

# REORDENAMIENTOS CROMOSÓMICOS COMPLEJOS (CCRs): PRESENTACIÓN DE UN NUEVO CASO CON 5 PUNTOS DE ROTURA ENTRE LOS CROMOSOMAS 4 Y 8

M<sup>a</sup> Isabel Aceña<sup>1\*</sup>, Alexandra MacDonald<sup>1\*</sup>, Laura Rodríguez<sup>1,2</sup>, María Luisa Martínez-Fernández<sup>1,2</sup>,  
Antonio Martínez Carrascal<sup>3</sup>, Marcella Zollino<sup>4</sup>, María Luisa Martínez-Frías<sup>1,2,5</sup>.

<sup>1</sup>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC),  
Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

<sup>3</sup>Servicio de Pediatría, Hospital General de Requena. Requena. Valencia.

<sup>4</sup>Instituto di Genetica Medica. Università Católica Sacro Cuore. Roma. Italia.

<sup>5</sup>Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

\* Ambas autoras han contribuido por igual en la elaboración de este artículo.

## Summary

**Title: Complex Chromosome Rearrangements (CCRs): Description of a new case with 5 breakpoints between chromosome 4 and 8.**

Complex chromosomal rearrangements (CCRs) were first defined by Pai et al. (1980) as "structural chromosomal rearrangements with at least three breakpoints and the exchange of genetic material between two or more chromosomes". More recently, in 2003, Houge et al. redefined CCRs as "constitutional structural rearrangements involving three or more chromosomes or having more than two breakpoints", which has become the definition more commonly used nowadays when referring to CCRs. In general, due to the intrinsic complexity involved in their formation, CCRs are rare. However, over the years, CCRs have been classified by various authors taking into account different criteria. Therefore, they may be classified according to their transmission (either "inherited" or "de novo"), the number of breakpoints involved ("four or less" and "more than four"), and their structure, for which three types can be distinguished: a) three-way exchange CCRs, b) exceptional CCRs and c) double two-way exchange CCRs. Usually the CCRs have deletions and duplications associated, which are not easily detected unless high-resolution cytogenetic analysis is applied. However, it is the application of this technique, together with the use of the latest molecular tools, such as array-CGH (array-Comparative Genomic Hybridization), that will allow the proper characterization of the possible rearrangements in each CCR. These new technologies will also reveal the genes that have been deleted or duplicated in the CCRs, so that in some cases it may be possible to postulate the mechanism of formation of the CCR and therefore to know the prognosis and/or evolution of patients with a CCR. This article describes a patient, with growth retardation, developmental delay, nystagmus, microcephaly and micrognathia, in which high-resolution G-banded chromosome analysis together with fluorescence in situ hybridization (FISH) and molecular techniques revealed the presence of an "exceptional", de novo CCR, with five breakpoints and two deleted regions, involving chromosomes 4 and 8. In addition, a review of the genes located in the deleted regions and their correlation with the patient's phenotype will be presented.

## Introducción

Los Reordenamientos Cromosómicos Complejos (CCRs; de sus siglas en inglés) fueron definidos por primera vez en 1980 por Pai y cols.<sup>1</sup>, como "reordenamientos cromosómicos estructurales con al menos tres puntos de rotura en un mismo cromosoma", o como "intercambios de material genético entre dos o más cromosomas". Más recientemente, en el año 2003, Houge y cols.<sup>2</sup> redefinieron los CCRs co-

mo "reordenamientos cromosómicos estructurales que involucran 3 ó más puntos de rotura", siendo ésta la definición que vienen utilizando hasta el momento los distintos autores cuando se refieren a los CCRs.

Generalmente los CCRs que involucran tamaños cromosómicos grandes van a poder ser diagnosticados con técnicas de citogenética convencional. Sin embargo, los CCRs que implican fragmentos cromosómicos más pequeños, no serán fácilmente diagnosticados a menos que se apliquen

técnicas de alta resolución. No obstante, será la aplicación de estas técnicas, junto con la aplicación de técnicas moleculares de última generación, tales como los array-CGH (*Comparative Genomic Hybridization array*), los que van a permitir la correcta tipificación de los posibles reordenamientos presentes en los CCRs. Estas nuevas técnicas también permiten revelar cuáles son los genes que se han delecionado y/o duplicado en los CCRs, haciendo posible que en algunos casos se pueda conocer el pronóstico y/o evolución de los pacientes portadores de un CCR.

En este artículo se describe un paciente portador de un CCR "de novo" incluido en el grupo de los CCRs raros (*Exceptional CCR*), inter cromosómico, con 5 puntos de rotura, en el cual intervienen un cromosoma del par 4 y un cromosoma del par 8. Además, se realiza una revisión de los genes localizados en las 2 regiones delecionadas en el CCR y su relación con el fenotipo que presenta el paciente así como se postulan los distintos pasos que pueden haber ocurrido para su formación.

## Caso clínico

Recién nacido varón, producto de la primera gestación de padres sanos y no consanguíneos. Al nacimiento la madre tenía 32 años y el padre 27 años. Entre los antecedentes, hay que destacar que durante el embarazo la madre estuvo en tratamiento con Anafranil® 1-1-1, Orfida® 1-1-1 y Trankimazin®, sufrió un aumento de peso de 39 Kg y consumió 15 cigarrillos diarios.

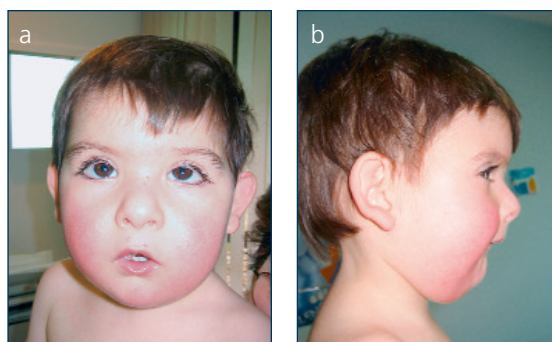
El parto fue espontáneo y sin complicaciones. El recién nacido pesó 3.120g ( $25 < p < 50$ ), tenía una talla de 46,5cm ( $p=3$ ), y un perímetro cefálico (PC) de 32 cm ( $-2DS$ ). En la exploración clínica neonatal se observó un fenotipo peculiar con microcefalia y micrognatia.

