



## Etiología molecular del pie equino varo aducto congénito

Dr. Armando Torres-Gómez, MSc, FACS,\* Dr. Jacobo Saleme Cruz\*\*  
Centro Médico ABC. Campus Observatorio

### RESUMEN

El pie equinovaro aducto congénito (PEVAC) es la malformación musculoesquelética congénita más frecuente, sin embargo se desconoce su etiología. Recientemente se ha descrito un posible papel etiológico de los genes *hox* PITX1. TBX4 es otro gen candidato que actúa cascada arriba de PITX1. Ambos están involucrados en la diferenciación de los miembros pélvicos. El objetivo de este texto es revisar los aspectos moleculares de la morfogénesis, así como la etiología molecular del PEVAC y el papel de las variantes genéticas recientemente descritas de los genes homeóticos PITX1 y TBX4 en su etiología en la población general. Recientes estudios realizados en pacientes con esta patología de manera aislada y con historia familiar positiva han mostrado que existen variantes génicas que involucran este par de genes, están asociadas con el PEVAC.

**Palabras clave:** Pie equinovaro aducto congénito, biología molecular, gen, homeótico.  
(Rev Mex Ortop Ped 2011; 1:5-9)

### SUMMARY

Clubfoot is the most frequent congenital muscle-skeletal malformation; however, its etiology is unknown. Recently *hox* gene PITX1 has been identified as having possible etiologic role. TBX4 is another candidate gene that acts upstream PITX1. Both homeotic genes are involved in the differentiation of the lower extremity. The purpose of this paper is to review the molecular aspects of morphogenesis, the molecular etiology of clubfoot and role of the genetic variants described in genes PITX1 and TBX4 on its etiology in the general population. Recent studies on patients with this pathology (isolated and with a positive familial history), have showed that genetic variations that involve these two genes, are associated with clubfoot.

**Key words:** Clubfoot, congenital, molecular biology, gen, homeotic.  
(Rev Mex Ortop Ped 2011; 1:5-9)

### INTRODUCCIÓN

La deformidad conocida como «pie equinovaro aducto congénito» (PEVAC) es una de las malformaciones congénitas musculoesqueléticas más comunes, afecta entre 1 y 4.5 de cada 1,000 nacidos vivos,<sup>1,2</sup> es bilateral en el 50% de los casos y en las presentaciones unilaterales el lado más afectado es el derecho.<sup>3</sup>

### ETIOLOGÍA

No se ha definido con certeza la etiología del PEVAC, por muchos años se propuso que era secundario a la

posición del feto *in utero*,<sup>4</sup> otros investigadores han propuesto el posible origen genético del PEVAC.<sup>5</sup>

A pesar de que se ha sugerido un impacto estacional (asociado a un enterovirus<sup>6</sup>), diversos estudios y revisiones no lo han demostrado.<sup>7,8</sup> Como mecanismos causantes se han propuesto el origen mecánico, neurológico, muscular, óseo, relacionado al tejido conectivo y vasculares.<sup>9</sup> Muchos estudios e investigaciones sugerían un origen multifactorial,<sup>10,11</sup> ignorando las observaciones hechas en los años 1940 y 1960 por Wynne-Davies y Wilkinson. Sin embargo, diversos autores han hecho notar la posibilidad de un origen genético más que de simplemente «múltiples factores»,<sup>12,13</sup> tras análisis complejos de segregación con regresión logística, Rebbeck y cols. se apoya la hipótesis de que el origen del PEVAC se explique por una segregación Mendeliana de un gen único, presente en ambos alelos además de otros factores genéticos por ser determinados.<sup>14</sup> Lochmiller sugiere el posible

\* Cirujano Ortopedista, Maestro en Ciencias Médicas. Centro Médico ABC.

