



# DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE MICRODELECIÓN DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 4 MEDIANTE ARRAY-CG

## DIAGNOSIS OF CHROMOSOME 4 LONG ARM MICRODELETION SYNDROME BY ARRAY-CGH

### Autores

Jorge Paco Ferreira  
Ramón Giné Benaiges  
Alfredo Santana Rodríguez

### Filiación

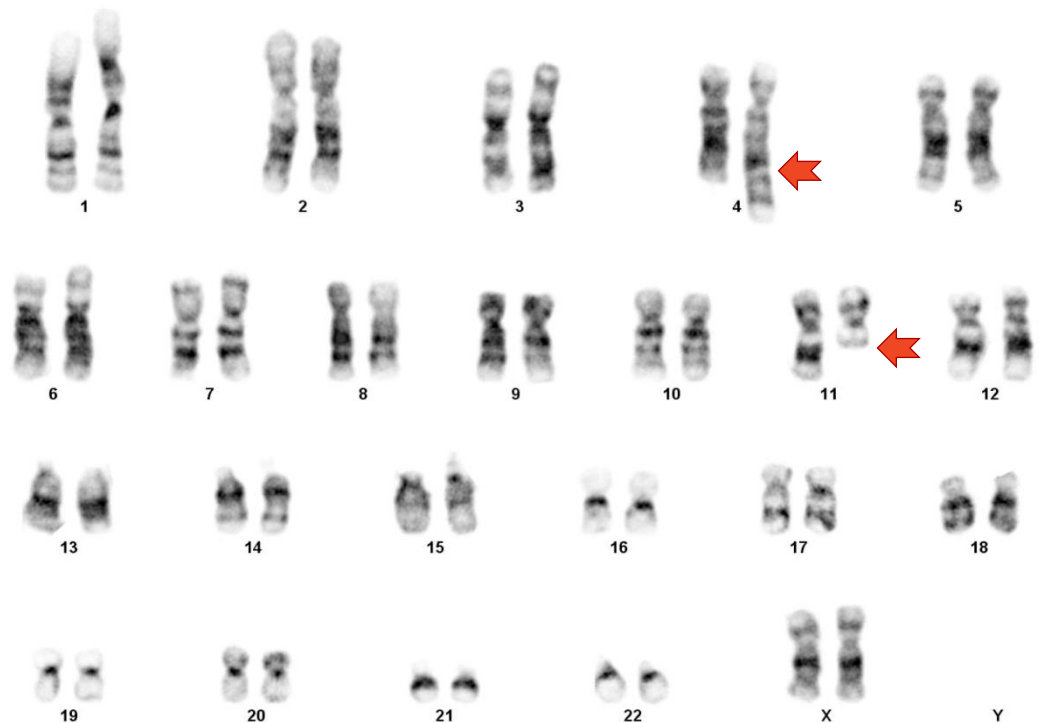
Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica.  
Complejo Hospitalario Univers. Insular-Materno Infantil.  
Las Palmas de Gran Canaria

### Fecha de publicación

30 diciembre 2019

### Páginas

Páginas 14-18



**Figura 1.** Cariotipo (bandas GTG). Se indican con flechas los puntos de corte en los dos cromosomas implicados en la translocación.

**Figure 1.** Karyotype (GTG bands). The breakpoints points on the two chromosomes involved in the translocation are indicated with arrows.

Presentamos un caso clínico de una mujer embarazada, mediante FIV, de 40 años de edad, remitida a la Unidad de Genética Clínica del Servicio de Análisis Clínicos y Bioquímica Clínica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Las Palmas de Gran Canaria, debido a la edad avanzada de la gestante.

We report a clinical case of a pregnant woman, through IVF, of 40 years old referred to the Clinical Genetics Unit of the Clinical Analysis and Clinical Biochemistry Service of Maternal and Child Insular University Hospital Complex of Las Palmas de Gran Canaria, due to the pregnant woman's advanced age.