A los 9 meses y medio de edad, en la exploración clínica mostró un peso de 7.660g ( $p5$ ), una talla de 68cm ( $p<5$ ) y un PC de 43 cm ( $p<5$ ), presentando un fenotipo dismórfico con microcefalia, micrognatia, paladar ojival, lengua pequeña con frenillo lingual, orejas dismórficas y anomalías oculares, como estrabismo convergente y nistagmus congénito.

A los 2 años y medio, su peso era de 10.500g ( $p<3$ ), su talla de 83cm ( $p<3$ ), y su PC de 45,5cm ( $p<3$ ), presentando retraso en el desarrollo, nistagmus, microcefalia y micrognatia (Fig. 1) con un diagnóstico citogenético previo, de translocación recíproca aparentemente balanceada entre el brazo largo de un cromosoma del par 4(4q) y el brazo largo de un cromosoma del par 8(8q), junto con una deleción en el brazo corto del cromosoma 8(8p) implicado en la translocación.

El paciente fue remitido al laboratorio de citogenética del ECEMC para la realización de un cariotipo de alta resolución, así como para su valoración citogenética.

FIGURA 1. Fotos clínicas del propósius: a) de cara donde se puede observar las dismorfias descritas en el texto; b) de perfil mostrando la retrognatia.



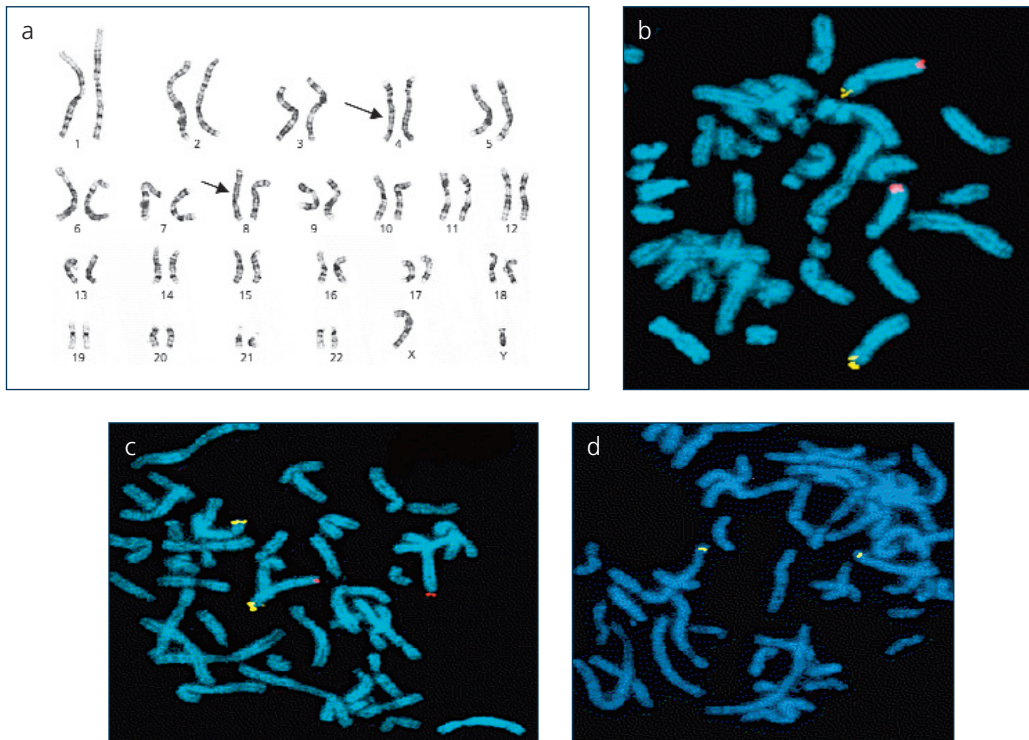
## Estudio citogenético y molecular

A partir de un cultivo de linfocitos de sangre periférica se realizó un cariotipo de alta resolución (550-850 bandas) (Fig. 2a) que confirmó el informe previo de la translocación aparentemente balanceada entre los cromosomas 4 y 8, así como la deleción intersticial en el brazo corto del cromosoma 8 implicado en la translocación. Esta alteración se había producido "de novo" en el paciente, ya que los padres tenían cariotipo normal.

La aplicación de técnicas de hibridación "in situ" con fluorescencia (FISH) con sondas específicas de las regiones subteloméricas de los brazos cortos y largos de los cromosomas 4 y 8(p/q) (Figs. 2b y 2c) confirmó que se trataba de una translocación entre los brazos largos (q) de ambos cromosomas, estimándose los puntos de rotura entre las bandas 4q23 y 8q12.3 aproximadamente. La aplicación de FISH con la sonda específica para la región subtelomérica de brazo corto del cromosoma 8, así como para la región intersticial de brazo corto 8p23 (Fig. 2.d) (RP11-375N15), mostraron las señales en posición correcta, indicando por tanto que se trata de una deleción intersticial entre las bandas 8p12 y 8p21.3.

La aplicación de la técnica de array-CGH, con la plataforma de Agilent y una resolución de 100 kb (Fig. 3) puso de manifiesto los puntos exactos donde se había producido el reordenamiento, así como la presencia de dos regiones delecionadas en tres de los puntos de rotura implicados

FIGURA 2. a) Cariotipo de alta resolución con la translocación entre los cromosomas 4 y 8. Las flechas indican los puntos de rotura en los cromosomas de la translocación; b) FISH con la sonda específica para las regiones subteloméricas del cromosoma 4 que muestra que la región 4q está en un cromosoma 8; c) FISH con la sonda específica para las regiones subteloméricas del cromosoma 8 que muestra que la región 8q se encuentra en el cromosoma 4, y d) FISH con la sonda específica para las región 8p23.1 que indica que esta región no está implicada en la deleción en 8p.



en el CCR. La primera región delecionada es la que previamente se había diagnosticado con FISH en el brazo corto del cromosoma 8, que queda perfectamente tipificada, exactamente de un tamaño de 11Mb y localizada entre las bandas 8p21.2 y 8p22 (chr 8: 12259094...34637264) (Fig. 3a). La segunda región delecionada aparece localizada en el brazo largo del cromosoma 4 (4q), justo a nivel del punto de rotura involucrado en la translocación (4q22.3)(chr 4: 91241706...101873920) (Fig. 3b) siendo de un tamaño de 1,6Mb.