\*\* Residente de IV de Ortopedia, Centro Médico ABC.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/opediatria>

rol de un gen en la etiología del PEVAC, tras estudiar 285 pacientes con esta deformidad; encontró una asociación significativa entre gemelos y una historia familiar positiva en 24.4% de los niños estudiados.<sup>15</sup> Estudios más recientes apoyan la hipótesis de un rol genético, descartando el origen postural del PEVAC.<sup>16</sup> Existen reportes que atribuyen un discreto aumento de riesgo de tener un hijo con PEVAC al tabaquismo de la madre durante el embarazo; sin embargo, estas publicaciones sugieren que se realicen más estudios al respecto.<sup>17,18</sup>

El PEVAC se ha asociado con múltiples malformaciones congénitas como la displasia del desarrollo de la cadera (del 1<sup>19</sup> al 16%<sup>20</sup>); hemimelia peronea (100%<sup>21</sup>) y tortícolis congénita (aunque estudios recientes atribuyen más al azar esta última asociación<sup>22</sup>). Y como parte de síndromes como Larsen,<sup>23</sup> Freeman-Sheldon,<sup>24</sup> displasia diastrófica,<sup>25</sup> artrogriposis múltiple congénita,<sup>26</sup> bandas amnióticas o de Streeter<sup>27</sup> y deficiencia de carboxil-hidrato sulfoniltransferasa-3.<sup>27</sup>

Kruse y cols. sugieren una herencia poligénica del PEVAC basados en el hecho de que las mujeres son menos afectadas y proponen que esto se debe al efecto Carter (el cual señala que en esta enfermedad puede esperarse que el género menos afectado –mujeres en el caso de PEVAC– pueda ser más susceptible a presentar la enfermedad que los niños del género más afectado –hombres– debido a una carga de factores genéticos en el género fisiológicamente resistente). De modo que las mujeres requieren de una carga genética mayor para ser afectadas.<sup>28</sup>

## ASPECTOS MOLECULARES DE LA MORFOGÉNESIS

Una pregunta fundamental en cuanto a la morfogénesis es: ¿Cómo, a partir de un grupo homogéneo de células blastoméricas, algunas células se diferencian para dar lugar finalmente a una mano, un islote pancreático? Y lo más complejo: ¿Cómo es que la mano está en el lugar de la mano, el pie en el lugar del pie? Ésta es la responsabilidad de los genes homeóticos, es decir los genes encargados del diseño básico del organismo. El producto de estos genes son proteínas reguladoras, todas relacionadas entre sí por la posesión de un *homeodominio* ligador de ADN (ácido desoxirribonucleico) altamente conservado (de 60 aminoácidos), es decir, son proteínas reguladoras de la expresión del ADN. El segmento de ADN correspondiente se llama homeocaja (*homeobox* en inglés), usualmente abreviado como *Complejo Hox*. Las múltiples interacciones en estos complejos proteína-ADN, actúan en conjunto con las proteínas homeóticas de selección para definir

qué sitios de ligadoras de ADN serán reconocidas y si el efecto de la transcripción en dichos sitios será activación o represión. De este modo los productos de los genes homeóticos de selección se combinan con otras proteínas reguladoras de genes y modulan sus acciones para definir las características propias de cada parasegmento del organismo.<sup>29</sup>

La diferencia de los valores posicionales (récord interno de cada célula de su información posicional), de las células de los miembros superiores e inferiores en los vertebrados parece ser un reflejo de la expresión diferencial de una clase de proteínas reguladoras de genes llamadas T-cajas (*T-box*, *Tbx* en inglés). Las células de la yema del miembro inferior expresan el gen *Tbx-4*, mientras que las de la yema del miembro superior expresan *Tbx-5*.<sup>30</sup> Otros genes han sido relacionados con ciertos papeles en la especificación del tipo de miembro (superior o inferior).

Un factor de transcripción de homeocaja (*Hox*), el *PITX1*, localizado en el cromosoma 5 humano<sup>31</sup> se expresa en la yema en desarrollo del miembro inferior, pero no del superior.<sup>32,33</sup> Se ha demostrado que *PITX1* se expresa de manera más temprana que *Tbx-4*<sup>34</sup> en la etapa de desarrollo preextremidad, lo que indica que *PITX* debe actuar de manera río-arriba (upstream) de *Tbx-4* para la especificación del tipo de miembro. Esto ha sido probado por Logan y cols. al «infectar» (con un vector retroviral cargado con *PITX1*) células de la yema de la extremidad superior de pollos (ala), resultando en desarrollo de extremidades con ciertas características de una inferior (pata).<sup>35</sup>

De este modo sabemos que la expresión de *TBX-4* dará origen a una extremidad inferior y la expresión de *TBX-5* a una superior (en cuanto a morfología), sin embargo la activación de uno u otro de estos genes depende de la actividad de otro factor; para el caso del miembro inferior, éste es el *PITX1*.

*PITX1* y *Tbx4* codifican factores de transcripción que son expresados durante el desarrollo de extremidades pélvicas, pero no en primordios de extremidades torácicas. En 1999 Logan y Tabin inyectaron un vector retroviral portador de *PITX1* en el área de las alas de embriones de pollo. La expresión aberrante de *PITX1* en el primordio de las alas de pollo indujeron la expresión distal de *TBX4*, así como la de *HOXC10* y *HOXC11*, los cuales normalmente están restringidos a dominios de expresión de extremidades pélvicas. Los primordios de las alas de los pollos en los que se provocó la expresión aberrante de *PITX1* se desarrollaron hacia extremidades con algunas características de extremidades pélvicas: la flexión se alteró a lo observado normalmente en piernas, los dedos eran más pareci-

dos a los dedos de las patas en tamaño y forma y el patrón muscular fue transformado a el de una pierna.

### PITX1

El gen *PITX1* también conocido como «paired-like homeodomain 1» y «paired-like homeodomain transcription factor 1» es un gen que codifica para una proteína, miembro de la familia RIEG/PITX de homeocajas, que pertenece a la clase bicoide de proteínas de homeodominios.

*PITX1* se expresa en la mayoría de las líneas celulares pituitarias, está relacionado a la morfogénesis mandibular<sup>36</sup> y se cree que está relacionado al autismo.<sup>37</sup>

*PITX1* se encuentra en el cromosoma 5q31 (Figura 1), tiene un peso molecular de 34,142 Daltons y está formado por 6,541 pares de bases en tres exones (Cuadro I).

### TBX4

El gen *TBX4*, conocido como T-box4, es un gen que codifica para factores de transcripción relacionados a los procesos de desarrollo; es una proteína (P57082) de 545 aminoácidos con un peso molecular de 60204 Da.

Actúa casada abajo del *PITX1*. Este gen se expresa en el miembro inferior, pero no en el superior, lo que hace suponer que está relacionado al desarrollo del miembro inferior. Es un gen de 8 exones (Cuadro II), con una longitud de transcripción de 2,480 pares de bases (de un total de 27,858 pares de bases) y 545 residuos. Se encuentra en el cromosoma 17q21-q22<sup>38</sup> (Figura 2).

Cuadro I. Exones del Gen PITX1.

Id	Cromo-soma	Exón inic.	Exón fin.
ENSG00000069011	5	134391368	134392910
ENSG00000069011	5	134394865	134395097
ENSG00000069011	5	134397302	134397887



Figura 1. Cromosoma 5.

Se conocen 187 polimorfismos de nucleótido único de este gen, los SNPs rs28938474 (G/T) y rs28936696 (A/G) y otras mutaciones en este gen, se han relacionado a síndrome de micropatella.<sup>39,40</sup>

### ETIOLOGÍA MOLECULAR DEL PEVAC

Se han estudiado los efectos de deleciones en la región cromosómica 2q31-33, específicamente las variaciones en el gen *CASP10* (gen que codifica para la caspasa, una proteína de la familia cisteína-aspartato proteasa, con actividad apoptótica), como posibles causantes del PEVAC,<sup>41</sup> sugiriendo más estudios de genes apoptóticos. Ester y cols. identificaron SNPs (polimorfismos de nucleótido único) en *Casp3*, *Casp8*,

Cuadro II. Exones del Gen TBX4.

Id	Cromo-soma	Exón inic.	Exón fin.
ENSG00000121075	17	56888589	56888819
ENSG00000121075	17	56889680	56889774
ENSG00000121075	17	56897962	56898081
ENSG00000121075	17	56899653	56899800
ENSG00000121075	17	56910770	56910922
ENSG00000121075	17	56912024	56912112
ENSG00000121075	17	56912233	56912462
ENSG00000121075	17	56915043	56916446



Figura 2. Cromosoma 17.

Casp9, Casp10, Bid, Bcl-2 y Apaf1, todos genes apoptóticos.<sup>42</sup> Estudios por Wang y cols. señalaron como responsable al gen HOXD13 (un gen de la familia de homeocajas, localizado en el cromosoma 2 que ha sido identificado como causante de malformaciones en las extremidades y en genitales al sufrir delección en su extremo 5'), al regular la expresión de FHL1, gen que codifica para la síntesis de proteína LIM musculoesquelética, asociada al desarrollo de las extremidades.<sup>43</sup> Sin embargo, ninguna de estas líneas de investigación ha continuado con éxito ni con nuevos avances.

