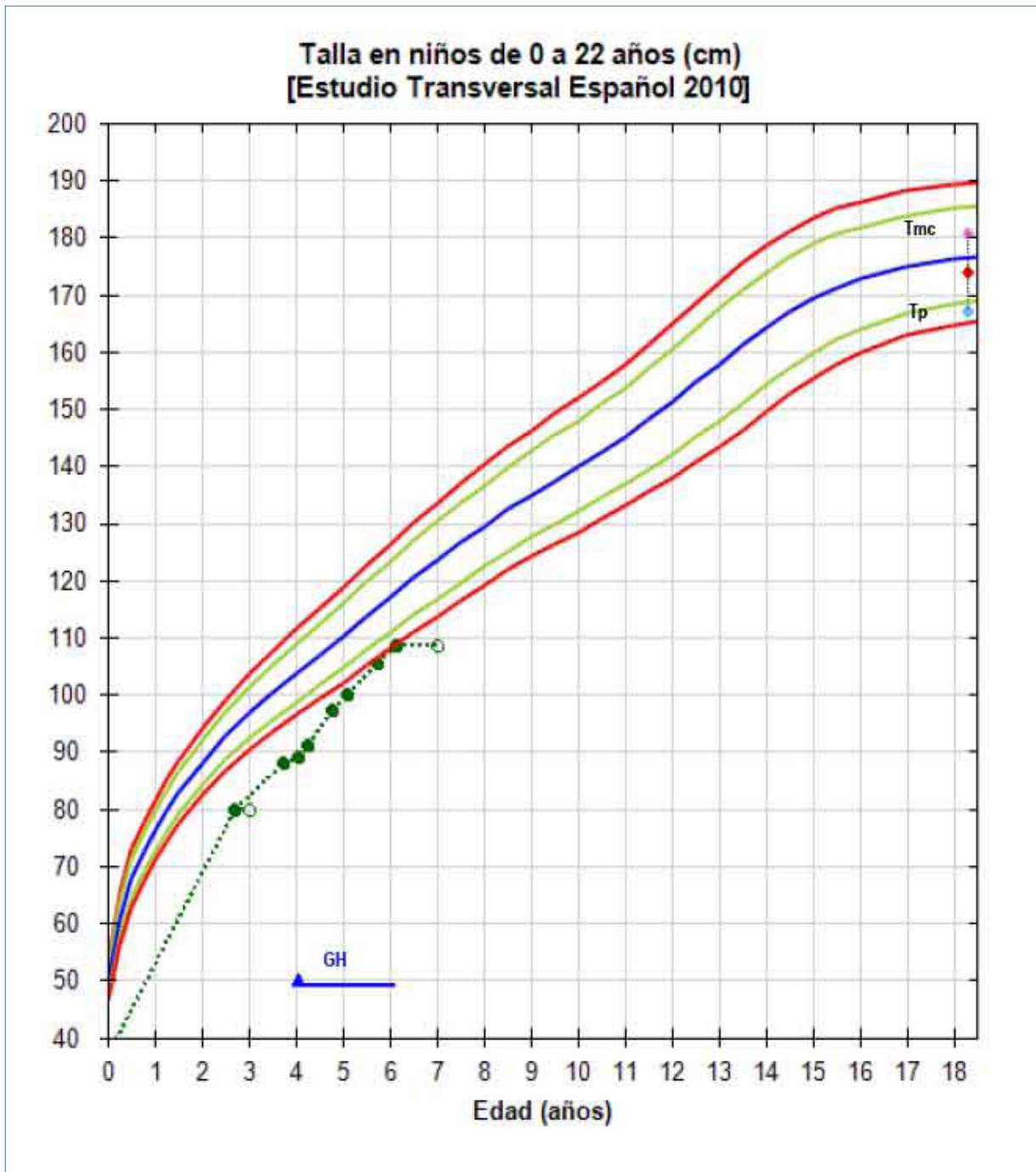
No presenta antecedentes familiares de interés, salvo madre con hipertensión arterial crónica. La talla media parental es de 173,8 cm (-0,6 DE), siendo la talla paterna 165,7 cm (-1,7 DE) y la materna 164,2 cm (+ 0,5 DE). Fue fruto de una primera gestación de padres no consanguíneos. Cesárea a las 33 semanas de gestación por CIR severo y preeclampsia materna con alteración del flujo placentario. Al nacimiento presentó una puntuación de Apgar 6/8. Con un peso al nacimiento de 1.045 g (-3,31 DE), una longitud de 37 cm (-3,88 DE) y un perímetro craneal (PC) de 29 cm (-2 DE). En el período neonatal presentó hipoglucemias durante las primeras horas de vida e ictericia del prematuro. Diagnosticado de comunicación interauricular tipo ostium secundum con cierre espontáneo a los 7 meses de vida. Presenta un trastorno del aprendizaje con afectación especial del lenguaje expresivo, acudiendo a un centro de estimulación precoz desde los 2 años de edad. Su desarrollo pondoestatural puede verse en la figura 1.

