

Duplicación 10q23q24, un rearrreglo cromosómico asociado a anomalías congénitas múltiples

10q23q24 duplication, a chromosome rearrangement associated with multiple congenital anomalies

Andrea Carolina Rueda-Soto¹; Ingrid Mayerly Gómez-Viracacha²; Lina Maria Mora-Barreto³;

¹ Médica. General. Residente de pediatría. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio. Correo electrónico: caro_rueda_94@hotmail.com

² Médica. Pediatra. Residente Neonatología. Servicio de Unidad de Recién Nacidos. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

³ Médica. Genetista. Instituto de Genética Humana. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio.

Recibido: 23 de marzo de 2021 - Aceptado: 29 de agosto de 2021

ISSN: 0121-0319 | eISSN: 1794-5240



Resumen

La duplicación en el brazo largo del cromosoma 10 (10q) es una cromosomopatía poco frecuente caracterizada clínicamente por retraso en el crecimiento prenatal y postnatal asociado a hipotonía, retraso en el desarrollo y hallazgos faciales específicos; que representa un reto diagnóstico en el ámbito clínico. Se presenta el caso de una recién nacida remitida para valoración multidisciplinaria al Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, Colombia; en quien se documentó al momento del nacimiento fisura de labio y paladar, hipertelorismo, pabellón auricular con implantación baja e hipertrofia de labios menores. Se realizó resonancia magnética cerebral, la cual reportó pequeños quistes connatales adyacentes a las astas frontales de los ventrículos laterales, sin significado patológico, aparente malrotación de ambos hipocampos, hipertelorismo y queilopalatosquisis bilateral. El reporte del cariotipo con bandeo G confirmó complemento cromosómico 46,XX,dup(10)(q23q24); siendo el primer caso reportado en Colombia.

Palabras clave: Duplicación 10q23q24. Cromosoma 10. Anomalías congénitas. Anomalías craneofaciales. Duplicación de un cromosoma. Fisura del paladar.

¿Cómo citar este artículo? Rueda-Soto AC, Gómez-Viracacha IM, Mora-Barreto LM. Duplicación 10q23q24, un rearrreglo cromosómico asociado a anomalías congénitas múltiples. MÉD. UIS.2022;35(3): 83-89. DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v35n3-2022009>

Abstract

Duplication on the long arm of chromosome 10 (10q) is a rare chromosomopathy characterized clinically by delayed prenatal and postnatal growth associated with hypotonia, delayed development, and specific facial findings, which represents a diagnostic challenge in the clinical setting. We present the case of a newborn referred for multidisciplinary evaluation at the Hospital Universitario San Ignacio in Bogotá, Colombia; in whom cleft lip and palate, hypertelorism, low-set auricle and hypertrophy of the labia minora were documented at birth. Magnetic resonance imaging of the brain was performed, which reported small congenital cysts adjacent to the frontal horns of the lateral ventricles, without pathological significance, apparent malrotation of both hippocampi, hypertelorism, and bilateral cheilopalatoschisis. The G-band karyotype report confirmed chromosomal complement 46, XX, dup (10) (q23q24); being the first reported case in Colombia.

Keywords: 10q23q24 duplication. Chromosome 10. Congenital anomalies. Craniofacial anomalies. Duplication of a chromosome. Cleft palate.

Introducción

La duplicación 10q usualmente conocida como trisomía parcial 10q, es una cromosopatía estructural y numérica, relacionada con la aparición de diferentes fenotipos caracterizados por anomalías congénitas, del crecimiento y desarrollo^{1,3}. La duplicación en el brazo largo del cromosoma 10 es un desorden cromosómico raro; fue descrita por primera vez en 1965, desde entonces, se han reportado pocos casos de pacientes en la edad pediátrica^{1,7}.