A cytogenetic study is carried out for prenatal diagnosis from foetal cell cultures from amniotic fluid.

Se realiza estudio citogenético para diagnóstico prenatal a partir de cultivos de células fetales procedentes de líquido amniótico. En las metafases analizadas, con una resolución de 400 bandas (bandas G), se observa una translocación recíproca aparentemente balanceada entre el brazo largo de un cromosoma del par 4 y el brazo largo de un cromosoma del par 11. Una vez analizados los cariotipos de ambos progenitores, se confirma la translocación *de novo*: 46, XX, t(4;11)(q35;q21)dn (figura 1).

Ya que no se observan malformaciones en el seguimiento ecográfico, se decide continuar con el embarazo asumiendo un riesgo medio empírico del 6-10% de producir anomalías o déficits funcionales significativos en el feto<sup>1</sup>.

La exploración al nacimiento objetiva la presencia de un síndrome hipotónico y múltiples rasgos dismórficos acompañados de miocardiopatía no compactada. Se decide investigar en mayor profundidad los puntos de corte de ambos cromosomas translocados (4 y 11) mediante una aproximación de Hibridación Genómica Comparada (array-CGH). Se elige una plataforma de genoma completo (180K+SNP, Agilent) con una resolución media de 80Kb y de 20Kb en regiones diana.

Siguiendo la formulación *ISCN-2016* se identifican las siguientes anomalías (figura 2):

4q31.3(152202461\_153962926)x1,  
4q33q34.3(171838421\_178341384)x1.

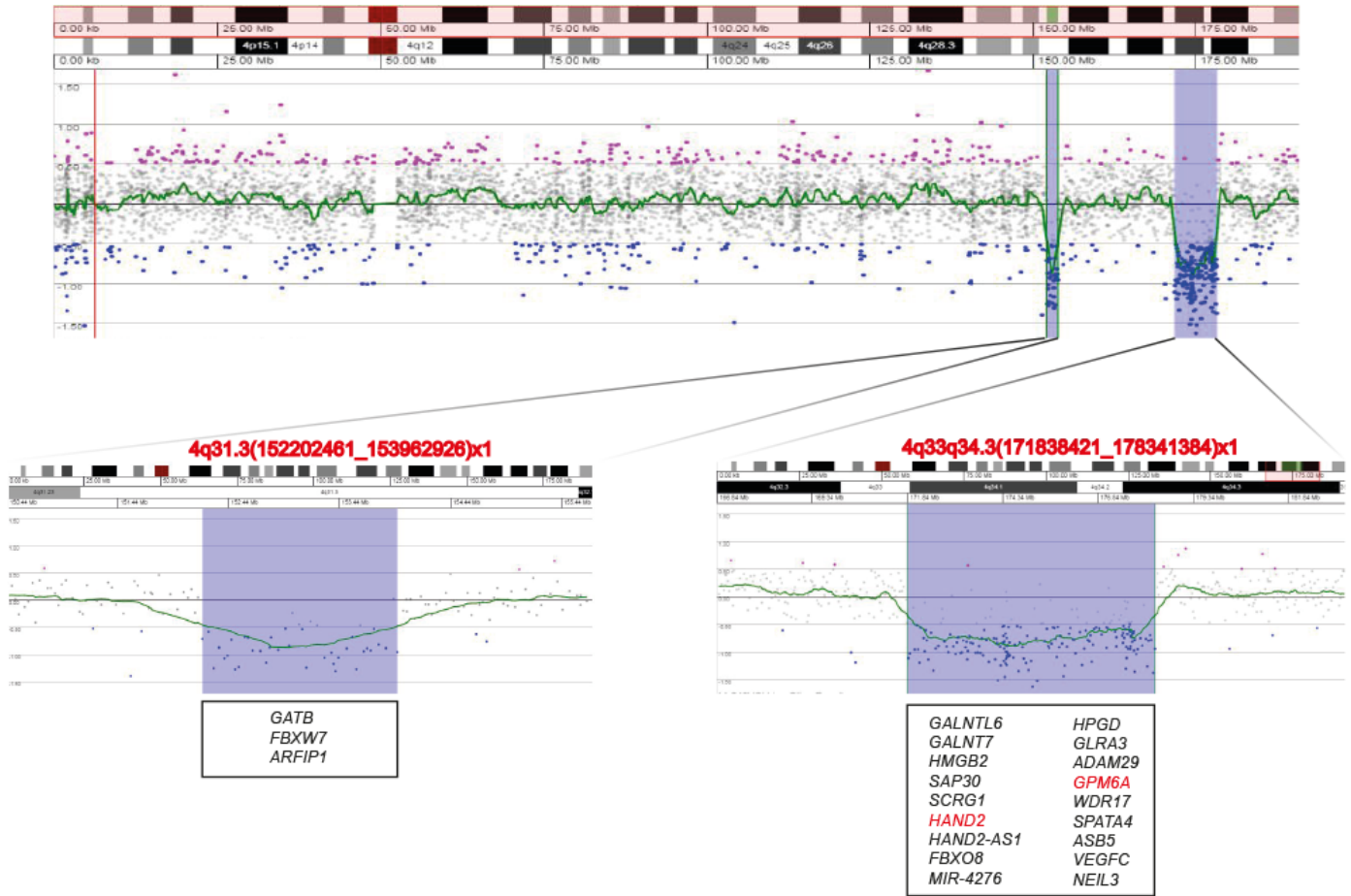
In the metaphases analyzed, with a resolution of 400 bands (G bands), a seemingly balanced reciprocal translocation is observed between the long arm on chromosome 4 pair and on the long arm on chromosome 11. Once the karyotypes of both parents were analysed, *de novo* translocation was confirmed: 46, XX, t(4; 11) (q35; q21)dn (figure 1).