A la exploración física en el momento de la visita presenta un peso de 11 kg (-2,3 DE), una talla de 88 cm (-3,5 DE) y un PC de 47,8 cm (-2,4 DE). Las proporciones corporales son normales. Presenta rasgos dismórficos faciales característicos (figura 2 y figura 3): cara pequeña y triangular, frente prominente, microretrognatia, filtro amplio, labio superior fino, punta de nariz bulbosa y orejas de implantación algo baja. Además destaca clinodactilia bilateral de V^o dedo de ambas manos y surco palmar transversal único derecho. Estadio de Tanner I, presentando a la exploración genital un teste izquierdo en ascensor y un teste derecho en resorte.

Ante la presencia de CIR sin crecimiento recuperador y dados los datos de la exploración física se realizó un análisis sanguíneo, con función tiroidea, renal y hepática normales, y anticuerpos para celiaquía que resultaron negativos, cariotipo normal (46, XY), destacando una IGF-I < 25 ng/ml, por lo que se realizó test de generación de IGF-I que resultó positivo. La edad ósea correspondía a la edad cronológica.

Dados los rasgos dismórficos y el antecedente de CIR se sospechó un SSR y se solicitó una interconsulta con genética, realizándose estudio de las dos causas moleculares más frecuentes de SSR: defectos de impronta de la región 11p15.5 (IGF2/H19) que son la causa de aproximadamente un tercio de los casos de SSR mediante estudio de MS-MLPA (Methylation Specific-multiplex ligation-dependent probe amplification), y disomía uniparental materna del cromosoma 7 (mUPD7), responsable de alrededor del 10% de los