La mayoría de estas alteraciones cromosómicas descritas comienzan en la región 10q24 o son distales a esta (con variación de q22 hasta q25)^{2,5,6}. Los hallazgos típicos de este desorden consisten en: retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, en el desarrollo psicomotor y dimorfismo facial dado por: hipertelorismo, pliegues epicánticos, puente nasal plano, pabellones auriculares de implantación baja, labio paladar hendido, retrognatia, microcefalia y blefarofimosis^{1,4}. Así mismo, también se han descrito una gran variedad de defectos cardíacos, oculares, renales y pulmonares⁶. Menos frecuentemente, se encuentran incluidas en la literatura anomalías como: criptorquidia, hipotonía, laxitud articular, escoliosis y cuello corto³.

La mortalidad infantil en Colombia para el año 2020 en menores de 1 año fue de 6368 pacientes, de las cuales 1661 (26,1%) muertes fueron por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas⁸. Aunque la duplicación terminal 10q, es una anomalía congénita infrecuente,

con una prevalencia estimada en <1/1'000.000, con aproximadamente 40 casos descritos en la literatura mundial, es una patología de gran interés clínico, con un espectro amplio de presentación y una carga de enfermedad importante¹⁻⁶. El pronóstico es variable, determinado por la severidad de las complicaciones. Se describe una mortalidad aproximada del 25% durante el primer año de vida en pacientes con trisomía distal 10q principalmente en relación con los procesos respiratorios asociados y anomalías congénitas⁹. Se desconoce la tasa de mortalidad específica para la Duplicación 10q23q24 y su expectativa de vida.

El número de manifestaciones clínicas y su gravedad se relacionan directamente con el tamaño de la duplicación y las regiones cromosómicas comprometidas¹⁻⁶. Con un número de genes que oscila entre 800 a 1200, es inevitable tener diferentes fenotipos expresándose como resultado de la ganancia o pérdida de material a este nivel²; ante el reto de describir cada uno de los síndromes relacionados con regiones específicas, se incluyó el término Síndrome de Duplicación 10q³, como un espectro de manifestaciones clínicas, de acuerdo a la región comprometida; sin embargo, se han dividido en duplicaciones proximales todas aquellas que se presenten de 10q11 a 10q22⁴, y distales, las incluidas de 10q23 a 10q26^{5,6}.

Las duplicaciones distales se caracterizan principalmente por anomalías congénitas oculares, cardiovasculares, pulmonares y renales, con mayor severidad cuando se incluye 10q24^{3,5,6}, con malformaciones en manos y pies, rasgos faciales

atípicos, fisura palatina y microcefalia, además de los hallazgos más frecuentes de las cromosopatías, como baja talla y retraso en el neurodesarrollo^{5,6}.

El número y localización de los genes involucrados en las regiones descritas es diverso; **PAX2** (10q24.31), con expresión en diferentes sistemas; a nivel urogenital en el conducto nefrítico y yema uretral, a nivel ocular en el surco y tallo ópticos y en el sistema nervioso central en el límite entre el mesencéfalo y el rombencéfalo, cerebelo e hipotálamo^{10,11}. Función fundamental en la formación de tejidos y órganos (ojos, cerebro, tracto urogenital) durante el desarrollo embrionario; así como funciones post natales a nivel celular^{10,11}. Pacientes con mutaciones en **PAX2** muestran anomalías renales y oculares como displasia renal y coloboma del nervio óptico, epilepsia, retraso en el neurodesarrollo y trastornos del espectro autista^{10,11}. **NFKB2** (10q24.32), expresado principalmente en células del sistema inmune en relación con respuesta inmunitaria, propuesto como un posible causante en el desarrollo de pielectasia¹⁰⁻¹². Cuando tres copias de este gen se encuentran en presencia de dilatación del tracto urinario, se ha propuesto como el gen responsable de la obstrucción en la unión pieloureteral¹².

NRG3 (10q23.1), miembro de la familia de genes de Neuroglia, que participa en la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia o apoptosis durante la embriogénesis, se expresa principalmente en el sistema nervioso^{1-3,13}. **BMPR1** (10q23.2), codifica para el receptor de la proteína morfogenética ósea, activa un complejo de proteínas encargadas de regular el crecimiento y proliferación celular^{1-3,13}. **FAS** (10q23.2), cuya función se encuentra relacionada con la apoptosis a través de la cascada de caspasas^{1-3,13}.