## Discusión

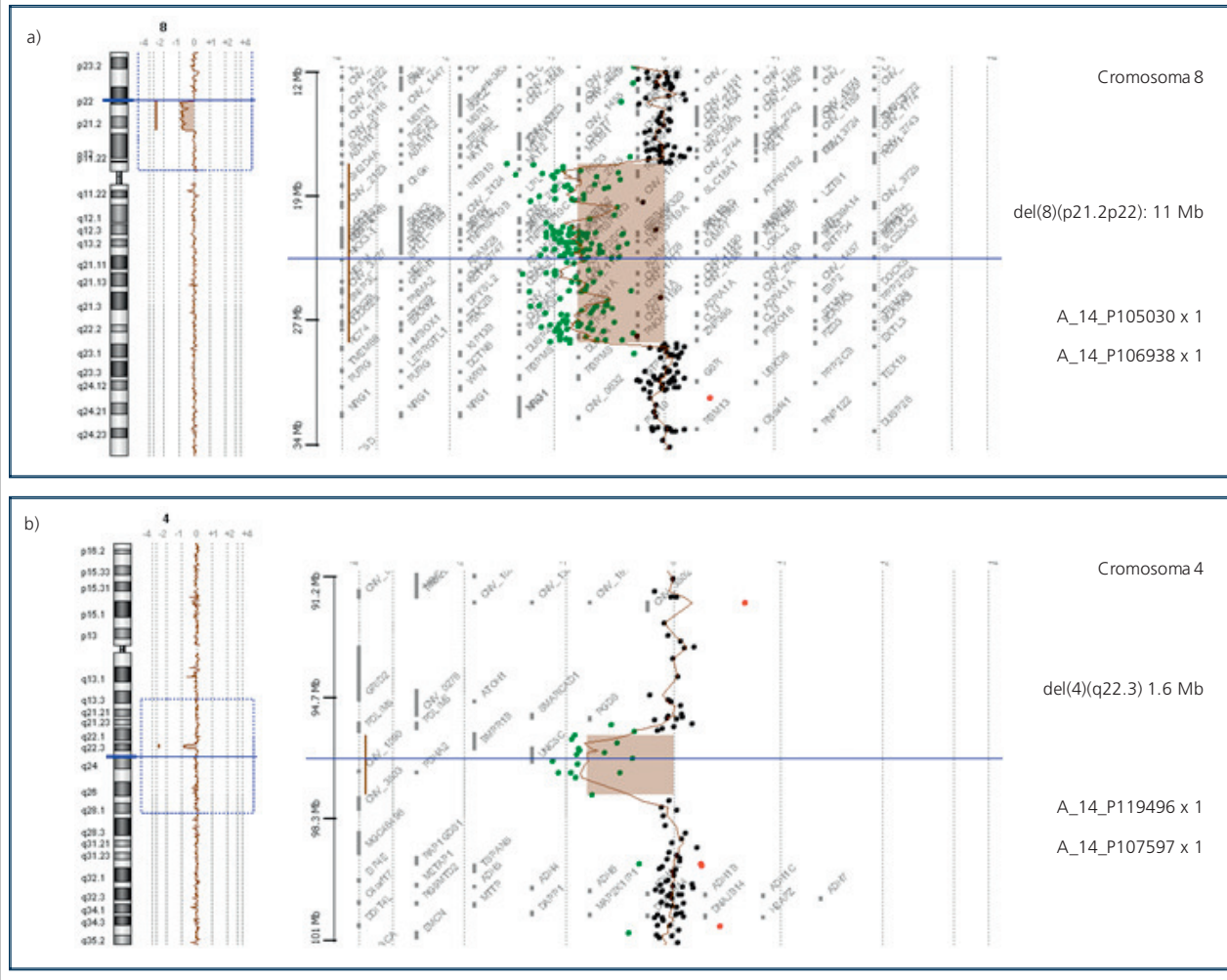
Los CCRs son alteraciones cromosómicas que implican la ocurrencia de un mecanismo de alta complejidad intrínseca, debido a lo cual son muy poco frecuentes<sup>3</sup>; sobre todo aquellos CCRs intracromosómicos en los que un solo cromosoma sufre múltiples reordenamientos. De hecho, sólo hay 12 pacientes descritos con CCRs intracromosómicos en

los que se han visto involucrados los cromosomas 1<sup>4,5</sup>, 2<sup>6,7</sup>, 4<sup>8,9,10</sup>, 7<sup>11</sup>, 9<sup>12</sup>, 10<sup>13</sup>, 16<sup>14</sup> y 21<sup>15</sup>, y en los que se han observado entre 4 y 14 puntos de rotura.

A lo largo de los años, los CCRs han sido clasificados por los distintos autores teniendo en cuenta diferentes criterios que en la actualidad son (Tabla 1): en función de su **herencia**, como heredados o "de novo", en función de su **citogenética**, como balanceados o desbalanceados, del **número de cromosomas implicados** en el CCR, o del **número de puntos de rotura** ocurridos para que se genere dicho CCR<sup>3</sup>. Además, los CCRs también se clasifican dependiendo de su **estructura** (Fig. 4), de modo que se pueden diferenciar tres tipos: a) CCR con tres vías de intercambio (*three-way exchange CCR*) (Fig. 4a); b) CCRs raros (*Exceptional CCR*) (Fig. 4b); c) CCR con doble intercambio (*double two-way exchange CCR*) (Fig. 4c).

