

PRESENTACIONES DE CASOS

Diagnóstico de translocación t(3;7)(p25;p12) en una familia afectada por el Síndrome de Cefalopolisindactilia de Greig

Reciprocal translocation t(3;7)(p25;p12) associated with Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome, familial study

Damarys García Gómez,^I Iris Rojas Betancourt,^{II} Nereida González García,^{III} Anduriña Barrios Martínez,^{IV} Luis A. Méndez Rosado,^V Minerva García Rodríguez,^{VI} Mercedes Cabrera Hechavarría^{VII}

Resumen

El Síndrome de Cefalopolisindactilia de Greig fue descrito por primera vez en 1926 por Greig. Es una afección autosómica dominante caracterizada por polidactilia / sindactilia de manos y pies, macrocefalia, hipertelorismo y ocasionalmente anomalías cerebrales y retraso mental. En este trabajo presentamos tres miembros de una familia portadores una translocación aparentemente balanceada y afectados por el síndrome de Cefalopolisindactilia de Greig. El caso índice en nuestro reporte es un feto al que se le realizó estudio cromosómico en líquido amniótico. Se empleó la técnica de cultivo de linfocitos de la madre y el primer hijo para el análisis de la segregación. Las imágenes de los cariotipos fueron obtenidas y procesadas con el empleo del sistema automatizado Cytovision. En el análisis cromosómico fetal se detectó una translocación aparentemente balanceada con intercambio recíproco de los segmentos distales entre brazos cortos de los cromosomas 3 y 7: t(3;7)(p25;p12). En la madre y el primer hijo, ambos afectados por el Síndrome de Cefalopolisindactilia de Greig, se detecta la translocación y los puntos de ruptura fueron idénticos a los encontrados en el cariotipo fetal. De este hallazgo se infiere una alteración en la expresión del gen GLI3, vecino al sitio de ruptura. Al examen físico el recién nacido presentó polidactilia preaxial en ambos pies y frente amplia constatándose el diagnóstico del síndrome familiar. Empleando el método clínico y la historia familiar fue posible establecer el diagnóstico prenatal de la Cefalopolisindactilia de Greig, y estimar el riesgo de alteración fenotípica en un feto con alto riesgo *a priori* por su historia familiar.

Palabras clave: t(3;7), translocación, Cefalopolisindactilia de Greig, aberración cromosómica estructural, 7p12, GLI3, cariotipo fetal, diagnóstico prenatal, polidactilia.

Abstract

Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome was first described by Greig in 1926. The phenotypic findings include macrocephaly, hypertelorism, pre- and postaxial polydactyly, cutaneous syndactyly, and occasionally mental retardation and nervous system anomalies. Intrafamilial and interfamilial phenotypic variability have been generally observed. The disorder is caused by point mutations or deletions in the GLI3 gene, located on chromosome 7p14.3. Chromosomes were prepared from peripheral blood lymphocytes from the mother and the first son and the amniotic fluid of the fetus. The karyotype were processed using cytovision system software. We report here family with three affected members. The index patient is a fetus. Fetal karyotype analysis revealed a reciprocal translocation t(3;7)(p25;p12). The mother and the first son, who had both Greig cephalopolysyndactyly syndrome, were found to have identical balanced reciprocal translocation. At birth, a preaxial feet polydactyly and broad forehead, was described, and confirmed the diagnosis of Greig cephalopolysyndactyly syndrome. The genomic complexity that may be associated with apparently simple translocations was totally unexpected. The physical exam, family study and breakpoints characterization are therefore mandatory for risk estimation.

Keywords: t(3;7), translocation, Greig cephalopolysyndactyly, 7p12, GLI3, , prenatal diagnosis, polydactyly.

^I Doctora en Medicina. Especialista en Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de la Habana. Cuba. Email: damarysgarcia@cngen.sld.cu

^{II} Máster en Ciencias en Bioética. Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Auxiliar. Investigadora Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de la Habana. Cuba.

^{III} Máster en Ciencias en Genética Médica. Licenciada en Biología. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de la Habana. Cuba.

Introducción

La interpretación de las aberraciones cromosómicas aparentemente balanceadas ha variado en los últimos años a consecuencia de la aplicación de técnicas de citogenética molecular. Muchos investigadores reportan que la asociación entre rearrreglos cromosómicos aparentemente balanceados y un fenotipo anormal puede ser explicado en parte por la presencia de rearrreglos cromosómicos crípticos complejos.¹ Al mismo tiempo la identificación exacta de las secuencias de ADN de los sitios de ruptura y regiones vecinas ha revelado la presencia de deleciones, inversiones, inserciones o duplicaciones en estos casos.²

La ocurrencia de defectos cromosómicos estructurales está relacionada con ciertas secuencias de ADN. Se conoce que las regiones AT repetitivas se involucran frecuentemente en translocaciones.^{3,4} La participación de las secuencias Alu en las translocaciones ha sido discutida⁵ y se cree que promueven la recombinación entre sitios con mínima homología.^{6,7} Por otra parte, las deleciones, duplicaciones e inversiones se originan por recombinación homóloga no alélica en sitios de repeticiones cortas (LCRs: *low copy repeats*).⁴ Se describen sitios LCRs en las regiones 17p11.2-p12, 22q11 y 7q11.23.^{6,8-10} La deleción de la región LCRs 17p11.2-p12 está implicada en el Síndrome Smith-Magenis.^{11,12} La duplicación de la misma región causa el Síndrome de Charcot-Marie-Tooth type I y el Síndrome dup(17)(p11.2p11.2).¹³⁻¹⁵ La deleción LCRs 22q11 está relacionada con el Síndrome diGeorge y el Síndrome con anomalía conotruncal y facial.¹⁶ La región LCRs 7q11.23 está implicada en el Síndrome Williams-Beuren.¹⁷

El número de cromosomas involucrado en un rearrreglo estructural incrementa el riesgo de anomalías fenotípicas. Esto se debe a una mayor probabilidad de interrupción de genes crípticos o de deleciones en las regiones cromosómicas vecinas al punto de ruptura.¹⁸

Método

En este trabajo presentamos una familia donde se segrega una translocación aparentemente balanceada. El caso índice en nuestro reporte es un feto al que se le realizó diagnóstico prenatal citogenético por técnica convencional de cultivo de líquido amniótico y con resolución de 450 bandas G.

El motivo de indicación en esta gestante con 17 semanas fue la edad materna avanzada (36 años de edad). Se precisa además que la paciente padece el Síndrome de Cefalopolisindactilia de Greig (SCPG) y que tiene un hijo afectado por el mismo síndrome.

La historia reproductiva de la gestante recoge antecedentes de un primer embarazo cuyo producto fue un varón con SCPG, luego un segundo embarazo interrumpido después de las 22 semanas por hidrocefalia fetal y por último la gestación actual.

En el análisis cromosómico fetal se detectó una translocación aparentemente balanceada con intercambio recíproco de los segmentos distales entre brazos cortos de los cromosomas 3 y 7: $t(3;7)(p12;p25)$, tal como lo muestra la figura 1.

Figura 1A. Imagen del cariotipo fetal donde se observa translocación entre los cromosomas 3 y 7. En los idiogramas se señalan los puntos de ruptura.

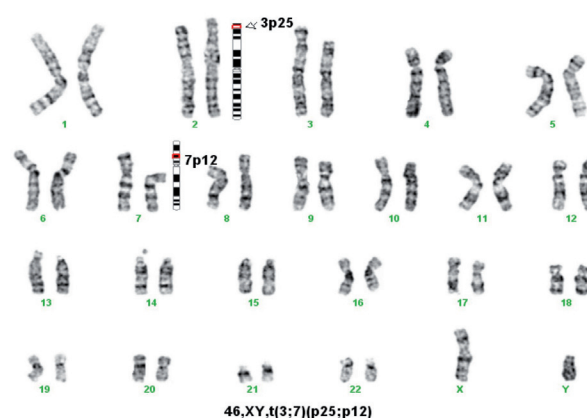
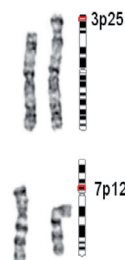


Figura 1B. Obsérvese los cromosomas estructuralmente normales a la izquierda, los cromosomas translocados aparecen a la derecha, arriba el par 3, abajo el par 7. En los idiogramas se señalan los puntos de ruptura 3p25 y 7p12.