Todos estos genes son indispensables para la señalización celular en el desarrollo de la vida embrionaria; lo que explicaría en diferentes formas su relación con anomalías congénitas únicas o múltiples. En especial, algunos estudios han propuesto la asociación, aunque controversial, variable y compleja, de las deleciones 10q23 que comprometen puntualmente los genes **BMPR1A** y **PTEN** con la poliposis juvenil infantil y el consecuente riesgo de cáncer de colon^{13,14,15}.

El pronóstico de esta duplicación será entonces determinado por el número, localización y severidad de las alteraciones genéticas identificadas¹⁻³. El amplio

y complejo espectro de las anomalías que involucra este síndrome, lo hace diagnóstico diferencial de muchas otras cromosopatías con características similares^{1,2}. Presentamos el primer caso reportado de esta cromosopatía (duplicación 10q23q24) en Colombia, dado que se trata de una patología poco común que representa un reto diagnóstico en el ámbito clínico.

Reporte del caso

Se presenta el caso de una paciente de 8 días de vida, fruto de segunda gestación de madre de 18 años, sin antecedentes maternos de abortos, embarazo a término de 40 semanas, inicio tardío de controles prenatales, 6 en Venezuela, se desconoce consumo de ácido fólico durante gestación, niega exposición a medicamentos y otros teratógenos, niega enfermedades agudas. Parto vaginal con circular de cordón laxa, periodo expulsivo de 5 minutos, sin complicaciones, APGAR 8-9-10 y adaptación neonatal espontánea. En la cual al examen físico se describieron múltiples malformaciones craneofaciales.

Es remitida al Hospital Universitario San Ignacio para valoración multidisciplinaria; al examen físico de ingreso sin alteraciones en los signos vitales y con evidencia de múltiples anomalías craneofaciales dadas por: estrechamiento biparietal, fontanela anterior amplia, diástasis de suturas, cabalgamiento parcial de sutura coronal, frente estrecha en pendiente, pico de viuda, fisuras oblicuas dirigidas hacia arriba, puente nasal deprimido, queilopalatosquisis bilateral, hipertelorismo, pabellones auriculares normoimplantados con sobre plegamiento del hélix, microtia grado 1 bilateral (Figura 1), clinodactilia del quinto dedo de ambas manos, clinodactilia del cuarto artejo de forma bilateral e hipertrofia de labios menores.

Ante la evidencia de estas anomalías de la línea media, se solicitó ecocardiograma que reportó ausencia de alteraciones estructurales, sin signos de hipertensión pulmonar, adecuada función biventricular e insuficiencia tricúspideas ligera; por otro lado, la resonancia magnética (RM) cerebral evidenció pequeños quistes connatales adyacentes a las astas frontales de los ventrículos laterales, aparente malrotación de ambos hipocampos (Figura 2), hipertelorismo y queilopalatosquisis bilateral. Fue valorada por el servicio de neurología pediátrica y, ante los hallazgos en neuroimagen y examen físico

neurológico dentro de la normalidad, se indicó que la paciente requeriría de vigilancia estricta en el proceso de aprendizaje. Se explicó a la madre que su condición anatómica podría afectar los procesos de alimentación y lenguaje, haciendo necesario el seguimiento estrecho.



Figura 1 Malformaciones craneofaciales: frente estrecha, asimétrica y en pendiente, pico de viuda, fisuras palpebrales oblicuas de orientación superior, puente nasal ancho y deprimido, hipertelorismo y queilopalatosquisis bilateral.