El paciente que se describe es portador de un CCR entre los cromosomas 4 y 8 que según la clasificación actual (Tabla 1), sería "de novo", intercromosómico, del Grupo II (se ha producido tras 5 puntos de rotura) y desbalancea-

FIGURA 3. Resultado de la CGH array. a) Muestra la delección en 8p22.1p22, que abarca la región comprendida entre la región sombreada, como se puede apreciar por su desviación de la normalidad hacia la izquierda (11 Mb de tamaño) b) Muestra la delección en 4q22.3, que abarca la región comprendida entre la región sombreada, como se puede apreciar por su desviación de la normalidad hacia la izquierda (1.6 Mb de tamaño).



do, (con array-CGH se han tipificado 2 regiones delecionadas).

### Genes delecionados

Una revisión bibliográfica de las dos regiones cromosómicas que se han perdido en este paciente, ha permitido determinar los genes involucrados en las deleciones. La delección producida en el cromosoma 4 abarca 1,6 Mb e involucra 4 genes para los que su función no se puede asociar claramente a la clínica de nuestro paciente. En cam-

bio, la delección originada en el cromosoma 8, que al ser de mayor tamaño involucra mayor número de genes, hay 4 (*FGF17*, *EXTL3*, *NEFL* y *ESCO2*) que pueden ser de interés para establecer una relación cariotipo-genotipo: el gen *FGF17* está implicado en el desarrollo celular embrionario, crecimiento celular, reparación tisular y crecimiento de tumores<sup>16</sup>. El gen *EXTL3* codifica para una enzima implicada en el ciclo de biosíntesis de heparán sulfato que juega un papel importante en el nervio óptico<sup>17</sup>. La delección de este gen puede estar asociado con anomalías oculares como estrabismo y nistagmus. En la literatura hay descritos otros cinco pacientes con deleciones intersticiales en 8p y estas ano-

TABLA 1

**DISTINTOS TIPOS DE CLASIFICACIÓN DE LOS CCRs**  
(según su herencia, citogenética, nº de cromosomas implicados, nº de puntos de rotura, y tres vías de formación para la estructura)

Tipo de transmisión	Citogenética	Nº cromosomas implicados	Nº puntos de rotura	Estructura
<b>De "novo"</b> Los progenitores tienen cariotipo normal	<b>Balancedo</b> No hay pérdida ni ganancia de material cromosómico	<b>Intercromosómicos</b> Dos o más cromosomas implicados	<b>Grupo I</b> 4 ó menos puntos de rotura	<b>CCR intercambio en tres vías</b> (Three way exchange CCR) 3 segmentos de 3 cromosomas distintos se translocan, no es recíproca
<b>Familiar</b> Uno de los progenitores tiene el mismo o similar CCR en el cariotipo	<b>Desbalanceado</b> Si hay pérdida y/o ganancia de material cromosómico	<b>Intracromosómicos</b> Un sólo cromosoma implicado	<b>Grupo II</b> Más de 4 puntos de rotura	<b>CCR raros</b> (Exceptional CCR) Uno o más cromosomas tienen mas de un punto de rotura
				<b>CCR doble intercambio</b> (Double two-way CCR) 2 o más translocaciones recíprocas, simples e independientes

malías oculares<sup>18,19,20,21</sup>. El gen *NEFL*, codifica para la proteína NEFL que está implicada en la degeneración de neuronas motoras<sup>22</sup>. Además la mutación del gen *NEFL* se ha asociado con el Síndrome de Charcot-Marie-Tooth<sup>23</sup>, cuya clínica incluye atrofia de los nervios motores<sup>24</sup>. Por último el gen *ESCO2* codifica para una proteína necesaria para la cohesión de cromátidas hermanas tras la fase de síntesis de material cromosómico<sup>25</sup>. Mutaciones en este gen se han encontrado en 18 pacientes de 15 familias con Síndrome de Roberts<sup>25</sup>. La clínica que presentan los pacientes que padecen este síndrome incluye retraso del crecimiento prenatal, retraso mental, malformaciones por ausencia de partes de las extremidades de diferente gravedad, anomalías craneofaciales y micrognatia.

En un intento de relacionar la función de los genes delecionados con la clínica que presenta el paciente, observamos que el retraso en el desarrollo, la microcefalia y la micrognatia que presenta se podrían relacionar con el gen *FGF17*. El nistagmus podría ser relacionado con la deleción del gen *EXTL3*. Por último, aunque nuestro paciente no muestra neuropatía, en la literatura se han descrito 5 casos con deleciones intersticiales en 8p, que presentan neuropatías, o disfunción muscular. Por tanto no podemos descartar que el paciente pueda desarrollar estas alteraciones más adelante.

## Mecanismo de formación

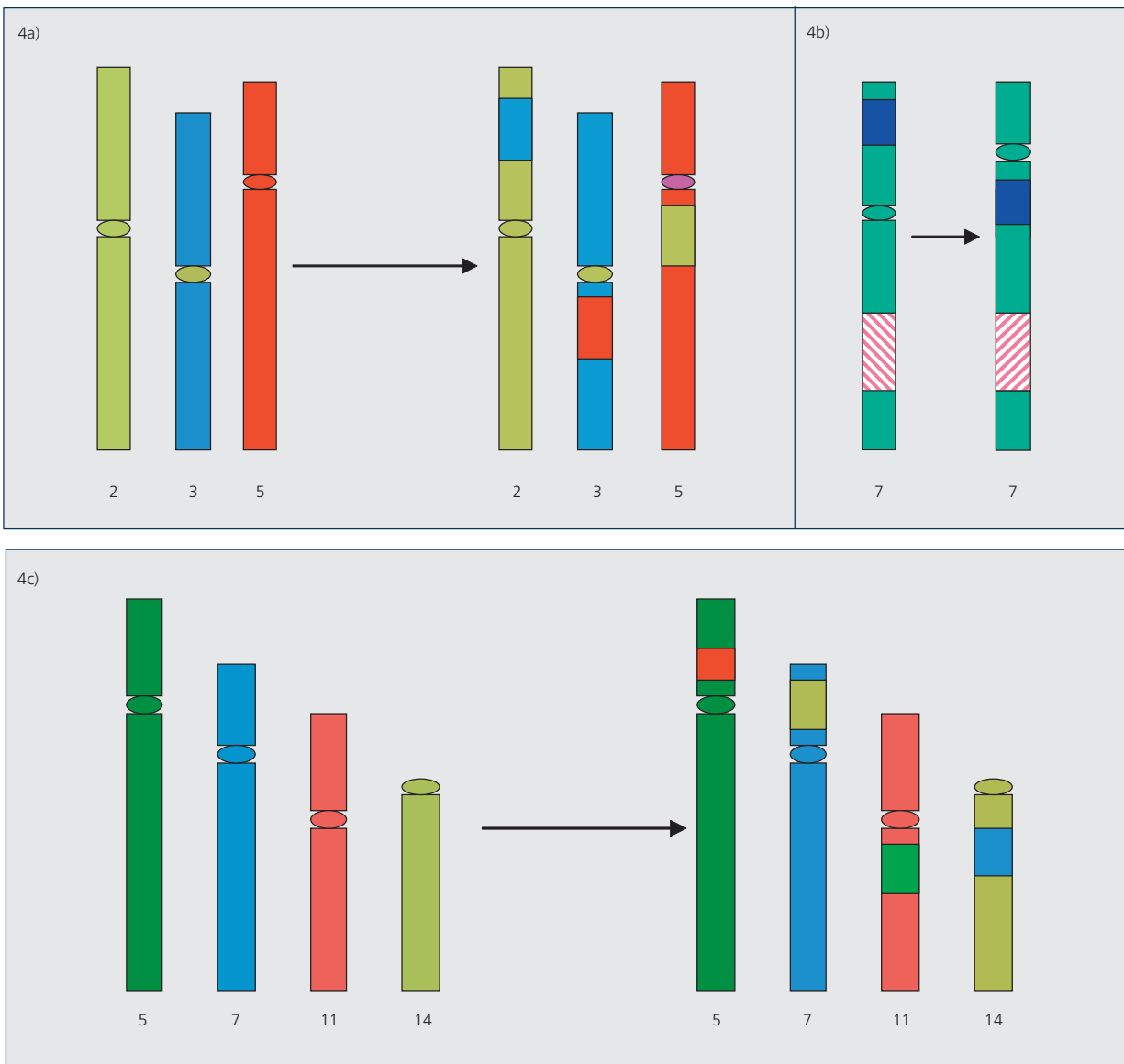
El hecho de que haya muy pocos casos descritos con un CCR, hace que se desconozcan los posibles mecanismos para su formación y estabilización. Houge y cols.<sup>2</sup>, en 2003, propusieron que un mecanismo podría ser "un fallo en la reparación de un nudo en la división meiótica". Más tarde Rosenberg y cols.<sup>26</sup>, proponían una "sucesión independientes en el tiempo de recombinaciones cromosómicas", mientras que para Thienpont y cols<sup>9</sup> creen que podría ser debido a "la yuxtaposición de múltiples dobles roturas (DSB) conteniendo dominios cromosómicos". Sin embargo Patsalis y cols.<sup>3</sup> en una revisión de los CCR en 2007, proponían que estos reordenamientos se producían tras una "catástrofe en los gametos" que podría generar un reordenamiento provisional e inestable, seguido de sucesivas roturas cromosómicas para conseguir estabilizar el cariotipo. No obstante, no existe unanimidad entre los distintos autores.

Teniendo en cuenta que el CCR que presenta el paciente que se describe involucra a dos cromosomas (el 4 y el 8), podemos hacer las siguientes consideraciones. El análisis de la secuencia de DNA del cromosoma 8 ha demostrado que casi la mitad de este cromosoma está compuesta por secuencias repetidas<sup>27</sup>. Diferentes estudios han concluido que estas secuencias repetidas predisponen a la recombinación desigual entre cromosomas homólogos, cuya con-

secuencia podría ser la formación de inversiones, duplicaciones y deleciones<sup>28, 29, 30</sup>. Cuando estas secuencias repetidas se localizan en cromosomas diferentes, pueden predisponer la formación de translocaciones. Además, estas

secuencias contienen una familia de genes llamada *olfactory receptor* (ORs) que se distribuyen en "clusters" y se han localizado en todos los cromosomas humanos, algunos cromosomas contienen más de un cluster<sup>31, 32</sup>. Los cromosomas

FIGURA 4. Clasificación de los CCRs respecto a su estructura. a) Representación gráfica de "CCR intercambio de tres vías", los cromosomas 2, 3 y 5 se rompen y sufren una translocación no recíproca. De este modo un fragmento procedente del cromosoma 2 se trasloca al cromosoma 5, el fragmento del cromosoma 3 se trasloca al cromosoma 2 y por último el fragmento del cromosoma 5 se trasloca al cromosoma 3. b) Representación gráfica de CCR raro: el segmento rayado en el brazo largo del cromosoma 7, se rompe, se producen dos puntos de rotura, y sufre una inversión sin cambiar de posición, para a continuación el segmento azul del brazo corto se rompe, generando dos puntos de rotura y se inserta en un nuevo punto de rotura en el brazo largo del cromosoma 7. c) Representación gráfica de CCR de doble intercambio: los cromosomas 5 y 11 sufren una translocación recíproca, es decir, un fragmento del cromosoma 5 se trasloca en el cromosoma 11 y viceversa y al mismo tiempo ocurre una traslocación recíproca entre los cromosomas 7 y 14.



4 y 8 presentan secuencias repetidas y la familia de genes ORs distribuidas en "clusters" cercanos a los puntos de rotura. Por tanto, estas características podrían explicar el hecho de que las translocaciones entre estos dos cromosomas sean relativamente frecuentes. Esto también apoyaría la teoría de que la familia de genes ORs tienen un papel muy importante en la producción de anomalías cromosómicas estructurales<sup>33</sup>. Todos estos aspectos permiten hipotetizar que exista un mecanismo que altere las recombinaciones cromosómicas durante la meiosis, que podría ser causa de estos CCR. Esta familia de genes, ORs, igualmente pueden ser las responsables de las deleciones (8p22) y duplicaciones invertidas (8p21.1-p23.2) producidas en el brazo corto del cromosoma 8<sup>34</sup>. Las deleciones y duplicaciones invertidas son el resultado de la alineación errónea de las repeticiones directas en los cromosomas homólogos y un solo cruzamiento entre la repetición distal y proximal del segmento implicado<sup>30</sup>.

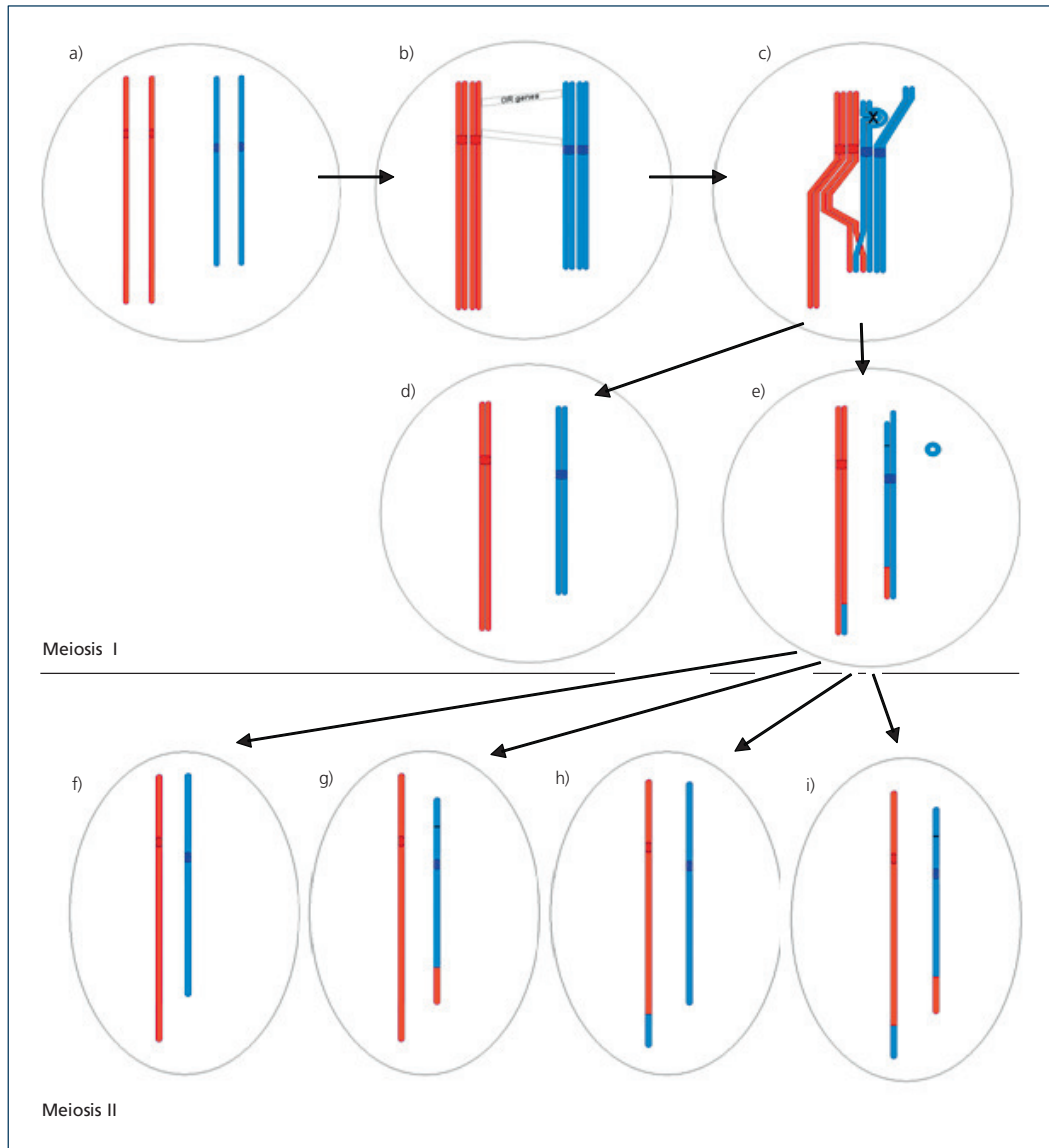
Como ya se ha comentado, entre los cromosomas 4 y 8 existen secuencias homólogas<sup>33</sup> que podrían dar lugar a la unión de ambos cromosomas en la división meiótica y producir el CCR en el paciente. Por tanto, tras revisar la literatura proponemos distintos pasos que pudieron ocurrir en este paciente para la formación del CCR. En la Fig. 5, se parte de una célula con las dos parejas de cromosomas 4 (en rojo) y 8 (en azul). Esta célula, va a entrar en el proceso de meiosis (Fig. 5a), por tanto, primero duplica el material cromosómico y luego durante la profase de la meiosis I tiene lugar la unión de los cromosomas homólogos (Fig. 5b). Debido a las secuencias homólogas, existentes entre los cromosomas 4 y 8, proponemos que se formaría un tetravalente por la unión de los cuatro cromosomas, los dos 4 y los dos 8 (Fig. 5c). Esta sinapsis anormal, podría alterar el proceso de recombinación normal que se produce en esta fase, dando lugar a una recombinación entre las secuencias homólogas, provocando la translocación entre los brazos largos de los cromosomas 4 y 8. A su vez, en el brazo corto del cromosoma 8 se podría haber producido un loop, debido a una recombinación entre dos secuencias homólogas de 8p, que daría lugar a una deleción en anillo que se pierde (Fig. 5c). Una vez finalizada la recombinación, esta célula daría las dos células hijas al final de meiosis I. En esta fase una de ellas podría tener los cromosomas 4 y 8 normales (Fig. 5d) y la otra los dos cromosomas derivados (Fig. 5e). Durante la meiosis II cada una de estas dos células se dividirían de nuevo para dar lugar a dos gametos cada una, que en el caso de la célula que lleva los dos cromosomas derivados podría dar lugar a dos posibles gametos de cuatro tipos distintos: uno de ellos con los cromosomas 4 y 8 normales (Fig. 5f), otro con el cromosoma 4 normal y el cromosoma 8 alterado (Fig. 5g), otro con el cromosoma 8 normal y el cro-

mosoma 4 alterado (Fig. 5h) y, por último, el gameto con los cromosomas 4 y 8 alterados, portador de la translocación y deleción que tiene nuestro paciente (Fig. 5i).

## Referencias

1. Pai GS, Thomas GH, Mahoneu W, Migeon BR. Complex chromosomal rearrangements. Report of a new case and literature review. *Clin Genet*. 1980; 18: 436-444.
2. Houge G, Liehr T, Schoumans J, Ness GO, Solland K, Stake H, Clausen U, Stromme P, Akre B, and Vermeulen S. Ten years follow up a boy with a complex chromosomal Rearrangement: Going a >5 to 15 Breakpoint CCR. *Am J Med Genet A* 2003; 118: 235-240.
3. Patsalis PC. Complex chromosomal Rearrangements. *Genet counseling*, vol. 18, N° 1, 2007, pp 57-69.
4. Gajecka M, Glotzbach CD, Shaffer LG. Characterization of a complex rearrangement with interstitial deletions and inversion on human chromosome 1. *Chromosome Res*. 2006; 14(3):277-282.
5. Lindstrand A, Malgren H, Sahlén S, Xin H, Schoumans J, Blennow E. Molecular cytogenetic characterization of a constitutional, highly complex intrachromosomal rearrangement of chromosome 1, with 14 breakpoints and 0.5 Mb submicroscopic deletion. *Am J Med Genet Part A*. 2008; 146A:3217-3222.
6. Van Esch H, Syrrou M, Lagae L. Refractory photosensitive epilepsy associated with a complex rearrangement of chromosome 2. *Neuropediatrics*. 2002;33(6):320-3.
7. Shim SH, Wyandt HE, McDonald-McGinn DM, Zackai EZ, Milunsky A. Molecular cytogenetic characterization of multiple intrachromosomal rearrangements of chromosome 2q in a patient with Waardenburg's syndrome and other congenital defects. *Clin Genet*. 2004; 66: 46-52.
8. Romain DR, Columbano-Green LM, Parfitt RG, Chapman CJ, Smythe RH, Gebbie OB. A complex structural rearrangement of chromosome 4 in a woman without phenotypic features of Wolf-Hischhorn syndrome. *Clin Genet*. 1985; 28:166-172.
9. Thienpont B, Gewillig M, Fryns J, Devriendt K, Vermeescha J. Molecular cytogenetic characterization of a constitutional complex intrachromosomal 4q rearrangement in a patient with multiple congenital anomalies. *Cytogenet Genome Res*. 2006; 114:338-341.
10. Piovani G, Borsani B, Bertini V, Kalscheuer VM, Viertel P, Bellotti D, Valseriati D, Barlati S. Unexpected identification of two interstitial deletions in a patient with a pericentric inversion of a chromosome 4 and a abnormal phenotype. *Eur J Med Genet*. 2006; 49:215-223.
11. De Vries B, Pfundt R, Leisink M, Koolen D, Vissers L, Janssen I, Van Reijmersdal S, Nillesen W, Huys E, De Leeuw N, Smeets D, Sistermans E, Feuth T, Van Ravenswaaij-Arts C, Van Kessel A, Schoenmakers E, Brunner H, Veltman J. Diagnostic Genome Profiling in Mental Retardation. *Am J Hum Genet*. 2005; 77(4): 606-616.
12. Gijsbers AC, Bijlsma EK, Weiss MM, Bakker E, Breuning MH, Hoffer MJ, Ruivenkamp CA. A 400kb duplication, 2.4Mb triplication and 130kb duplication of 9q34.3 in a patient with severe mental retardation. *Eur J Med Genet*. 2008; 51(5):479-87.
13. Tuck-Muller C, Varela M, Li S, Pridjian G, Chen H, Wertelecki W. A complex five breakpoint intrachromosomal rearrangement ascertained through two recombinant offspring. *Am J Med Genet*. 1996; 63:392-395.
14. Chudoba I, Hickmann G, Friedrich T, Jauch A, Kozłowski P, Senger G. mBAND: a high resolution multicolor banding technique for the

FIGURA 5. Mecanismo de formación. a) En color rojo se ha representado el cromosoma 4 y en azul el cromosoma 8. b) Replicación de material cromosómico e unión de cromosomas homólogos. c) Formación del tetravalente y recombinación entre 4q y 8q, y formación del loop en 8p que se pierde. d) Célula hija con cromosomas normales. e) Célula hija con cromosomas derivados y un anillo resultante de la recombinación en 8p que se pierde. En Meiosis II se produce la formación de los gametos de los cuales f) es portador de cromosomas normales, g) lleva una duplicación de 4q y deleciones en 8p y 8q, que no es viable, h) lleva una duplicación en 8q y deleción en 4q, que no es viable, i) lleva una deleción 8p y traslocación entre 4q y 8q que provoca una deleción de pequeño tamaño en 4q, que es viable y heredado por nuestro própositus.



detection of complex intrachromosomal aberrations. *Cytogenet Genome Res.* 2004; 104:390-393.

15. Weise A, Rittinger O, Sterke H, Ziegler M, Claussen U, Liehr T. De novo 0 break event in one chromosome 21 combined with a microdeletion in 21q22.11 in mentally retarded boy with short stature. *Cytogenet Genome Res.* 2003; 103:14-16.

16. Hoshikawa M, Ohbayashi N, Yonamine A, Konishi M, Ozaki K, Fukui S, Itoh N. Structure and expression of a novel fibroblast growth factor, FGF-17, preferentially expressed in the embryonic brain. *Biochem. Biophys Res Commun.* 1998; 244: 187-191.

17. Klopocki E, Fiebig B, Robinson P, Tönnies H, Erdogan F, Ropers HH, Mundlos S, Ullmann R. A novel 8 Mb interstitial deletion of chromosome 8p12-p21.2. *Am J Med Genet A.* 2006;140(8):873-7.

18. Beigle C, Karp LE, Hanson JW, Hall JG, Hoehn H. Small structural changes of chromosome 8. Two cases with evidence for deletion. *Hum Genet.* 1977; 38(1):113-21.
19. Chilcote RR, Le Beau MM, Dampier C, Pergament E, Verlinsky Y, Mohandas N, Frischer H, Rowley JD. Association of red cell spherocytosis with deletion of the short arm of chromosome 8. *Blood.* 1987; 69(1):156-9.
20. Lux SE, Tse WT, Menninger JC, John KM, Harris P, Shalev O, Chilcote RR, Marchesi SL, Watkins PC, Bennett V, et al. Hereditary spherocytosis associated with deletion of human erythrocyte ankyrin gene on chromosome 8. *Nature* 1990; 345: 736-739
21. Devriendt K, Matthijs G, Van Dael R, Gewillig M, Eyskens B, Hjalgrim H, Dolmer B, McGaughan J, Brøndum-Nielsen K, Marynen P, Fryns JP, Vermeesch JR. Delineation of the critical deletion region for congenital heart defects, on chromosome 8p23.1. *Am J Hum Genet.* 1999; 64: 1119-1126.
22. Lin H, Zhai J, Schlaepfer WW. RNA-binding protein is involved in aggregation of light neurofilament protein and is implicated in the pathogenesis of motor neuron degeneration. *Hum Molec Genet.* 2005; 14: 3643-3659.
23. Mersiyanova IV, Perepelov AV, Polyakov AV, Sitnikov VF, Dadali EL, Oparin RB, Petrin AN, Evgrafov OV. A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 37-46.
24. Gardner M & Sutherland G. *Chromosome abnormalities and genetic counselling.* Third edition. Oxford: p.186-194.
25. Vega H, Waisfisz Q, Gordillo M, Sakai N, Yanagihara I, Yamada M, van Gosliga D, Kayserili H, Xu C, Ozono K, Jabs EW, Inui K, Jonenje H. Roberts syndrome is caused by mutations in ESCO2, a human homolog of yeast ECO1 that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion, *Nat Genet.* 2005; 37: 468-470.
26. Rossenberg C, Knijnenburg J, Chauffaille ML, Brunoni D, Catelani AL, Sloos W, Szuhai K, Tanke HJ. Array CGH detection of a criptic deletion in a complex chromosome rearrangement. *Hum Genet.* 2005; 116:390-394.
27. Nusbaum C, Mikkelsen TS, Zody MC, Asakawa S, Taudien S, Garber M, Kodira CD, Schueler MG, Shimizu A, Whittaker CA, Chang JL, Cuomo CA, Dewar K, FitzGerald MG, Yang X, Allen NR, Anderson S, Asakawa T, Blechschmidt K, Bloom T, Borowsky ML, Butler J, Cook A, Corum B, DeArellano K, DeCaprio D, Dooley KT, Dorris L 3rd, Engels R, Glöckner G, Hafez N, Hagopian DS, Hall JL, Ishikawa SK, Jaffe DB, Kamat A, Kudoh J, Lehmann R, Lokitsang T, Macdonald P, Major JE, Matthews CD, Mauceli E, Menzel U, Mihalev AH, Minoshima S, Murayama Y, Naylor JW, Nicol R, Nguyen C, O'Leary SB, O'Neill K, Parker SC, Polley A, Raymond CK, Reichwald K, Rodriguez J, Sasaki T, Schilhabel M, Siddiqui R, Smith CL, Sneddon TP, Talamas JA, Tenzin P, Topham K, Venkataraman V, Wen G, Yamazaki S, Young SK, Zeng Q, Zimmer AR, Rosenthal A, Birren BW, Platzer M, Shimizu N, Lander ES. DNA sequence and analysis of human chromosome 8. *Nature.* 2006; 439(7074):331-5.
28. Lupski JR. Genomic Disorders: Structural features of the genome can Lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet.* 1998; 14: 417-422
29. Ji Y, Eichler EE, Schwartz S, Nicholls RD. Structure of chromosomal duplicons and their role in mediating human genomic disorders. *Genome Res.* 2000; 10(5):597-610. Review.
30. Small K, Iber J, Warren ST. Emerin deletions reveals a common X chromosome inversion mediated by inverted repeats. *Nat Genet.* 1997; 16: 96-99.
31. Trask BJ, Massa H, Brand-Arpon V, Chan K, Friedman C, Nguyen OT, Eichler E, Vanden Engh G, Rouquier S, Shizuya H, Giorgi D. Large multi-chromosomal duplications encompass many members of the olfactory receptor gene family in the human genome. *Hum Mol Genet.* 1998; 7:2007-2020.
32. Mombearns P. Odorant receptor genes in humans. *Curr Opin Genet Dev.* 1999; 9:315-320.
33. Giglio S, Broman KW, Matsumoto N, Calvari V, Gimelli G, Neumann T, Ohashi H, Voullaire L, Larizza D, Giorda R, Weber JL, Ledbetter DH, Zuffardi O. Olfactory receptor-gene clusters, genomic-inversion polymorphisms, and common chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet.* 2001;68(4):874-83.
34. Vermeesch JR, Thoelen R, Salden I, Raes M, Matthijs G, Fryns JP. Mosaicism del(8p)/inv dup(8p) in a dysmorphic female infant: a mosaic formed by a meiotic error at the 8p OR gene and an independent terminal deletion event. *J Med Genet.* 2003 Aug;40(8):e93