Figura 1. Curva de crecimiento del paciente



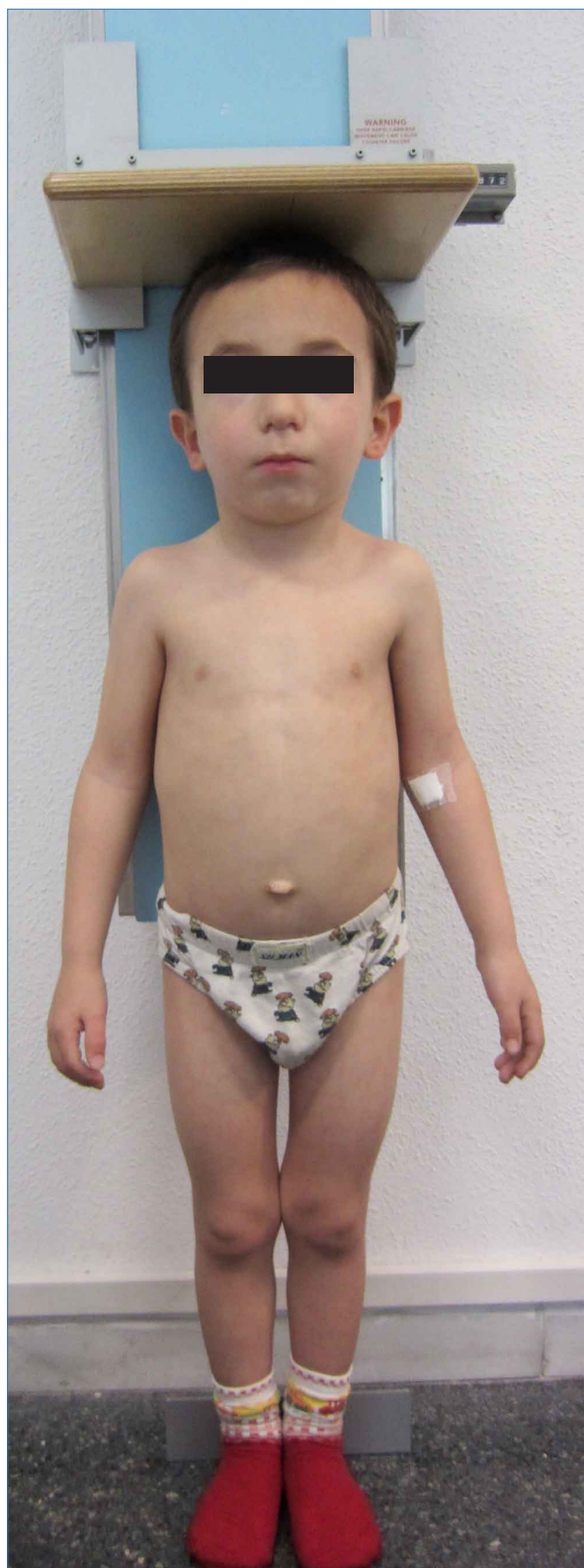
casos de SSR⁽³⁻⁴⁾, mediante estudio de marcadores de microsatélites, resultando ambos negativos. Continuando con el estudio de las posibles causas moleculares se realizó cariotipo molecular mediante array de SNPs (Affymetrix-6.0), apreciándose una delección de 3,68 Mb en el cromosoma 10 (10q26.13-26.2). Esta región contiene 27 genes y no está descrita como variante polimórfica en las bases de datos (<http://projects.tcag.ca/variation/>) (figura 4). Posteriormente, y para determinar el origen de la delección, se realizó el estudio de muestras parentales mediante MLPA con sonda específica del gen DOCK1 (localizado en la re-

gión delecionada), evidenciándose que el padre presenta también delección en este punto, lo que sugiere que el reordenamiento detectado en el paciente es heredado.

Se solicita tratamiento con rhGH por CIR sin crecimiento recuperador, a dosis de 0,035 mg/kg/día con talla al inicio del tratamiento de 89 cm (-3,66 DE).

Actualmente, tras dos años de tratamiento con GH y una edad de 6 años presenta una talla de 108,5 cm (-1,9 DE), con una velocidad de crecimiento en el últi-

Figura 2. Fotografía del paciente



mo año de 8,1 cm/año (+2,1 DE) (figura 1). La edad ósea se encuentra un año avanzada, presentando en controles analíticos IGF-I de 135 ng/ml. En cuanto al desarrollo psicomotor presenta cierta hiperactividad

no patológica y se ha catalogado de trastorno de aprendizaje. Acude a escuela ordinaria pero precisa ayuda (refuerzo escolar) un día por semana, y ya ha iniciado lectoescritura presentando buena progresión.

Discusión

El caso describe un niño con una deleción subterminal o intersticial 10q26 que presenta una buena respuesta al tratamiento con rhGH.

Basado en estudios citogenéticos, se han postulado unas características comunes que se podrían englobar bajo el término "síndrome deleción distal 10q" aunque debido a su gran variabilidad clínica, incluso entre miembros de una misma familia, y también debido a su elevada variabilidad citogenética en relación a los puntos de rotura, puede resultar difícil reconocer el síndrome sin la ayuda de pruebas de laboratorio^(2,5-7).