Fuente:

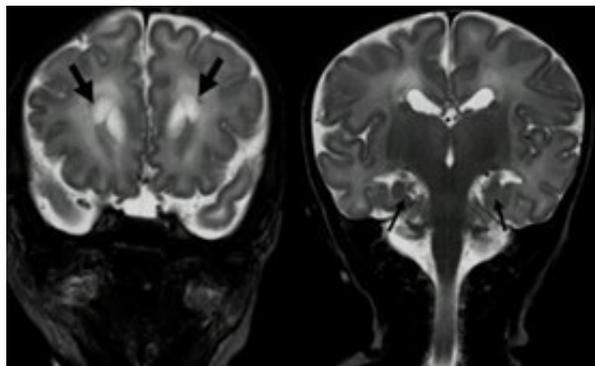


Figura 2. Resonancia magnética de cerebro. Secuencias T2, coronal. Dos áreas quísticas adyacentes a los márgenes supero laterales de las astas frontales de ambos ventrículos laterales (flechas gruesas). Orientación vertical anormal del cuerpo del hipocampo y del surco colateral de forma bilateral, como hallazgos de malrotación hipocámpica (flechas delgadas).

Fuente:

El servicio de genética médica solicitó cariotipo de Bando G, reporte con resolución 500 tipo de bando: G y Q como parte de estudio diagnóstico, Teniendo en cuenta los hallazgos fenotípicos, fue

descrito como duplicación en el brazo largo del cromosoma 10 que compromete q23q24. Además, se estimó pertinente realizar asesoría genética y estudio citogenético a los padres.

Durante su estancia en la unidad de recién nacidos del Hospital Universitario San Ignacio, por evidencia de sintomatología gastrointestinal dado por episodios de regurgitación y dificultad para la succión se complementaron estudios con videocinedeglucion que reportó alteración de la fase faríngea por episodio de broncoaspiración. Con base en lo anterior se realizó gastrostomía para garantizar una vía alterna segura de alimentación. Se realizó polisomnograma basal pediátrico y capnografía en donde se reportó síndrome de apnea hipoapnea obstructiva de sueño con componente central presentando hipoventilación alveolar.

A pesar de garantizar la vía alterna de alimentación la paciente cursó con neumonía aspirativa que requirió antibiótico endovenoso de amplio espectro piperacilina tazobactam durante 7 días y aumento de oxígeno suplementario durante la resolución del cuadro agudo, con posterior mejoría y adecuada evolución clínica logrando descenso en el requerimiento de oxígeno, sin lograr su retiro definitivo. Finalmente, se dio egreso con controles ambulatorios por los servicios de otorrinolaringología, neurología, genética, neurocirugía, cirugía plástica y maxilofacial para tratamiento integral.

Discusión

El 50% de los pacientes con anomalías congénitas menores, o con dos o más anomalías congénitas mayores tendrán alguna alteración genética, siendo las más frecuentes, las cromosopatías tanto numéricas como estructurales no balanceadas, por lo tanto, siempre se deben sospechar defectos genéticos mayores en los pacientes que se presenten con anomalías múltiples como las descritas^{7,16}. A través de la clínica y de los fenotipos específicos se ha logrado diferenciar la trisomía distal 10q de otras formas de duplicación y microdelección intersticial del brazo largo del cromosoma 10¹⁶⁻¹⁸ y a su vez, la rara presentación de una inserción intracromosómica como posible causa¹⁹. Las anomalías cromosómicas que presentan un fenotipo inconsistente o no predecible suelen ser un reto para el médico tratante y dependen en una gran proporción del desequilibrio del material genético⁷.

Se describen un espectro de anomalías craneofaciales en la literatura con relación a esta cromosomopatía; asimetría facial, puente nasal plano, hipertelorismo, microftalmía, estrabismo, pliegues epicánticos, ptosis palpebral, pterigión coli, blefarofimosis y micrognatia, al igual que alteraciones estructurales a nivel del sistema nervioso central demostradas por RM tales como atrofia cerebral³⁻⁵. Por otro lado, existen reportes en los cuales se ha establecido la asociación con la presencia de neumonía y otras complicaciones pulmonares⁶. Se describe en la literatura el caso de un paciente con una trisomía del tercio distal del brazo largo del cromosoma 10 (q24-26), quien durante sus primeros dos años de vida presentó episodios respiratorios recurrentes asociado a consolidación del lóbulo superior⁶. Igualmente, por la correlación con cardiopatías congénitas^{3,6}, solicitamos un ecocardiograma sin hallazgos relevantes. Esto indica que a pesar de encontrarse reportes de casos de trisomía distal 10q asociados con anomalías congénitas cardíacas como ausencia de venas pulmonares y presencia de falla cardíaca asociada⁶ y, malformaciones renales como atrofia renal bilateral con enfermedad renal crónica y quiste renal unilateral⁵, su presencia no es imperativa.