Szeto y cols. proponen la posible relación de delecciones en *PITX1* con defectos en la morfogénesis.<sup>44</sup>

Recientemente Gurnett y cols. describieron una familia de cinco generaciones, con PEVAC de predominio derecho, segregado de modo autosómico dominante con penetrancia incompleta. Identificaron un SNP (c.388G  $\geq$  A) en la región transcrita de *PITX1* en el cromosoma 5q31.<sup>45</sup> Los autores sugieren además de ésta, otras líneas de investigación para conocer la etiología del PEVAC en humanos.

A partir de ese estudio, en el que se identificó que una mutación del homeodominio del factor de transcripción de *PITX1* repercutía clínicamente en un espectro amplio de deformidades de miembros pélvicos en una familia que incluía al PEVAC, se sugirió acerca de la hipótesis de la haploinsuficiencia de *PITX1* como causa de casos adicionales de esta enfermedad debido a que la mutación E130K abolía la capacidad de *PITX1* para activar algunas enzimas. Este análisis arrojó microdelecciones del cromosoma 5 incluyendo a *PITX1* en un individuo de 40 estudiados quien tenía historia de madre y abuela con PEVAC idiopático aislado. Este estudio se trasladó a modelos animales en ratones en donde las alteraciones por microdelección dieron como resultados alteraciones de las extremidades como patas cortas y en algunos otros PEVAC, corroborando así la hipótesis del papel de la haploinsuficiencia en las deformidades no sólo en humanos sino en animales, siendo este el primer modelo genético con estas características en ratones para entender la cascada de eventos que incluyen a *PITX1* en la patogenia de PEVAC.

Además de este gen, el *TBX4* posiblemente se encuentre relacionado al PEVAC.

En un estudio dado a conocer en la reunión de la Pediatric Orthopaedic Association of North America (POSNA) de este 2011 en Montreal, Canadá, se reportó de manera puntual la microduplicación en 3 de 66 muestras de pacientes con PEVAC idiopático familiar aislado, es decir, sin comorbilidades asociadas y al

menos con un familiar en primer grado relacionado. El cromosoma 17q23.1q23.2 presentaba microduplicación segregada pero con una baja penetrancia en 3 familias con carácter de autosómico dominante.<sup>46</sup> De hecho y como lo señala el reporte, desde que algunos genes se han implicado en la fisopatogenia del PEVAC, estos hallazgos representan la causa más común de PEVAC idiopático aislado hasta ahora.

A partir del año 2008, nuestro grupo de trabajo formado por un equipo de ortopedistas peditras, genetistas y epidemiólogos nos hemos dado a la tarea de generar un conocimiento sólido al respecto de las bases moleculares del PEVAC, basados en los estudios previos y nuevos descubrimientos. El análisis de los pacientes con esta patología que se presentan a la clínica de Ponseti del Hospital Shriners han sido evaluados de manera clínica y molecular, haciendo hincapié en su historial familiar, exposición ambiental y desarrollo prenatal, de modo que se ha logrado comparar sus resultados y los de pacientes control, logrando obtener resultados comparables con los últimos expuestos en la literatura al respecto.

## Referencias

1. Carey M, Bower C, Mylvaganam A, Rouse I. Talipes equinovarus in western Australia. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 187-194.
2. Cardy AH, Barker S, Chesney D, Sharp L, Maffulli N, Miedzybrodzka Z. Pedigree analysis and epidemiological features of idiopathic congenital talipes equinovarus in the United Kingdom: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 62.
3. Lochmiller C, Johnston D, Scott A, Risman M, Hecht JT. Genetic epidemiology study of idiopathic talipes equinovarus. *Am J Med Genet* 1998; 79: 90-96.
4. Wilkinson JA. Prime factors in the etiology of congenital dislocation of the hip. *J Bone Jt Surg* 1963; 45B: 268.
5. Wynne-Davies R. Family studies and aetiology of club foot. *J Med Genet* 1965; 2(4): 227-32.
6. Robertson WW Jr, Corbett D. Congenital clubfoot. Month of conception. *Clin Orthop Relat Res* 1997; (338): 14-8.
7. Loder RT, Drvaric DM, Carney B, Hamby Z, Barker S, Chesney D, Maffulli N. Lack of seasonal variation in idiopathic talipes equinovarus. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(3): 496-502.
8. Carney BT, Coburn TR. Demographics of idiopathic clubfoot: is there a seasonal variation? *J Pediatr Orthop* 2005; 25(3): 351-2.
9. Miedzybrodzka Z. Congenital talipes equinovarus (clubfoot): a disorder of the foot but not the hand. *J Anat* 2003; 202: 37-42.
10. Wynne-Davies R. Genetic and environmental factors in the etiology of talipes equinovarus. *Clin Orthop Relat Res* 1972; 84: 9-13.
11. Czeizel A, Bellyei A, Kránicz J, Mocsai L, Tusnady G. Confirmation of the multifactorial threshold model for congenital structural talipes equinovarus. *J Med Genet* 1981; 18(2): 99-100.

12. Wang JH, Palmer RM, Chung CS. The role of major gene in clubfoot. *Am J Hum Genet* 1988; 42(5): 772-6.
13. Miedzybrodzka Z. Congenital talipes equinovarus (clubfoot): a disorder of the foot but not the hand. *J Anat* 2003; 202(1): 37-42.
14. Rebbeck TR, Dietz FR, Murray JC, Buetow KH. A single-gene explanation for the probability of having idiopathic talipes equinovarus. *Am J Hum Genet*. 1993; 53(5): 1051-63.
15. Lochmiller C, Johnston D, Scott A, Risman M, Hecht JT. Genetic epidemiology study of idiopathic talipes equinovarus. *Am J Med Genet* 1998; 79(2): 90-6.
16. Cardy AH, Barker S, Chesney D, Sharp L, Maffulli N, Miedzybrodzka Z. Pedigree analysis and epidemiological features of idiopathic congenital talipes equinovarus in the United Kingdom: a case-control study. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 62.
17. Skelly AC, Holt VL, Mosca VS, Alderman BW. Talipes equinovarus and maternal smoking: a population-based case-control study in Washington state. *Teratology* 2002; 66(2): 91-100.
18. Dickinson KC, Meyer RE, Kotch J. Maternal smoking and the risk for clubfoot in infants. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82(2): 86-91.
19. Westberry DE, Davids JR, Pugh LL. Clubfoot and developmental dysplasia of the hip: value of screening hip radiographs in children with clubfoot. *J Pediatr Orthop* 2003; 23(4): 503-7.
20. Carney BT, Vanek EA. Incidence of hip dysplasia in idiopathic clubfoot. *J Surg Orthop Adv* 2006; 15(2): 71-3.
21. Caskey PM, Lester EL. Association of fibular hemimelia and clubfoot. *J Pediatr Orthop* 2002; 22(4): 522-5.
22. Pazonyi I, Kun A, Czeizel A. Congenital postural deformity association. *Acta Paediatr Acad Sci Hung* 1982; 23(4): 431-45.
23. Sugarman GI. The Larsen syndrome, autosomal dominant form. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975; 11(2): 121-9.
24. Ferrari D, Bettuzzi C, Donzelli O, Freeman-Sheldon syndrome a case report and review of the literature. *Chir Organi Mov* 2008; 92(2): 127-31.
24. Hollister DW, Lachman RS. Diastrophic dwarfism. *Clin Orthop Relat Res* 1976; (114): 61-9.
25. Bernstein RM. Arthrogryposis and amyoplasia. *J Am Acad Orthop Surg* 2002; 10(6): 417-24.
26. Chang CH, Huang SC. Clubfoot deformity in congenital constriction band syndrome: manifestations and treatment. *J Formos Med Assoc* 1998; 97(5): 328-34.
27. Hermanns P, Unger S, Rossi A, Perez-Aytes A, Cortina H, Bonafé L, Boccone L, Setzu V, Dutoit M, Sangiorgi L, Pecora F, Reicherter K, Nishimura G, Spranger J. Congenital joint dislocations caused by carbohydrate sulfotransferase 3 deficiency in recessive Larsen syndrome and humero-spinal dysostosis. *Am J Hum Genet* 2008; 82(6): 1368-74.
28. Wang LL, Fu WN, Li-Ling J, Li ZG, Li LY, Sun KL. HOXD13 may play a role in idiopathic congenital clubfoot by regulating the expression of FHL1. *Cytogenet Genome Res* 2008; 121(3-4): 189-95.
29. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*. Fourth Edition. New York: Garland. 2002: 3032-3037.
30. Ibídem 2955.
31. Shang J, Li X, Ring HZ, Clayton DA, Francke U. Backfoot, a novel homeobox gene, maps to human chromosome 5 (BFT) and mouse chromosome 13 (Bft). *Genomics* 1997; 40(1): 108-13.
32. Szeto DP, Ryan AK, O'Connell SM, Rosenfeld MG. P-OTX: a PIT-1-interacting homeodomain factor expressed during anterior pituitary gland development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93(15): 7706-10.
33. Lamonerie T, Tremblay JJ, Lanctôt C, Therrien M, Gauthier Y, Drouin J. *Ptx1*, a bicoid-related homeobox transcription factor involved in transcription of the pro-opiomelanocortin gene. *Genes Dev* 1996; 10(10): 1284-95.
34. Logan M, Simon HG, Tabin C. Differential regulation of T-box and homeobox transcription factors suggests roles in controlling chick limb-type identity. *Development* 1998; 125(15): 2825-35.
35. Logan M, Tabin CJ. Role of *PITX1* upstream of Tbx4 in specification of hindlimb identity. *Science* 1999; 283(5408): 1736-9.
36. Mitsiadis TA, Drouin J. Deletion of the *PITX1* genomic locus affects mandibular tooth morphogenesis and expression of the *Barx1* and *Tbx1* genes. *Dev Biol* 2008; 313(2): 887-96.
37. Philippi A, Torres F, Carayol J, Rousseau F, Letexier M, Roschmann E, Lindenbaum P, Benajjou A, Fontaine K, Vazart C, Gesnouin P, Brooks P, Hager J. Association of autism with polymorphisms in the paired-like homeodomain transcription factor 1 (*PITX1*) on chromosome 5q31: a candidate gene analysis. *BMC Med Genet* 2007; 8: 74.
38. Yi CH, Russ A, Brook JD. Virtual cloning and physical mapping of a human T-box gene, *TBX4*. *Genomics* 2000; 67(1): 92-5.
39. Bongers EM, Van Bokhoven H, Van Thienen MN, Kooyman MA, Van Beersum SE, Boetes C, Knoers NV, Hamel BC. The small patella syndrome: description of five cases from three families and examination of possible allelism with familial patella aplasia-hypoplasia and nail-patella syndrome. *J Med Genet* 2001; 38(3): 209-14.
40. Bongers EM, Duijff PH, van Beersum SE, Schoots J, Van Kampen A, Burckhardt A, Hamel BC, Losan F, Hoefsloot LH, Yntema HG, Knoers NV, van Bokhoven H. Mutations in the human *TBX4* gene cause small patella syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 74(6): 1239-48.
41. Heck AL, Bray MS, Scott A, Blanton SH, Hecht JT. Variation in *CASP10* gene is associated with idiopathic talipes equinovarus. *J Pediatr Orthop* 2005; 25(5): 598-602.
42. Wang LL, Fu WN, Li-Ling J, Li ZG, Li LY, Sun KL. *HOXD13* may play a role in idiopathic congenital clubfoot by regulating the expression of *FHL1*. *Cytogenet Genome Res* 2008; 121(3-4): 189-95.
43. Wang LL, Fu WN, Li-Ling J, Li ZG, Li LY, Sun KL. *HOXD13* may play a role in idiopathic congenital clubfoot by regulating the expression of *FHL1*. *Cytogenet Genome Res* 2008; 121(3-4): 189-95.
44. Szeto DP, Rodriguez-Esteban C, Ryan AK, O'Connell SM, Liu F, Kioussi C, Gleiberman AS, Izpisua-Belmonte JC, Rosenfeld MG. Role of the Bicoid-related homeodomain factor *PITX1* in specifying hindlimb morphogenesis and pituitary development. *Genes Dev* 1999; 13(4): 484-94.
45. Gurnett CA, Alaei F, Kruse LM, Desruisseau DM, Hecht JT, Wise CA, Bowcock AM, Dobbs MB. Asymmetric lower-limb malformations in individuals with homeobox *PITX1* gene mutation. *Am J Hum Genet* 2008 Nov; 83(5): 616-22.
46. Dobbs M, Alvarado, D, Buchan, J, Gurnett C. Familial isolated clubfoot is associated with recurrent chromosome 17q23.1q23.2 microduplications containing *TBX4*. POSNA 2011 Annual Meeting Montreal, Canada, 2011.

Correspondencia:

Dr. Armando Torres-Gómez, MSc, FACS

Sur 136 Núm. 116,

Col. Las Américas. Álvaro Obregón

E-mail: atorres@ortopediamx.com