El síndrome de deleción del cromosoma 10q es una anomalía cromosómica poco común. Consiste en la pérdida de material genético de la parte terminal o subterminal del brazo largo del cromosoma 10 dando lugar a una monosomía parcial de los genes localizados en esa región. En la mayoría de los casos descritos se trata de deleciones terminales con puntos de corte en las bandas 10q25 ó 10q26. También se han descrito deleciones intersticiales (como en nuestro caso) y translocaciones dentro de esta región. La deleción suele ser de novo aunque también se han descrito casos familiares con expresividad variable en los que las generaciones posteriores parecen estar más afectadas que las anteriores⁽⁵⁾, como podría ser nuestro caso en el cual se ha encontrado también la deleción en el padre, que presenta algunos rasgos faciales característicos (nariz prominente, orejas de implantación algo baja, labio superior fino y discreta retrognatia), con una talla en el límite bajo de la normalidad (-1,7 DE). El mecanismo postulado para los reordenamientos en esta región es la recombinación homóloga no alélica⁽²⁾.

La prevalencia de las deleciones distales 10q es desconocida, aunque se cree que es inferior a 1/1.000.000 recién nacidos⁽²⁾. Hasta el momento se han descrito unos 100 casos de deleciones terminales con puntos de corte en 10q25 y 10q26 en la literatura. Las deleciones intersticiales dentro de las bandas 10q25-10q26.3 son extremadamente raras y sólo se han publicado 8 casos en la literatura^(5,8-11).

La primera referencia a deleciones parciales del cromosoma 10q es de Lewandowski et al⁽¹²⁾ quien describió 8 casos no emparentados con deleciones de varios segmentos del cromosoma 10q. Posteriormente se han ido describiendo más casos con deleciones tanto terminales como subterminales o intersticiales^(5-7,13-18). En su gran mayoría las deleciones publica-

Tabla 1. Comparación entre características clínicas de la deleción subterminal 10q y el síndrome de Silver-Russell (en negrita las características de nuestro paciente).

DELECIÓN SUBTERMINAL 10q	SÍNDROME SILVER RUSSELL
<p>Retraso crecimiento pre/postnatal Microcefalia al nacimiento</p> <p>Malformaciones cardíacas congénitas Anomalías del tracto urinario y anogenitales</p> <p>Rasgos faciales característicos: Puente nasal amplio</p> <p>Nariz prominente Orejas de implantación baja Hipertelorismo Estrabismo</p> <p>Clinodactilia V dedo Retraso psicomotor/mental variable Problemas de comportamiento</p> <p>Hallazgos ocasionales: Dificultad en la alimentación</p> <p>Microcefalia en niños/adultos Asimetría facial</p> <p>Bajo peso/obesidad Ataxia Convulsiones Hipotonía Cuello corto Escoliosis Tórax amplio</p> <p>Pliegue palmar único</p>	<p>Retraso crecimiento pre/postnatal Macrocefalia relativa al nacimiento (PC normal) Ausencia de malformaciones mayores Asimetría corporal</p> <p>Rasgos faciales característicos: Frente prominente</p> <p>Cara triangular Comisuras bucales dirigidas hacia abajo</p> <p>Micrognatia Pabellones auriculares dismórficos</p> <p>Labios finos Retraso psicomotor variable</p> <p>Hallazgos ocasionales: Clinodactilia V dedo Anomalías genitales</p> <p>Sindactilia dedos del pie Hernia inguinal Dificultad en la alimentación Sudoración excesiva Hipoglucemia Mioclonias-distonía Manchas café con leche Pubertad adelantada o precoz Malformaciones dentarias Cierre tardío de la fontanela Inmadurez ósea</p>

das han sido identificadas mediante técnicas de citogenética convencional como cariotipo y FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*). La aplicación cada vez más accesible y extendida de técnicas moleculares para el estudio de cromosomas (p.ej. array CGH) permite una caracterización detallada de los puntos de rotura en reordenamientos cromosómicos.

Los casos recogidos con deleciones terminales del brazo largo del cromosoma 10 presentan unas manifestaciones clínicas características incluyendo dismorfismos faciales, retraso del crecimiento pre y postnatal, retraso del desarrollo psicomotor y retraso mental, anomalías digitales, defectos cardíacos y genitourinarios^(5-7,16,19).

Algunas, pero no todas las características clínicas asociadas con la deleción terminal 10q, han sido descritas en pacientes con deleciones intersticiales.

En las series de casos con deleciones subterminales, como es nuestro caso, los hallazgos clínicos más fre-

cuentes incluyen rasgos craneofaciales característicos, bajo peso, talla y PC al nacimiento, talla baja en niños y adultos, anomalías genitales y retraso psicomotor principalmente del área del lenguaje y problemas de comportamiento^(5,8-11) (tabla 1).

Los rasgos craneofaciales incluyen hipertelorismo, estrabismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal ancho y nariz prominente, orejas grandes de implantación baja y malformadas^(5,8-11), siendo también frecuentes las anomalías a nivel de los dedos como clinodactilia o sindactilia⁽⁵⁻⁷⁾.

Otra manifestación clínica importante es el retraso del crecimiento pre y postnatal, presentando muchos de los pacientes una talla inferior a -2 DE para la edad y sexo correspondientes, asociándose la mayoría de las veces bajo peso en niños y adultos, aunque se ha descrito algún caso de sobrepeso⁽⁵⁻⁷⁾. Estos niños presentan al nacimiento dificultad para la alimentación, precisando en ocasiones alimentación por sonda. En nuestro caso además de la deleción presentó pre-

clampsia con alteración del flujo placentario, lo que podría haber agravado los parámetros somatométricos al nacimiento.

Se han descrito defectos cardíacos, como ductus arterioso persistente, defecto del septo ventricular, tetralogía de Fallot y truncus arterioso, aunque no son un hallazgo constante^(2,16).

Las malformaciones del tracto urinario y anogenitales se observan principalmente en varones incluyendo testículos no descendidos, micropene, válvulas de uretra posterior, hidronefrosis o reflujo vesico-ureteral y en mujeres distensión vesical, siendo pocos los casos de anomalías genitales graves como genitales externos ambiguos^(5-7,16).

En la mayoría de los casos existe retraso psicomotor o mental que afecta principalmente al área del lenguaje y que se ha descrito generalmente como leve^(6,7), aunque dicho retraso es muy variable incluso en pacientes con la misma delección^(5,16). Al parecer su grado no está relacionado con la extensión de la delección ya que se han encontrado casos familiares que tienen la misma delección y sin embargo presentan diferentes grados de retraso mental o psicomotor^(5,16), asociándose también a problemas de comportamiento^(2,5,6,16).

Otros hallazgos ocasionales son hipotonía, persistencia de microcefalia en niños y adultos, asimetría facial^(5,8), problemas de ataxia que se suelen resolver espontáneamente, convulsiones, sordera neurosensorial, sindactilia entre los dedos II-III del pie, cuello corto, escoliosis, tórax amplio y pliegue palmar único^(2,5-7,13,16,18).

Se ha postulado que la gravedad del fenotipo clínico podría estar relacionada con la extensión de la delección. Aun así, no se han encontrado diferencias importantes entre pacientes con deleciones más grandes (punto de corte 10q25) y deleciones más pequeñas (10q26), excepto que la microcefalia, los defectos cardíacos y el nacer pequeño para la edad gestacional o anomalías del tracto anogenital y renal y sordera son más frecuentes en pacientes con deleciones más grandes que incluyen los genes HMX2 y HMX3, siendo el estrabismo más frecuente en niños con deleciones más pequeñas⁽⁵⁻⁷⁾. Esta falta de correlación entre genotipo y fenotipo sugiere que los hallazgos clínicos son debidos a deleciones producidas en la parte más distal del brazo largo del cromosoma 10.

Como podemos ver la delección subterminal en el brazo largo del cromosoma 10 presenta una gran variabilidad fenotípica, presentando algunas características clínicas que se solapan con el SSR (Tabla 1), como retraso de crecimiento pre y postnatal, cara triangular, frente prominente, labio superior fino, asimetría facial, clinodactilia de V^os dedos y sindactilia de dedos del pie^(3,4,20-22). Por todo ello, ante la sospecha de SSR, se deberían

descartar las dos causas más frecuentes de dicho síndrome (hipometilación en la región 11p15 y disomía uniparental materna del cromosoma 7)^(3,4,21) y, si resultaran normales, realizar estudio molecular mediante MLPA o cariotipado molecular (array de SNPs o de hibridación genómica comparada), ya que el análisis citogenético convencional no es suficientemente sensible para detectar deleciones muy pequeñas^(3,4,22-24).

El riesgo de recurrencia es bajo en los casos no heredados. El diagnóstico prenatal es posible mediante FISH o cariotipo molecular de muestra fetal (biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis) y, debido a la incertidumbre en el pronóstico como consecuencia de la gran variabilidad fenotípica asociada, es de suma importancia la interconsulta previa con genética clínica para un asesoramiento reproductivo adecuado.

El manejo de dichos pacientes es multidisciplinar y sintomático. En la mayoría de casos se necesitan programas de estimulación precoz y educación especial para mejorar el desarrollo cognitivo. En cuanto al crecimiento no se encuentran datos en la literatura respecto al tratamiento con rhGH. Algunos cuadros sindrómicos pueden cursar con CIR y afectación del crecimiento postnatal y no siempre estos pacientes responden al tratamiento con rhGH, siendo en algunas ocasiones criterio de exclusión para la administración de rhGH. En nuestro caso parece que la respuesta al tratamiento con rhGH está siendo favorable, por lo que ante la presencia de dicho síndrome sí que recomendaríamos iniciar tratamiento con rhGH.

El pronóstico de estos pacientes es incierto al no existir datos de seguimiento a largo término.

Conclusiones

El diagnóstico etiológico de CIR es importante debido a que son múltiples las causas que pueden producirlo. Los CIR sin crecimiento recuperador deben ser evaluados por parte de genética clínica y molecular, ya que su valoración es de gran utilidad para su mejor filiación.

Dado que los CIR sin crecimiento recuperador son candidatos a tratamiento con rhGH, conocer la causa del CIR permitiría valorar de manera más objetiva la respuesta al tratamiento con rhGH, que podría ser diferente según la etiología del mismo.

Ante la buena respuesta al tratamiento con rhGH en nuestro caso se podría recomendar iniciar tratamiento a niños con delección 10q que presenten talla baja postnatal.

Se debería pensar en la posibilidad de delección subterminal 10q ante un niño con rasgos de SSR y pruebas moleculares de SSR negativas, recomendándose en estos casos realizar un cariotipo molecular.

Referencias Bibliográficas

1. Díez I, de Arriba A, Bosch J, Cabanas P, Gallego E, Martínez-Aedo MJ et al. Pautas para el seguimiento clínico del niño pequeño para la edad gestacional. *An Pediatr* 2012;76:104.e1-e7.
2. Leheup B. Monosomía distal 10q [accedido 05 de septiembre 2013]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=96148.
3. Eggermann T, Begemann M, Bindr G, Spengler S. Silver-Russell syndrome: genetic basis and molecular genetic testing. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:19.
4. Eggermann T. Russell-Silver Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2010;154C:355-64.
5. Irving M, Hanson H, Turnpenny P, Brewer C, Ogilvie CM et al. Deletion of the distal long arm of chromosome 10q; is there a characteristic phenotype? A report of 15 de novo and familial cases. *Am J Med Genet* 2003;123A: 153-63.
6. Courtens W, Wuyts W, Rooms L, Pera SB, Wauters J. A subterminal deletion of the long arm of chromosome 10: a clinical report and review. *Am J Med Genet* 2006;140A: 402-9.
7. Miller ND, Nance MA, Wohler ES, Hoover-Fong JE, Lisi E, Thomas GH et al. Molecular (SNP) analyses of overlapping hemizygous deletions of 10q25.3 to 10qter in four patients: evidence for HMX2 and HMX3 as candidate genes in hearing and vestibular function. *Am J Med Genet* 2009;149A:669-80.
8. Yu-Tzu C, I-Ching C, Chung-Hsing W, Zheng-Nan C, Huang-Tsung K, Chyi-Chyang Let al. Chromosome 10q Deletion del(10)(q26.1q26.3) is associated with cataract. *Pediatrics and neonatology* 2013;54:132-6.
9. Rooney DE, Williams K, Coleman DV, Habel A. A case of interstitial deletion of 10q25.2-q26.1. *J Med Genet* 1989;26:58-60.
10. McCandless SE, Schwartz S, Morrison S, Garlapati K, Robin NH. Adult with an interstitial deletion of chromosome 10 [del(10)(q25.1q25.3)]: overlap with Coffin-Lowry syndrome. *Am J Med Genet* 2000;95: 93-8.
11. Kehrer-Sawatzki H, Daumiller E, Müller-Navia J, Kendziorra H, Rossier E, du Bois G, et al. Interstitial deletion del(10)(q25.2q25.3 approximately 26.11) – case report and review of the literature. *Prenat Diagn* 2005;25:954-9.
12. Lewandowski RC, Jr, Kukulich MK, Sears JW, Mankinen CB. Partial deletion 10q. *Hum Genet* 1978;42: 339-43.
13. Shapiro SD, Hansen KL, Pasztor LM, DiLiberti JH, Jorgenson RJ, Young RS et al. Deletions of the long arm of chromosome 10. *Am J Med Genet* 1985;20: 181-96.
14. Mehta L, Duckett DP, Young I. D. Behaviour disorder in monosomy 10qter. *J Med Genet* 1987; 24: 185-6.
15. Tanabe S, Akiba T, Katoh M, Satoh T. Terminal deletion of chromosome 10q: clinical features and literature review. *Pediatr Int* 1999;41: 565-7.
16. Yatsenko SA, Kruer MC, Bader PI, Corzo D, Schuette J, Keegan CE et al. Identification of critical regions for clinical features of distal 10q deletion syndrome. *Clin Genet* 2009;76:54-62
17. Schrandt-Stumpel C, Fryns JP, Hamers G. The partial monosomy 10q syndrome: report on two patients and review of the developmental data. *J Ment Defic Res* 1991;35: 259-67.
18. Wulfsberg EA, Weaver RP, Cunniff CM, Jones MC, Jones KL. Chromosome 10qter deletion syndrome: a review and report of three new cases. *Am J Med Genet* 1989;32: 364-7.
19. Scigliano S, Grégoire MJ, Schmitt M, Jonveaux PH, LeHeup B. Terminal deletion of the long arm of chromosome 10. *Clin Genet* 2004;65:294-8.
20. Wakeling EL. Silver-Russell syndrome. *Arch dis Child* 2011; 96:1156-61.
21. Abu-Amero S, Monk D, Frost J, Preece M, Stainer P, Moor GE. The genetic aetiology of silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2008;45:193-9.
22. Bartholdi D, Krajewska-Walasek M, Ounap K, Gaspar H, Chrzanowska KH, Ilyaa H et al. Epigenetic mutations of the imprinted IGF-2-H19 domain in silver-Russell syndrome (SRS): results from a large cohort of patients with SRS and SRS-like phenotypes. *J Med Genet* 2009;46:192-7.
23. Rossignol S, Netchine I, Le Bouc Y, Gicquel C. Epigenetics in silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:403-14.
24. Binder G, Begemann M, Eggermann T, Kannenberg K. Silver-Russell syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:153-60.