En los estudios que agruparon los casos conocidos para la fecha^{1,3,4,13}, se encontró que todos tuvieron algún tipo de malformación congénita, y de igual manera, el retraso psicomotor clínicamente reconocible durante la infancia junto con ciertas dificultades cognitivas y alteraciones del comportamiento, incluidas características de trastornos del espectro autista²⁰ y patologías psiquiátricas como el trastorno afectivo bipolar²¹ y la esquizofrenia²²⁻²⁴, fueron rasgos característicos presentes en la mayoría de ellos, lo que permite establecer una guía anticipatoria de seguimiento. En este sentido y teniendo en cuenta la edad de la paciente al momento del diagnóstico, se informó a la madre sobre la necesidad de realizar seguimiento multidisciplinario estrecho, con el fin de identificar tempranamente complicaciones asociadas en los casos descritos previamente^{1,3,4,13}, por lo anterior, es de extrema importancia el advertir sobre como su condición anatómica puede afectar los procesos de alimentación y lenguaje y, por otro lado, el significado que trae el vigilar rigurosamente su desarrollo neurocognitivo, psicomotor y su proceso de aprendizaje^{13,21,22,23,24}, que justifican la imperiosa necesidad de requerir un proceso continuo de rehabilitación multidisciplinaria ambulatoria.

Conclusiones

Teniendo en cuenta la experiencia clínica adquirida con la paciente en mención y la revisión de la literatura, a pesar de los escasos casos reportados, se señala que los pacientes con trisomía 10q23q24 se caracterizan por un amplio espectro fenotípico, que aumenta la complejidad diagnóstica y de seguimiento. Pese a que las anomalías renales, cardiovasculares, faciales y craneales como blefarofimosis y microftalmía suelen ser bien descritas^{1-6,13}, pueden no estar presentes, como ocurrió en este reporte de caso, donde el dismorfismo junto con las alteraciones estructurales del sistema nervioso central fueron los hallazgos característicos.

Consideraciones éticas

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki²⁵ y en la Resolución número 8430 de octubre 4 de 1993 del ministerio de salud²⁶, se consideró una investigación sin riesgo. Este estudio contó con el consentimiento informado por escrito del representante legal del sujeto de esta investigación con todos los requisitos de rigor.

Conflictos de interés

Las autoras declaramos que no tenemos conflictos de interés y para la elaboración de este artículo no se utilizaron ayudas económicas ni financiación alguna.

Referencias bibliográficas

1. Dr Catherine TURLEAU. Trisomía terminal 10q. Orpha.Net. (2009, February). https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=96102
2. Deletions between 10q22 and 10q24. Understanding Chromosome and Gene Disorders. Retrieved October 9, 2021, from <https://www.rarechromo.org/media/information/Chromosome%2010q/Deletions%20between%2010q22%20and%2010q24%20FTNW.pdf>
3. Klep-de Pater, J. M., Bijlsma, J. B., de France, H. F., Leschot, N. J., Duijndam-van den Berge, M., & van Hemel, J. O. Partial trisomy 10q: a recognizable syndrome. *Human Genetics*, 1979;46(1), 29-40. <https://doi.org/10.1007/BF00278899>
4. van Bon, B. W. M., Balciuniene, J., Fruhman, G., Nagamani, S. C. S., Broome, D. L., Cameron,