Since no malformations are observed in the ultrasound follow-up, it is decided to continue the pregnancy assuming an average empirical risk of 6-10% of producing significant functional abnormalities or deficits in the foetus<sup>1</sup>.

In the initial exploration after birth, it was detected the presence of a hypotonic syndrome and multiple dysmorphic features accompanied by non-compacted cardiomyopathy. To investigate in greater depth the cut-off points of both translocated chromosomes (4 and 11) by means of a Comparative Genomic Hybridization (array-CGH) approach is decided. A complete genome platform (180K + SNP, Agilent) with an average resolution of 80Kb and 20Kb in target regions was chosen.

Following the *ISCN-2016* formulation, the following anomalies were identified (figure 2):

4q31.3 (152202461\_153962926) x1, 4q33q34.3  
(171838421\_178341384) x1.



**Figura 2.** Resultados del array-CGH objetivando la microdelección doble del cromosoma 4. Dentro de los rectángulos de cada microdelección se enumeran algunos de los genes incluidos en ellas.

**Figure 2.** Results of the array-CGH showing the double microdeletion of chromosome 4. Within the rectangles of each microdeletion, some of the genes included in them are listed

La paciente queda diagnosticada de síndrome de microdelección del cromosoma 4. Tras búsqueda en múltiples bases de datos clínicas se identifican varios pacientes con similares microdelecciones; los pacientes registrados presentan retraso mental moderado (IQ 30-50), movimientos limitados de extremidades, problemas de deglución, epilepsia, así como otros rasgos y signos que comparten con nuestra paciente<sup>2</sup>.

The patient was diagnosed of a Chromosome 4 Microdeletion Syndrome. After searching multiple clinical databases, several patients with similar microdeletions are identified; registered patients have moderate mental retardation (IQ 30-50), limited limb movements, swallowing problems, epilepsy as well as other traits and signs that they share with our patient<sup>2</sup>.

Entre los genes contenidos en la microdelección destacan:

- HAND2 (OMIM 602407): factor de transcripción cardíaco. Su delección se asocia a las dismorfias faciales y a la cardiopatía no compactada que presenta la paciente<sup>3</sup>.
- GPM6A (OMIM 601275): producto proteico específicamente expresado en neuronas<sup>4</sup>.

Algunas anomalías cromosómicas no son suficientemente grandes como para ser visibles a nivel citogenético. Las deleciones submicroscópicas pueden contener a un solo gen o afectar a varios genes muy próximos denominándose síndromes de microdelección o de genes contiguos. La mayoría de los casos son esporádicos.

El array-CGH es una aproximación diagnóstica muy potente, aunque no se usa de forma generalizada en el ámbito prenatal. Ante situaciones clínicas concretas y, siempre que sea realizado e interpretado por personal experto, puede aportar datos muy importantes en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes. Asimismo, es una herramienta vital para la identificación de nuevas anomalías cromosómicas o síndromes aún no descritos.

El caso descrito demuestra que, ante la identificación de translocaciones recíprocas aparentemente balanceadas, mediante cariotipo prenatal (sean *de novo* o heredadas), queda justificada la utilización del array-CGH como herramienta complementaria. Este refinamiento diagnóstico permite identificar la posible presencia de alteraciones submicroscópicas, independientemente de los hallazgos ecográficos. La información aportada es crucial para un adecuado consejo genético y en la toma de decisiones clínicas<sup>5</sup>.

Among the genes contained in the microdeletion include:

- HAND2 (OMIM 602407): cardiac transcription factor. Its deletion is associated with facial dysmorphic signs and non-compacted heart disease also presented by our patient<sup>3</sup>.
- GPM6A (OMIM 601275): protein product specifically expressed in neurons<sup>4</sup>.

Some chromosomal abnormalities are not large enough to be visible at the cytogenetic level. Submicroscopic deletions can contain a single gene or affect several very close genes called Microdeletion or contiguous genes Syndromes. Most cases are sporadic.

Array-CGH is a very powerful diagnostic approach, although it is not widely used in the prenatal setting. Faced with specific clinical situations and, as long as it is performed and interpreted by expert professionals, it can provide very important data in the diagnosis and prognosis of patients. It is also a vital tool for the identification of new chromosomal abnormalities or syndromes not yet described.

The case described reveals that, given the identification of apparently balanced reciprocal translocations, by means of prenatal karyotype (*de novo* or inherited), the use of array-CGH as a complementary tool is justified. This diagnostic refinement allows to identify the possible presence of submicroscopic alterations, regardless of the ultrasound findings. The information provided is crucial for adequate genetic counselling and clinical decision making<sup>5</sup>.

## Bibliografía/References:

1. Aristidou C, Koufaris C, Theodosiou A, Bak M, Mehrjouy MM, Behjati F, et al. Accurate breakpoint mapping in apparently balanced translocation families with discordant phenotypes using whole genome mate-pair sequencing. *PLoS One*. 2017;12(1).
2. Gonzalez C, Serrano MG, Barbancho Lopez C, Garcia-Riaño T, Barea Calero V, Moreno Perea R, et al. CGH Array and Karyotype as Complementary Tools in Prenatal Diagnosis: Prenatal Diagnosis of a 4q Derivative Chromosome from Maternal 4q;11q Translocation. *Fetal Pediatr Pathol*. 2018;37(3):184–90.
3. Srivastava D, Thomas T, Kirby ML, Brown D, Olson EN. Regulation of cardiac mesodermal and neural crest development by the bHLH transcription factor, dHAND. *Nat Genet*. 1997;16(2):154–60.
4. Olinsky S, Loop BT, DeKosky A, Ripepi B, Weng W, Cummins J, et al. Chromosomal mapping of the human M6 genes. *Genomics* [Internet]. 1996 May 1 [cited 2019 Jul 8];33(3):532–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0888754396902311?via%3Dihub>
5. Suela J, López-Expósito I, Querejeta ME, Martorell R, Cuatrecasas E, Armengol L, et al. Recommendations for the use of microarrays in prenatal diagnosis. *Med Clin (Barc)*. 2017 Apr 7;148(7):328.e1-328.e8.