^{IV} Máster en Ciencias en Genética Médica. Licenciada en Biología. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de la Habana. Cuba.

^V Doctor en Ciencias. Licenciado en Biología. Profesor Asistente. Investigador Auxiliar. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de la Habana. Cuba.

^{VI,VII} Técnico A. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de La Habana. Cuba.

A punto de partida de este diagnóstico se realizó el estudio cromosómico familiar a la madre y al hijo afectado que resultaron portadores de la misma translocación $t(7;3)(p12;p25)$.

El análisis de la segregación se obtuvo a través del cultivo de linfocitos en sangre periférica de ambos afectados y los resultados se compararon con el cariotipo fetal.

El ultrasonido prenatal y el examen físico del propósito al nacimiento confirmó el diagnóstico de la afección familiar.

Durante el proceso de consentimiento informado para la publicación del caso, se obtuvo la aceptación de la madre para la presentación de los resultados y el uso de fotografías de la familia.

Discusión.

El Síndrome de Cefalopolisindactilia de Greig fue descrito por primera vez en 1926 por Greig. Es una afección autosómica dominante caracterizada por polidactilia/sindactilia de manos y pies, macrocefalia, hipertelorismo y ocasionalmente anomalías cerebrales y retraso mental. Se describe gran variabilidad fenotípica inter e intrafamiliar.¹⁹⁻²⁴

En el caso que presentamos ocurrió un evento de segregación alterna donde el hijo heredó de la madre ambos cromosomas translocados. A pesar de que el estudio citogenético convencional muestra un complemento cromosómico aparentemente balanceado, la correlación cariotipo-fenotipo demuestra una disfunción del gen *GLI3* (7p14.1), situado en la vecindad del punto de ruptura definido a nivel 7p12.

Es conocido que la repercusión fenotípica de un rearrreglo estructural aparentemente balanceado, puede deberse a la interrupción de las regiones codificantes o reguladoras del gen o a efectos de posición y pequeños rearrreglos submicroscópicos (deleciones, inversiones, inserciones o duplicaciones) donde se pueden involucrar regiones vecinas al punto de ruptura.

El gen *GLI3* ha sido mapeado en la región 7p14.1 y sus mutaciones, translocaciones y/o deleciones causan el SCPG. Dicho gen codifica para un factor de transcripción con estructura en dedos de zinc que participa en la vía *sonyhedhog*. Esta vía es muy importante no solo para el control del patrón de desarrollo anteroposterior de las extremidades sino también para el desarrollo del tubo neural, las estructuras craneofaciales y otras.

Las mutaciones de *GLI3* causan otras entidades alélicas al SCPG como: el Síndrome Pallister-Hall,^{25,26} caracterizado por polidactilia postaxial, hamartoma hipotalámico, segmentación pulmonar anormal, epiglotis bifida o hendidura laríngea y el Síndrome acrocallosal (ACLS), entidad autosómica

recesiva caracterizada por retraso mental, polidactilia, hipertelorismo, macrocefalia y disgenesia o ausencia de cuerpo calloso.²⁷

Las mutaciones del *GLI3* se han detectado además en diferentes tipos de polidactilia: polidactilia postaxial tipo A1, polidactilia postaxial tipo A/B (PAP-A/B) y polidactilia preaxial tipo IV (PPD-IV).^{28,29}

En la familia estudiada los puntos de ruptura fueron idénticos en la madre y ambos hijos. Por esta razón inferimos una alteración en la expresión del gen *GLI3* ubicado en el locus 7p14.1, vecino al sitio de ruptura encontrado (7p12).

Al examen ultrasonográfico el feto mostró polidactilia preaxial en ambos pies hallazgo que fue confirmado en el examen físico del recién nacido, donde además se constató la frente amplia. No se observó hipertelorismo, macrocefalia ni anomalías en las manos (Figura 2).

Figura 2A. Obsérvese la frente amplia y ausencia de hipertelorismo y anomalías en las manos del propósito.



Figura 2B. Polidactilia preaxial en ambos pies del propósito.



La madre y el hermano presentan polidactilia preaxial corregida quirúrgicamente y sindactilia cutánea 1-2 en ambos pies (Figura 3). No presentan hipertelorismo, ni retraso mental.

Figura 3B. Obsérvese la polidactilia preaxial corregida quirúrgicamente, primer dedo ancho y sindactilia cutánea 1-2 en ambos pies en la madre.



Figura 3C. Obsérvese la polidactilia preaxial corregida quirúrgicamente, la sindactilia cutánea 1-2 y el primer dedo ancho en ambos pies en el hermano del propósito.



La presencia de retraso mental resulta un signo ocasional en el SCPG relacionado con la delección del gen, mientras que está presente en todos los casos de síndrome acrocallosal, constituyendo un criterio diferencial entre ambas entidades.²⁶

La observación de intercambio recíproco de segmentos entre dos o más cromosomas constituye motivo de preocupación para citogenetistas y genetistas clínicos. Con la aplicación de técnicas de citogenética

convencional resulta imposible precisar la integridad de material genético en los sitios de ruptura así como los efectos sobre la función de los genes vecinos.

El hallazgo de una translocación aparentemente balanceada en el diagnóstico prenatal, el examen clínico, el estudio familiar y la caracterización precisa de los puntos de ruptura nos permitieron establecer un pronóstico del riesgo de alteración fenotípica para el recién nacido.

Referencias Bibliográficas

- 1- Patsalis PC, Evangelidou P, Charalambous S, Sismani C. Fluorescence in situ hybridization characterization of apparently balanced translocation reveals cryptic complex chromosomal rearrangements with unexpected level of complexity. *Eur J Hum Genet.* 2004;128:647–53.
- 2- Gribble SM, Prigmore E, Burford DC, Porter KM, Ng BL, Douglas EJ, et al. The complex nature of constitutional de novo apparently balanced translocations in patients presenting with abnormal phenotypes. *J Med Genet.* 2005;42:8–16.
- 3- Kurahashi H, Shaikh T, Takata M, Toda T, Emanuel BS. The constitutional t(17;22): another translocation mediated by palindromic AT-rich repeats. *Am J Hum Genet.* 2003;72:733–8.
- 4- Stankiewicz P, Lupski JR. Genome architecture, rearrangements and genomic disorders. *Trends Genet.* 2002;18:74–82.
- 5- Kurahashi H, Shaikh T, Emanuel BS. Alu-mediated PCR artifacts and the constitutional t(11;22) breakpoint. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2727–32.
- 6- Hill AS, Foot NJ, Chaplin TL, Young BD. The most frequent constitutional translocation in humans, the t(11;22)(q23;q11) is due to a highly specific Alu-mediated recombination. *Hum Mol Genet.* 2000;9:1525–32.
- 7- Abeysinghe SS, Chuzhanova N, Krawczak M, Ball VE, Cooper DN. Translocation and gross deletion breakpoints in human inherited disease and cancer I: nucleotide composition and recombination-associated motifs. *Hum Mutat.* 2003;22:229–44.
- 8- Morris CA, Loker J, Eusing G, Stock AD. Supravalvular aortic stenosis cosegregates with a family 6;7 translocation which disrupts the elastin gene. *Am J Med Genet.* 1993;46:737–44.
- 9- Von Dadelszen P, Chitayat D, Winsor EJ, Cohen H, MacDonald C, Taylor G, et al. De novo 46,XX,t(6;7)(q27;q11;23) associated with severe cardiovascular manifestations characteristic of supravalvular aortic stenosis and Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;90:270–5.
- 10- Duba HC, Doll A, Neyer M, Erdel M, Mann C, Hammerer I, et al. The elastin gene is disrupted in a family with a balanced translocation associated with a variable expression of the Williams–Beuren syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2002;10:351–61.
- 11- Chen KS, Manian P, Koeuth T, Potocki L, Zhao Q, Chinault AC, et al. Homologous recombination of aanking repeat gene

- cluster is a mechanism for a common contiguous gene deletion syndrome. *Nat Genet.* 1997;17:154-63.
- 12- Reiter LT, Murakami T, Koeuth T, Pentao L, Muzny DM, Gibbs RA, et al. A recombination hotspot responsible for two inherited peripheral neuropathies is located near a mariner transposon-like element. *Nat Genet.* 1996;12:288-297.
- 13- Chance PF, Abbas N, Lensch MW, Pentao L, Roa BB, Patel PI, et al. Two autosomal dominant neuropathies result from reciprocal DNA duplication/deletion of a region on chromosome 17. *Hum Mol Genet.* 1994;3:223-8.
- 14- Potocki L, Chen KS, Park SS, Osterholm DE, Withers MA, Kimonis V, et al. Molecular mechanism for duplication 17p11.2-the homologous recombination reciprocal of the Smith-Magenis microdeletion. *Nat Genet.* 2000;24:84-7.
- 15- Shaikh TH, Kurahashi H, Saitta SC, O'Hare AM, Hu P, Roe BA, et al. chromosome 22-specific low copy repeats and the 22q11.2 deletion syndrome: genomic organization and deletion endpoint analysis. *Hum Mol Genet.* 2000;9:489-501.
- 16- Shaikh TH, Kurahashi H, Emanuel BS. Evolutionarily conserved low copy repeats (LCRs) in 22q11 mediate deletions, duplications, translocations, and genomic instability: an update and literature review. *Genet Med.* 2001;3:6-13.
- 17- Valero MC, de Luis O, Cruces J, Perez Jurado LA. Finescale comparative mapping of the human 7q11.23 region and the orthologous region on mouse chromosome 5G: the low copy repeats that flank the Williams-Beuren syndrome deletion arose at breakpoint sites of an evolutionary inversion. *Genomics.* 2000;69:1-13.
- 18- Madan K, Nieuwint AW, van Bever Y. Recombination in a balanced complex translocation of a mother leading to a balanced reciprocal translocation in the child. Review of 60 cases of balanced complex translocations. *Hum Genet.* 1997;99:806-815.
- 19- Ausems MG, Ippel PF, Renardel de Lavalette PA. Greig cephalopolysyndactyly syndrome in a large family: a comparison of the clinical signs with those described in the literature. *Clin Dysmorphol.* 1994;3:21-30.
- 20- Baraitser M, Winter RM, Brett EM. Greig cephalopolysyndactyly: report of 13 affected individuals in three families. *Clin Genet.* 1983;24:257-65.
- 21- Debeer P, Peeters H, Driess S, De Smet L, Freese K, Matthijs G, et al. Variable phenotype in Greig cephalopolysyndactyly syndrome: clinical and radiological findings in 4 independent families and 3 sporadic cases with identified GLI3 mutations. *Am J Med Genet.* 2003;A 120:49-58.
- 22- Fryns JP, Coeck W, van den Berghe H. The Greig polysyndactyly-craniofacial dysmorphism syndrome. *Eur J Pediatr.* 1977;126:283-287.
- 23- Gollop TR, Fontes LR. The Greig cephalopolysyndactyly syndrome: report of a family and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1985;22:59-68.
- 24- Kruger G, Gotz J, Kvist U, Dunker H, Erfurth F, Pelz L, et al. Greig syndrome in a large kindred due to reciprocal chromosome translocation t(6;7)(q27;p13). *Am J Med Genet.* 1989;32:411-433.
- 25- Niels Tommerup, Frank Nielsen, John M. Opitz. A familial reciprocal translocation t(3;7) (p21.1;p13) associated with the Greig polysyndactyly-craniofacial anomalies syndrome. *American Journal of Medical Genetics.* 1983;16(3):313-21.
- 26- Elson E, Perveen R, Donnai D, Wall S, Black GC. De novo GLI3 mutation in acrocallosal syndrome: broadening the phenotypic spectrum of GLI3 defects and overlap with murine models. *J Med Genet.* 2002;39(11):804-6.
- 27- Radhakrishna U, Wild A, Grzeschik KH, Antonarakis SE. Mutation in GLI3 in postaxial polydactyly type A. *Nat Genet.* 1997;17:269-71.
- 28- Radhakrishna U, Bornholdt D, Scott HS, Patel UC, Rossier C, Engel H, et al. The phenotypic spectrum of GLI3 morphopathies includes autosomal dominant preaxial polydactyly type-IV and postaxial polydactyly type-A/B; No phenotype prediction from the position of GLI3 mutations. *Am J Hum Genet.* 1999;65:645-55.
- 29- Kang S, Graham JM Jr, Olney AH, Biesecker LG. The GLI3 protein is a zinc finger transcription factor that GLI3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome. *Nat Genet.* 1997;3:266-8.