- E., Martinet, D., Roulet, E., Jacquemont, S., Beckmann, J. S., Irons, M., Potocki, L., Lee, B., Cheung, S. W., Patel, A., Bellini, M., Selicorni, A., Ciccone, R., Silengo, M., ... de Vries, B. B. A. The phenotype of recurrent 10q22q23 deletions and duplications. *European Journal of Human Genetics*, 2011;19(4), 400–408. <https://www.nature.com/articles/ejhg2010211.pdf>
5. Wong, S. L., Chou, H. H., Chao, C. N., Leung, J. H., Chen, Y. H., & Hsu, C. Distal 10q trisomy with copy number gain in chromosome region 10q23.1-10q25.1: The Wnt signaling pathway is the most pertinent to the gene content in the region of copy number gain: a case report. *BMC Research Notes*, 2015;8(250): 1-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4473823/>
 6. Davies J, Jaffé A, Bush A. Distal 10q trisomy syndrome with unusual cardiac and pulmonary abnormalities. *J Med Genet*. 1998;35(1):72-74. doi:10.1136/jmg.35.1.72
 7. Rivera-Vega MR, Chiñas López ES, Madrid Cedillo V, Pérez Cabrera A, Kofman-Alfaro SH, & Cuevas-Covarrubias SA. Identificación mediante hibridación in situ fluorescente (FISH) de un caso con síndrome de trisomía parcial del cromosoma 10. *Revista Medica Del Hospital General de Mexico*. S.S, 2003; 66(4), 203–207.
 8. DANE. (n.d.). *Defunciones por ocurrencia 2020, Crosstab de Causa Básica Agrupada (Lista 6/67 de la OPS CIE-10) por Edad del Fallecido (Agrupación 7 grandes grupos)*. Retrieved October 14, 2022, from <http://systema74.dane.gov.co/bincol/RpWebEngine.exe/Portal?BASE=DEFOC20&lang=esp>
 9. Mononen T, Sharp A, Laakso M, Meltoranta RL, Valve-Dietz AK, Heinonen K. Partial trisomy 10q with mild phenotype caused by an unbalanced X;10 translocation. *J Med Genet*. 2003;40(5):e61. doi:10.1136/jmg.40.5.e61
 10. Bower M, Salomon R, Allanson J, et al. Update of PAX2 mutations in renal coloboma syndrome and establishment of a locus-specific database. *Hum Mutat*. 2012;33(3):457-466. doi:10.1002/humu.22020
 11. Lv N, Wang Y, Zhao M, Dong L, Wei H. The Role of PAX2 in Neurodevelopment and Disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:3559-3567. Published 2021 Dec 7. doi:10.2147/NDT.S332747
 12. Chen CP, Chen YJ, Tsai FJ, Chern SR, Wang W. NFKappaB2 gene duplication is associated with fetal pyelectasis in partial trisomy 10q (10q24.1--> qter). *Prenat Diagn*. 2008;28(4):364-365. doi:10.1002/pd.1962
 13. Alliman, S., Coppinger, J., Marcadier, J., Thiese, H., Brock, P., Shafer, S., Weaver, C., Asamoah, A., Leppig, K., Dyack, S., Morash, B., Schultz, R., Torchia, B., Lamb, A., & Bejjani, B. Clinical and molecular characterization of individuals with recurrent genomic disorder at 10q22.3q23.2. *Clin Genet*. 2010; 78(2), 162–168. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01373.x
 14. Menko FH, Kneepkens CM, de Leeuw N, Peeters EA, Van Maldergem L, Kamsteeg EJ, Davidson R, Rozendaal L, Lasham CA, Peeters-Scholte CM, Jansweijer MC, Hilhorst-Hofstee Y, Gille JJ, Heins YM, Nieuwint AW, Sistermans EA. Variable phenotypes associated with 10q23 microdeletions involving the PTEN and BMPR1A genes. *Clin Genet*. 2008 Aug;74(2):145-54. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01026.x.
 15. Salviati, L., Patricelli, M., Guariso, G., Sturniolo, G. C., Alaggio, R., Bernardi, F., Zuffardi, O., & Tenconi, R. Deletion of PTEN and BMPR1A on chromosome 10q23 is not always associated with juvenile polyposis of infancy. *Am J Hum Genet*. 2006;79(3):593-597. doi:10.1086/507151.
 16. Tasdemir, P., Zamani, A., Demirel, S., & Acar, A. Distal trisomy 10q24 due to maternal 10;22 translocation, third case in the same family. *Open Medicine*, 2012; 7(3), 366–370. <https://doi.org/10.2478/s11536-011-0162-6>
 17. Coelho Molck M, Simioni M, Paiva Vieira T, Paoli Monteiro F, Gil-da-Silva-Lopes VL. A New Case of the Rare 10q22.3q23.2 Microdeletion Flanked by Low-Copy Repeats 3/4. *Mol Syndromol*. 2017;8(3):161-167. doi:10.1159/000469965.
 18. Erdogan F, Belloso JM, Gabau E, Ajbro KD, Guitart M, Ropers HH, Tommerup N, Ullmann R, Tümer Z, Larsen LA. Fine mapping of a de novo interstitial 10q22-q23 duplication in a patient with congenital heart disease and microcephaly. *Eur J Med Genet*. 2008 Jan-Feb;51(1):81-6. doi: 10.1016/j.ejmg.2007.09.007.
 19. Goss PW, Voullaire L, Gardner RJ. Duplication 10q22.1-q25.1 due to intrachromosomal insertion: a second case. *Ann Genet*. 1998;41(3):161-3. PMID: 9833071
 20. Balciuniene, J., Feng, N., Iyadurai, K., Hirsch, B., Charnas, L., Bill, B. R., Easterday, M. C., Staaf, J., Oseth, L. A., Czapansky-Beilman, D., Avramopoulos, D., Thomas, G. H., Borg, Å., Valle, D., Schimmenti, L. A., & Selleck, S. B. Recurrent 10q22-q23 deletions: A genomic disorder on

- 10q associated with cognitive and behavioral abnormalities. *American Journal of Human Genetics*, 2007; 80(5), 938–947. <https://doi.org/10.1086/513607>
21. Liu J, Juo SH, Dewan A, Grunn A, Tong X, Brito M, Park N, Loth JE, Kanyas K, Lerer B, Endicott J, Penchaszadeh G, Knowles JA, Ott J, Gilliam TC, Baron M. Evidence for a putative bipolar disorder locus on 2p13-16 and other potential loci on 4q31, 7q34, 8q13, 9q31, 10q21-24, 13q32, 14q21 and 17q11-12. *Mol Psychiatry*. 2003 Mar;8(3):333-42. doi: 10.1038/sj.mp.4001254.
 22. Chen, P. L., Avramopoulos, D., Lasseter, V. K., McGrath, J. A., Fallin, M. D., Liang, K. Y., Nestadt, G., Feng, N., Steel, G., Cutting, A. S., Wolyniec, P., Pulver, A. E., & Valle, D. Fine Mapping on Chromosome 10q22-q23 Implicates Neuregulin 3 in Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 2009; 84(1), 21–34. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2008.12.005>
 23. Fallin, M. D., Lasseter, V. K., Wolyniec, P. S., McGrath, J. A., Nestadt, G., Valle, D., Liang, K. Y., & Pulver, A. E. Genomewide linkage scan for schizophrenia susceptibility loci among Ashkenazi Jewish families shows evidence of linkage on chromosome 10q22. *Am J Hum Genet*. 2003;73(3):601-611. doi:10.1086/378158.
 24. Faraone, S. v, Hwu, H.-G., Liu, C.-M., Chen, W. J., Ming-Ming Tsuang, S., Liu, S.-K., Shieh, M.-H., Hwang, T.-J., Ou-Yang, W.-C., Chen, C.-Y., Chen, C.-C., Jin-Jia Lin, Mrcp., Frank Huang-Chih Chou, M., Chueh, C.-M., Liu, W.-M., Hall, M.-H., Jessica Su, M., Paul Van Eerdewegh, S., & Tsuang, M. T. Genome Scan of Han Chinese Schizophrenia Families From Taiwan: Confirmation of Linkage to 10q22.3. *Am J Psychiatry*, 2006;163(10), 1760–1766. <http://research.marshfieldclinic.org>
 25. Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos – WMA – The World Medical Association. (n.d.). Retrieved April 12, 2020, from <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
 26. Salud, M. (1993). Resolución Número 8430 DE 1993 . Retrieved from minalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF