

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



## SEMINARIO GENÉTICA

# “Síndromes genéticos más frecuentes asociados a Inducción Ventral”

Dr Carlos Smith Gahona

Dra Catherine Díaz Sanhueza

Programa de Especialización Obstetricia y Ginecología

Universidad de Concepción

Fecha de Presentación: 24 de Octubre de 2023

## Hoja De Ruta:

- Embriología SNC
- Proceso Inducción Ventral
- Holoprosencefalia
- Displasia septo óptica
- Ventriculomegalia
- Agenesia Cuerpo Calloso

# Embriología del SNC

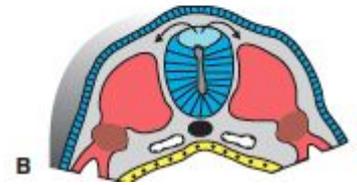
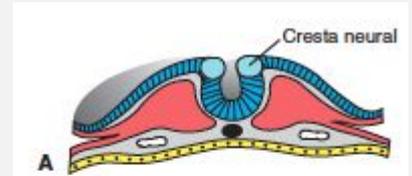


- El desarrollo del SNC es el proceso embriológico más complejo del cuerpo humano.
- Incluye procesos tales como neurogénesis, neurulación, separación de crestas neurales, migración celular, síntesis neurotransmisores, mielinización.
- Esquemáticamente se divide en fases y cualquier insulto en alguna de estas fases se traducirá en la aparición de algún defecto.
- Deriva del ectodermo.

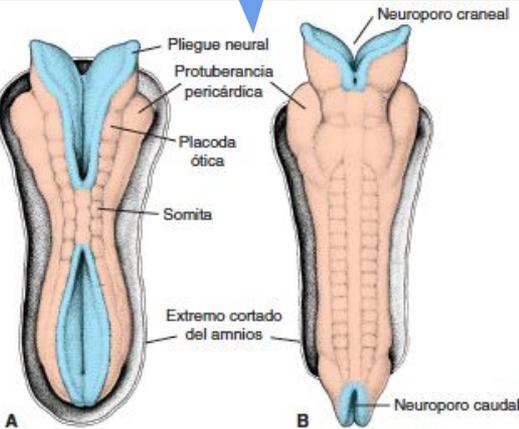
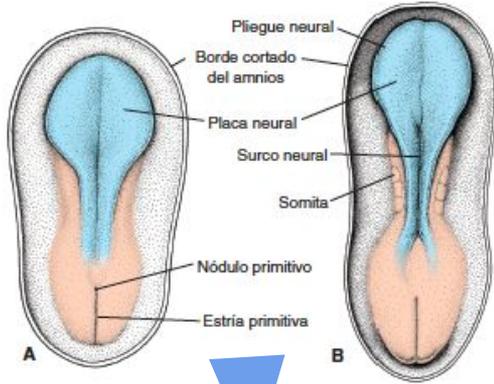
# Embriología del SNC



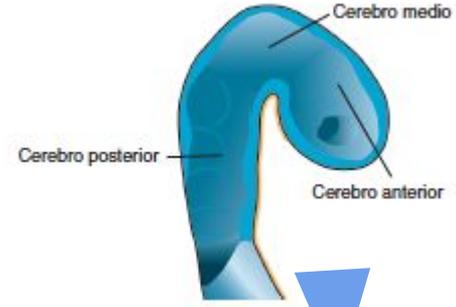
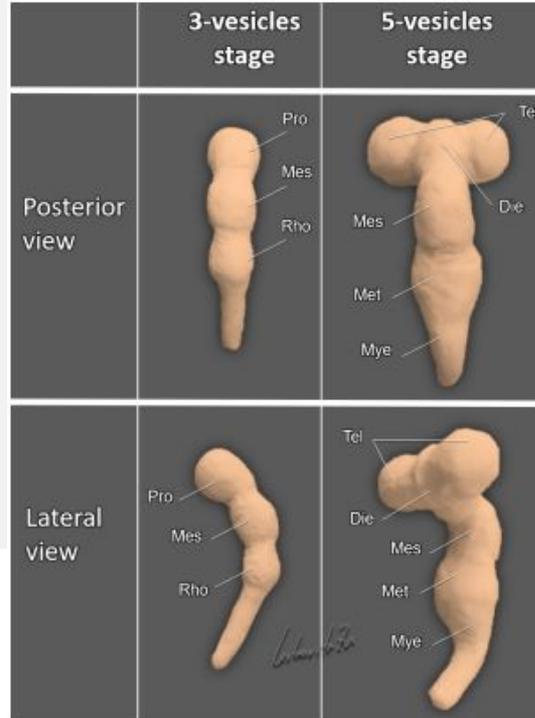
1. Gastrulación → 3<sup>o</sup> semana, embrión pasa de disco bilaminar a trilaminar. (surco neural)
2. Inducción Dorsal: semana 3-4
  - a. Formación de placa neural, tubo neural y cresta neural.
  - b. Neurulación
    - i. Primaria: tubo neural hasta lumbar
    - ii. Secundaria: formación tubo neural caudal y sacro.
3. **Inducción Ventral: semana 5-8**
4. Proliferación neuronal semana 8-18
5. Diferenciación e histogénesis 8-18 semana
6. Migración neuronal semana 12-22
7. Mielinización axonal de 5 meses a 2 años post



# Embriología del SNC



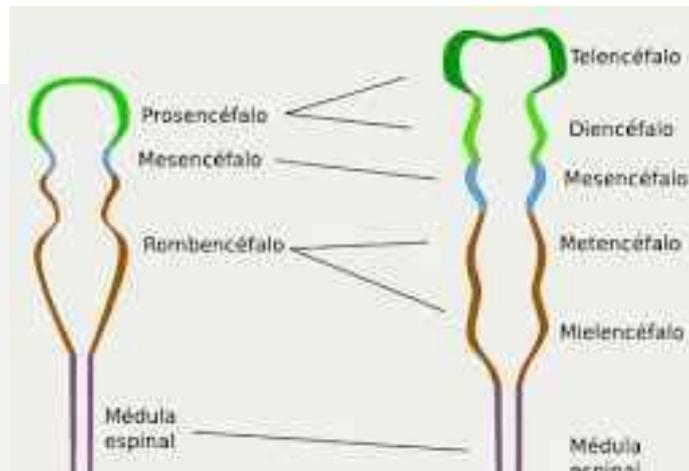
## Cambios SNC



# Proceso de Inducción Ventral



- Ocurre entre semana 5-10.
- Posterior al cierre dorsal del tubo neural, quedan abiertos neuroporos rostral y caudal.
  - Rostral cierra a los 25 días
  - Caudal a los 28 días.
- Durante el cierre de neuroporo rostral se forman 3 vesículas del tubo neural: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo.
- Pliegue cervical (rombencéfalo con médula espinal) y cefálico (mesencéfalo).
- Prosencéfalo: formación, clivaje y formación de línea media.
- Alteraciones en este proceso traducen todas las malformaciones de vesículas primarias y de cara.
- Es el proceso de formación de vesículas primarias, separación de hemisferios, formación de vesículas ópticas, bulbos olfatorios y estructuras faciales.

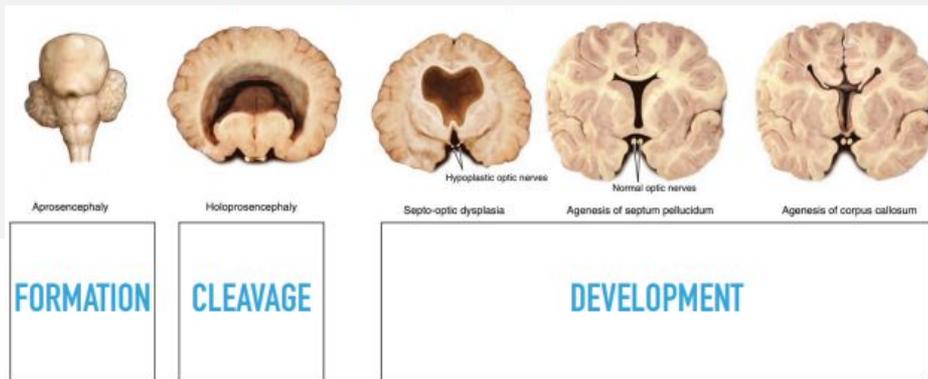


VEŚÍCULAS PRIMARIAS	VEŚÍCULAS SECUNDARIAS	ESTRUCTURAS EN EL ADULTO	
PROSCENCÉFALO	TELENCÉFALO	HEMISFERIOS CEREBRALES	VENTRÍCULOS LATERALES
	DIENCÉFALO	TÁLAMO SUBTÁLAMO HIPOTÁLAMO	TERCER VENTRÍCULO
MESCENCÉFALO	MESECENCÉFALO	PEDÚNCULO CEREBRAL TUBÉRCULOS CUADRIGÉMINOS	ACUEDUCTO DE SILVIO
ROMBOENCÉFALO	METENCÉFALO	PROTUBERANCIA CEREBELO	PORCIÓN SUPERIOR DEL CUARTO VENTRÍCULO
	MIELENCÉFALO	BULBO RAQUÍDEO	PORCIÓN INFERIOR DEL CUARTO

# Genes involucrados en Inducción Ventral



- Proceso de división de hemisferios cerebrales.
- Genes: OTX1, EMX1, EMX2.
- Centros de pliegue neural e istmo romboencefálico existe FGF-8 y FGF-17, representando las moléculas de señalización más importantes.
  - Pliegue neural: BF1: controla división cerebral y de retina.
  - Unión ístmica: EN1 y EN2, GBX2 rostral y PTX2 caudal.
  - Diferenciación rostrocaudal: SHH ventral y BMP4-7 dorsal.



# Clasificación



Table 1. Timetable of human CNS development.

Developmental Process	Gestational Age (Postmenstrual Weeks)	Main Features	Related Anomalies
Dorsal induction	5-7	Formation of the neural tube.	Neural tube defects (anencephaly, cephalocele, spina bifida).
Ventral induction	6-9	Division of the prosencephalon into two separate telencephalic vesicles (future cerebral hemispheres), formation of optic vesicles, olfactory bulbs, and corresponding facial structures.	Holoprosencephaly.
Neuronal/glial proliferation	Beginning at the 10th week, maximal rate at 17-18 weeks, ending at the late 2nd trimester.	Increase in population of CNS cell. The excessive cells undergo apoptosis.	Microcephaly, megalencephaly, hemimegalencephaly.
Neuronal migration	12-20	Movement of neural cells from the subventricular zone towards the outer zones of the developing brain, cortical formation.	Lissencephaly, cobblestone malformation, gray matter heterotopia.
Post-migration neuronal development and cortical organization	From 22 weeks to postnatal period.	Cortical maturation, outgrowth of axons and dendrites from cortical neurons, and synaptogenesis.	Polymicrogyria, cortical dysplasia.

# Clasificación actual: de morfológico a genético



**Table 1 Etiologic Classification of Human Nervous System Malformations as Patterns of Genetic Expression**

**I. Genetic mutations expressed in the primitive streak or node**

**A. Up-regulation of organizer genes**

1. Duplication of neural tube
2. Conjoined twins

**B. Down-regulation of organizer genes**

1. Agenesis of neural tube

**II. Disorders of genetic gradients in the axes of the neural tube**

**A. Vertical axis**

1. Overexpression in the ventrodorsal gradient
  - a. Duplication of spinal central canal
  - b. Duplication of ventral horns of spinal cord
  - c. Diplomyelia (and diastematomyelia?)
  - d. Duplication of neural tube
  - e. Ventralizing induction of somite (segmental amyoplasia)
2. Underexpression in the ventrodorsal gradient
  - a. Fusion of ventral horns of spinal cord
  - b. Sacral (thoracolumbosacral) agenesis
  - c. Arrhinencephaly
  - d. Holoprosencephaly
3. Overexpression in the dorsoventral gradient

**3. Overexpression in the dorsoventral gradient**

- a. Duplication of dorsal horns of spinal cord
- b. Duplication of dorsal brainstem structures

**4. Underexpression in the dorsoventral gradient**

- a. Fusion of dorsal horns of spinal cord
- b. Septo-optic-pituitary dysplasia
- c. Rhombencephalosynapsis

**B. Longitudinal axis**

**1. Disorders in the rostrocaudal gradient**

- a. Holoprosencephaly involving diencephalon and mesencephalon
- b. Anencephaly

**2. Disorders in the caudorostral gradient**

- a. Sacral agenesis

**C. Horizontal axis**

**1. Disorders in the mediolateral gradient**

- a. Holoprosencephaly

**2. Disorders in the lateromedial gradient**

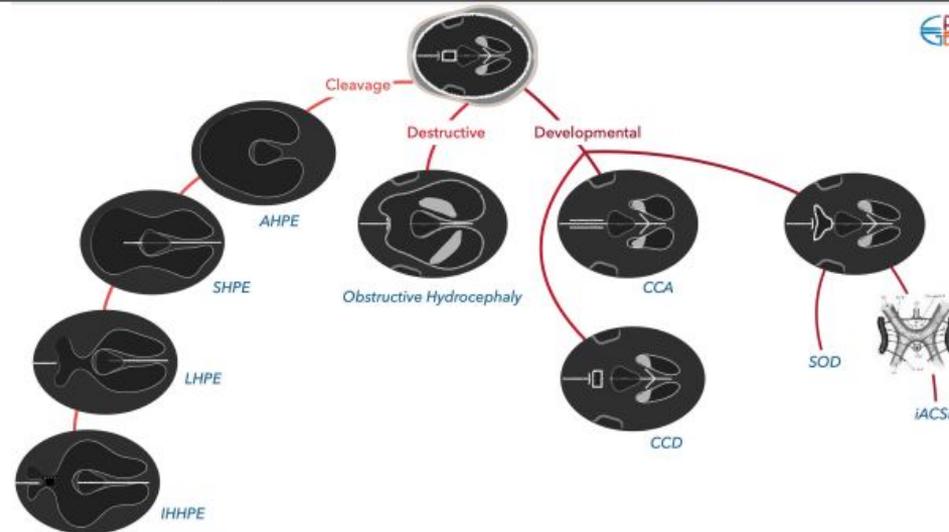
- a. Pontocerebellar hypoplasia
- b. Schizencephaly (*EMX2*)

## CLASIFICACIÓN DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL SNC

ALTERACIÓN	APARICIÓN
<b>INDUCCIÓN DORSAL</b>	4ª semana
Anencefalia	4ª semana
Encefalocele/Iniencefalia	4ª semana
Espina bífida/ Malformación Chiari II	4ª a 7ª semana
Regresión caudal	
<b>INDUCCIÓN VENTRAL</b>	5ª a 6ª semana
Holoprosencefalia	7ª a 10ª semana
Malformación Dandy-Walker	
<b>PROLIFERACIÓN, DIFERENCIACIÓN NEURONAL</b>	2º a 4º mes
Microcefalia	2º a 4º mes
Macrocefalia	2º a 3º mes
Malformaciones vasculares, tumores	
<b>MIGRACIÓN</b>	3º a 5º mes
Agenesia del cuerpo calloso	
<b>LESIONES ADQUIRIDAS</b>	3º a 4º mes
Porencefalia	
Estenosis acueductal	
Inclasificadas	

# Disorders of Ventral Induction/Spectrum of Holoprosencephaly

Sonia Francesca Calloni, MD<sup>a,\*</sup>, Luca Caschera, MD<sup>b</sup>,  
Fabio Maria Triulzi, MD<sup>c</sup>



# 1) Holoprosencefalia (HPE)



- Defecto principal asociado al proceso de inducción ventral.
- Desarrollo prosencéfalo es en tres etapas: formación, clivaje y formación de línea media.
- HPE es un continuo de anomalías estructurales asociadas a prosencéfalo, se produce por alteración en clivaje del prosencéfalo en 2 vesículas telencefálicas entre 6-9 semanas EG. Alteración en clivaje de prosencéfalo.
- Se asocia a efectos de línea media.
- Es el desorden más común del cerebro anterior, ocurre en 1/250 embarazos pero sólo 1/10.000 vive.

# HPE

## Clasificación de DeMyer



### Holoprosencephaly spectrum

Alobar

Semilobar

Lobar

Syntelencephaly



	Alobar	Semilobar	Lobar	Syntelencephaly
Cerebral non-separation	Diffuse	Frontal	Rostroventral frontal	Posterior frontal and parietal
Corpus callosum	Absent	Splenium +	Splenium +, anterior body ±	Splenium +, genu ±
IHF and falx	Absent	Absent ant, present post	Hypoplasia ant, present post	Absent post frontal+parietal
Ventricles	Monocentric	Ant horns absent	Ant horns rudimentary	Ant horns nl or hypoplasia
Thalamus	Often fused	Partial fusion	Usually fully separated	Fused in 30-50%
Basal ganglia	Often fused	Partial fusion	Variable degree of fusion	Separated
Hypothalamus	Fused	Fused very often	Fused often	Separated
Sylvian fissure	Often absent	Wide	Wide	Connect across the midline

# Clasificación Radiológica HPE



**Table 1.** Radiologic classification of holoprosencephaly.

Type	Main Features	References
Alobar	Absent separation of the cerebral hemispheres; Single “monovertricle”; Agenesis of the corpus callosum, absent third ventricle; Fusion of thalami and basal ganglia; Dorsal cyst is frequent; Significant midline facial defects.	[6,14,16,19,20]
Semilobar	Anterior lobes fail to separate; Interhemispheric fissure detected only posteriorly; Small, partially-formed third ventricle is often noted; Dorsal cyst may also be present; Midline craniofacial defects may be present or only subtle facial abnormalities.	[6,16]
Lobar	Only the most rostral-inferior parts of the frontal lobes are fused; Septum pellucidum is usually absent; Posterior half of the corpus callosum is formed; Varying degrees of basal ganglia and thalamic fusion; Midline craniofacial defects often absent or mild.	[6,16,21]
Middle interhemispheric variant (syntelencephaly)	Failure of separation of the posterior frontal and parietal lobes; Variable lack of cleavage of the basal ganglia and thalami; Absence of the body but presence of the genu and splenium of the corpus callosum.	[6,16,17,22]
Septopreoptic (minimal form)	Midline fusion restricted to the septal region or preoptic region of the telencephalon.	[16]
Microform	Only HPE-related subtle craniofacial anomalies; No structural brain defects on imaging.	[16]

# HPE



- El diagnóstico prenatal de HPE se asocia frecuentemente a anomalías cromosómicas y síndromes.
- Etiología: genética y aislada.
- Examen diagnóstico: ecografía, RMI es de elección.
- Aneuploidía: 55% casos (T13,T18 y triploidía)
- Prevalencia de Microarray en HPE sindrómica es 22%
- Síndromes asociados con HPE euploide: Pallister Hall, Smith Lemli Opitz, Rubinstein-Taybi, Velocardiofacial, Meckel, Lambotte, Aicardi.

# Etiología Genética

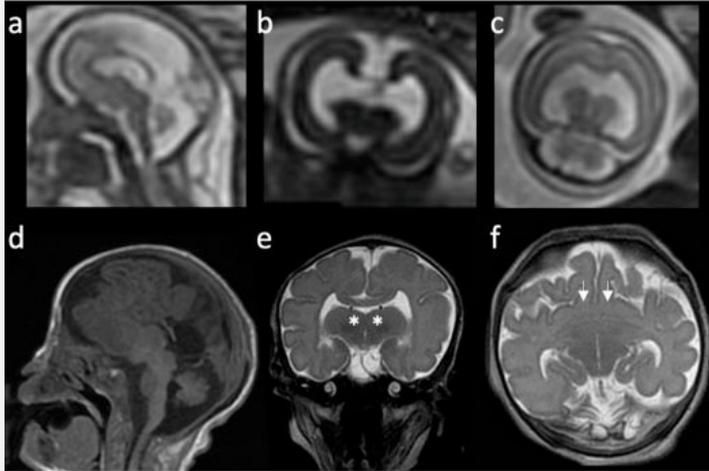


Table 2. Summary of common genetic causes of holoprosencephaly.

Genetic Causes		
Syndromic		
Chromosomal		Non-Syndromic
Aneuploidies	Structural Abnormalities	Monogenic
		<i>CDON</i> -Steinfeld syndrome (AD, MIM#184705)
		<i>FGFR1</i> -Kallmann syndrome 2 (AD, MIM#147950)
		<i>FGFR1</i> -Hartsfield syndrome (AD, MIM#615465)
		<i>CENPF</i> -Stromme syndrome (AR, MIM#243605)
		<i>DHCR7</i> -Smith-Lemli-Optiz syndrome (AR, MIM#270400)
Trisomy 13 (Patau syndrome)	del or dup(13q)	<i>SHH</i> (AD, MIM#142945)
Trisomy 18 (Edwards syndrome)	del(18p)	<i>ZIC2</i> (AD, MIM#609637)
	del(7)(q36)	<i>SIX3</i> (AD, MIM#157170)
	dup(3)(p24-pter)	<i>TGIF1</i> (AD, MIM#142946)
	del(2)(p21)	<i>GLI2</i> (AD, MIM#610829)
	del(21)(q22.3)	<i>FGF8</i> (AD, MIM#612702)
		<i>FGFR1</i> (AD, MIM#147950)
		<i>DISP1</i> (AD, MIM#612530)
		<i>DLL1</i> (AD, MIM#618709)
		<i>CDON</i> (AR, MIM#614226)

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive.

Table 3. Summary of common non-genetic risk factors related to holoprosencephaly

Non-Genetic Risk Factors	References
Maternal diabetes	[41–45]
Alcohol exposure	[44–49]
Retinoic acid	[50]
Food-borne mycotoxins	[50]
Cyclopamine	[50]
Drugs that interfere with cholesterol biosynthesis	[51]

# HPE: causas genéticas



- **Alteraciones cromosómicas** asociadas a HPE:
  - 25-50% de individuos con HPE tienen alteraciones cromosómicas. Estos pueden estar alterados en estructura, número o inespecíficas.
  - Son indistinguibles clínicamente pero las HPE asociadas a alteraciones cromosómicas tienen tendencia a tener peor pronóstico por mayor compromiso de otros órganos.
- Alteraciones numéricas:
  - **Trisomía 13: la mayor causa de HPE:** 40-60% de todos los casos y 75% anomalías cromosómicas. Arrinencefalia 70%.
  - Trisomía 18
  - Triploidía
- Alteraciones estructurales en genes únicos: múltiples regiones, habitualmente autosómico dominante. Tales como regiones en 13q, del(18p), del(7)(q36), dup(3)(p24-pter), del(2)(p21), y del(21)(q22.3)
- Variantes patogénicas con CNV.

# HPE: Síndromes monogénicos



- 18-25% de individuos con HPE tienen variante patogénica en un sólo gen, causando HPE sindrómica y no sindrómica.
- Causas no sindrómicas
  - Al menos 17 genes asociados a HPE no sindromática.
  - SHH, **ZIC2**, **GLI2**, SIX3, FGF8 and FGFR1.
- Herencia: autosómico dominante. Penetrancia incompleta y expresión variable. En variantes familiares la expresión fenotípica es muy variable.

# Síndromes monogénicos



## Síndrome Smith-Lemli-Opitz (SLOS)

- Variante bialélica patogénica del gen DHCR7, déficit de 7-dehidroxicolesterol reductasa, bloqueando síntesis de colesterol. Esto afecta vía de señalización de SHH.
- Retardo en crecimiento, microcefalia, polidactilia, sindactilia de 2-3 falanfe, fisura labiop palatina, HPE.



# Síndrome de Steinfeld



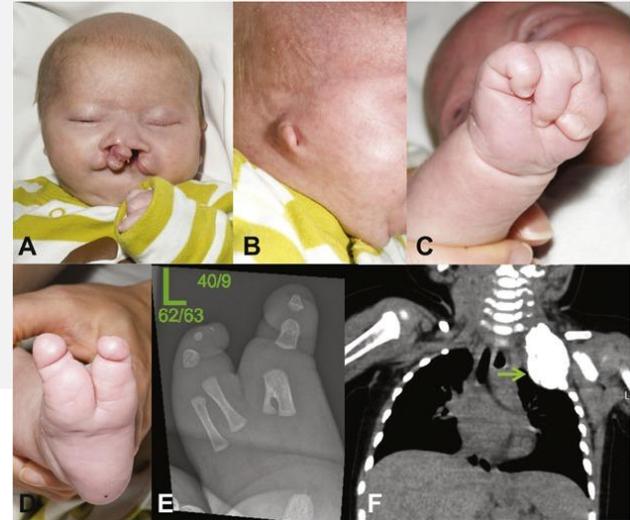
- Autosómico dominante
- HPE asociado con defectos de caderas, Gen CDON.



# Síndromes relacionados a FGFR-1



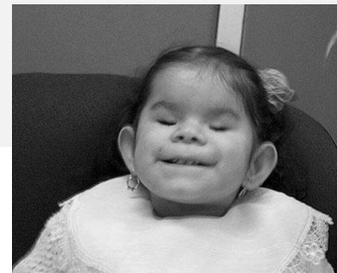
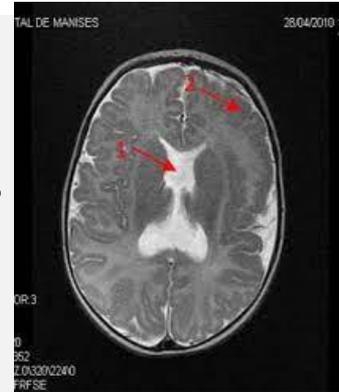
- Mutaciones en gen FGFR-1, síndrome de Kallman y Hartsfield



# 2) Displasia Septo-óptica (SOD)



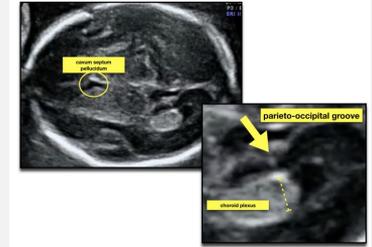
- Enfermedad poco frecuente
- Incidencia 1/10.000 RNV, igual incidencia en sexos.
- **Hallazgos ecográficos:** ausencia CSP, agenesia cuerpo calloso, hipoplasia del quiasma y disfunción hipofisaria. Alteraciones línea media.
- Triada clásica de hipoplasia nervio óptico, defecto línea media y anomalía hipofisaria. ( $\frac{2}{3}$ )
- Generalmente es esporádica.
- Se han asociado alteraciones en genes puntuales cp,p HESX1, OTX2 y SOX2, ubicado en 3p14. <1%.
- En el menor de los casos es autosómico recesivo.
- Mutaciones de genes en contexto de hipogonadismo hipogonadotrófico +/- anosmia.



# 3) Ventriculomegalia



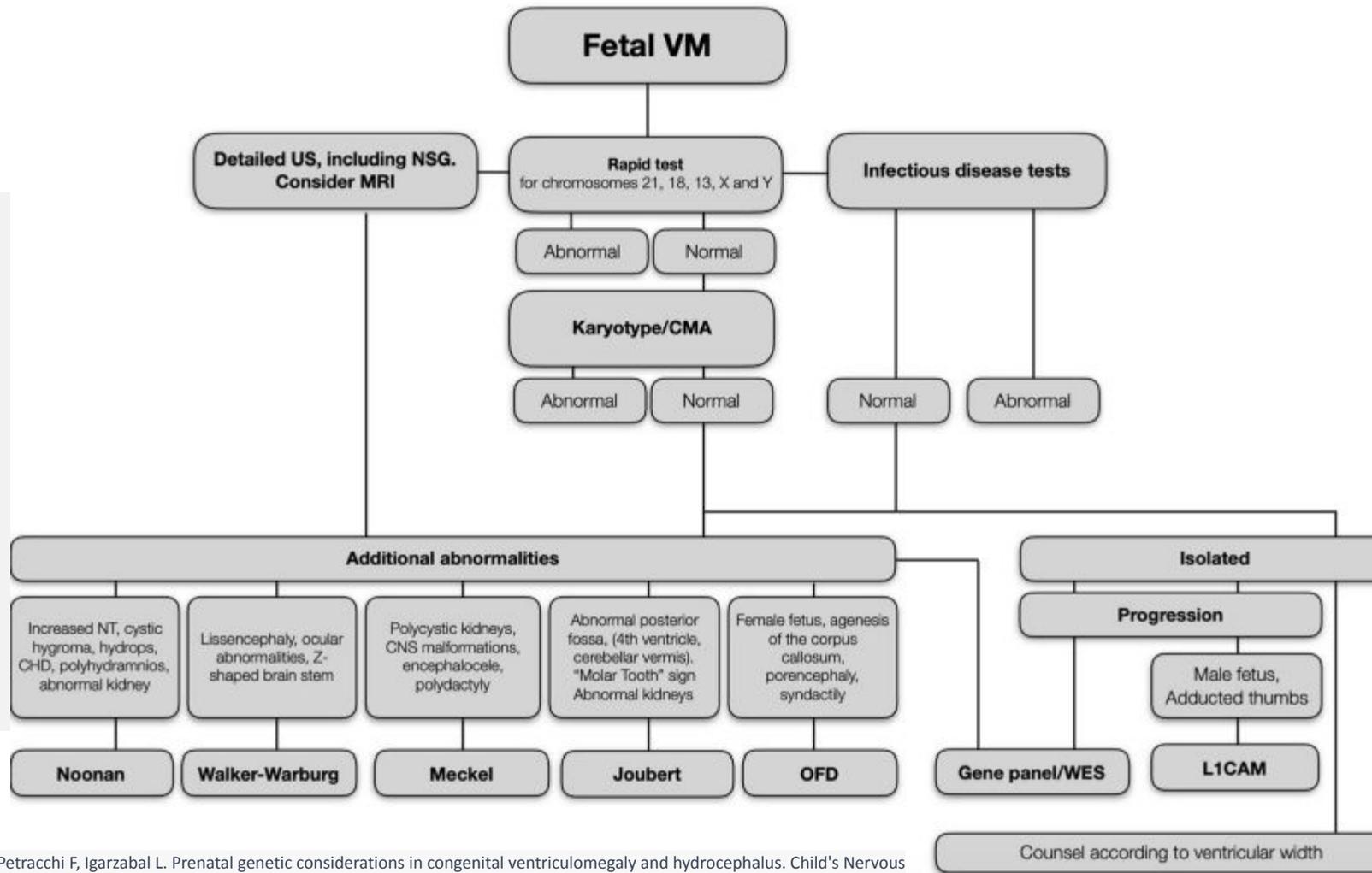
- Aumento de volumen de ventrículo lateral (atrio) sobre 10 mm.
  - Leve: 10-12 mm
  - Moderada 13-15 mm
  - Severa sobre 15 mm.
- Leve a moderada se observa hasta en 1% embarazos
- Puede ser causada por obstrucción de LCR, con daño cerebral secundario.
- 50-60% unilateral.
- Es un signo



## Prenatal genetic considerations in congenital ventriculomegaly and hydrocephalus

Adolfo Etchegaray<sup>1</sup>  · Sofia Juarez-Peñalva<sup>1</sup> · Florencia Petracchi<sup>2</sup> · |

- Impaired CSF circulation
- Obstructive
  - Aqueductal stenosis
  - Congenital stenosis of Monro foramen
  - Neural tube defects (open spinal dysraphisms and encephalocele)
  - Dandy-Walker malformation
  - Tumors and arachnoid cysts
  - Intracranial hemorrhage
- Infections
- Non-obstructive
- Choroid plexus papilloma
- Primary brain malformations
  - Prosencelepathies: holoprosencephaly
  - Commisuroopathies: anomalies of the corpus callosum
  - Cortical development malformations: lissencephaly, schizencephaly, megalencephaly
- Destructive processes
  - Vascular insults
  - Infections
  - Porencephaly
- Genetic syndromes
  - Chromosomal abnormalities
  - Copy number variants
  - Single gene disorders



# 3a-. Síndrome de Walker Warburg



Distrofia muscular congénita severa:  
malformación ocular, alteración de migración  
neuronal, hidrocefalia

## Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
9q34.13	Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 1	236670	AR	3	POMT1	607423

# Otras causas asociadas a VM



- Ciliopatías
- Rasopatías
- L1CAM
- Desórdenes Lisosomales

## 3f) Aneuploidías

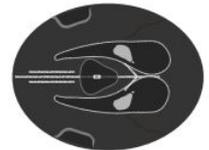
- 2-15% cariotipo anormal, dependiendo estudio y asociación con otros signos.
- T 21, T 18, T13.
- CNVs:
  - 5-10%, cariotipo normal.

# 4) Agenesia de Cuerpo Calloso



- El Cuerpo Calloso (CC) es la comisura más grande e importante del cerebro. Su desarrollo continúa en período postnatal.
- Propenso a alteraciones genéticas y síndrome de alcohol fetal.
  - Mayor causa de Agenesia Cuerpo Calloso (ACC) son mutaciones puntuales relacionadas a axonopatías, desarrollo ciliar, adhesión celular, proliferación, diferenciación y migración neuronal.
- Incidencia 1 /4000-5000, prevalencia 0,2-0,7%, aumenta en pacientes con desarrollo neurológico disminuído. Ligeramente mayor sexo masculino.
- Causa genética: 30-45%, 10% correspondiendo a cromosomopatías y 20-35% mutaciones puntuales.
- Su afectación depende del grado de agenesia de CC: disgenesia, hipoplasia, agenesia.
- Embriología: 12 semanas

## Corpus callosum agenesis



*Axial*

Absent cavum septi pellucidi

Feuille sign

Colpocephaly

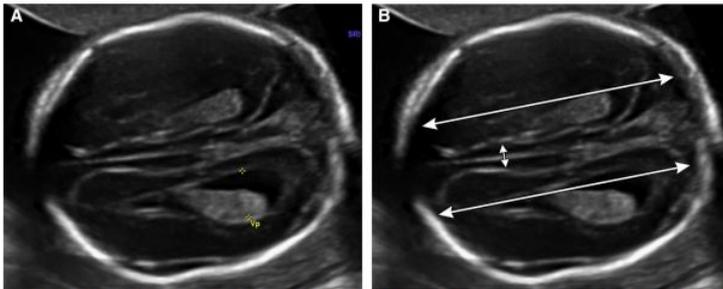
Teardrop shaped lateral ventricles

Interhemispheric cyst

# Agenesia de Cuerpo Calloso

- Ausencia CSP, forma y tamaño de ventrículos.
- Colpocefalia. En agenesia parcial, CSP menor 1,5 cm en plano axial.
- Etiología heterogénea

**FIGURE 1**  
Agnesis of the corpus callosum, axial plane



**A**, Absence of the cavum septi pellucidum and an uninterrupted midline separating the frontal lobes. **B**, Same image as image **A** with labels highlighting the widened interhemispheric space (*small arrows*). The posterior horns of the lateral ventricles are disproportionately dilated relative to the anterior horns, resulting in a "teardrop" configuration (colpocephaly). In addition, note that the ventricles are parallel to each other and to the midline (*long arrow*).  
SMFM. SMFM Anomalies Consult Series #3. *Am J Obstet Gynecol* 2020.

**FIGURE 2**  
Partial agnesis of the corpus callosum, axial plane



Note the dysmorphic, short, and wide cavum septi pellucidum.  
SMFM. SMFM Anomalies Consult Series #3. *Am J Obstet Gynecol* 2020.

# Agenesia de Cuerpo Calloso-Etiología



- **Anomalías cromosómicas 17%: T13,T18 y mosaico T8.**
  - Aislada Completa 4,8%
  - Aislada Parcial 7,5%
- CNVs 5,7% en caso de array normal.
- Más de 200 síndromes genéticos involucrados
- **Infecioso: CMV, Zika, Rubeóla.**
- Diagnóstico: AMCT, cariotipo + FISH, microarray o exoma.
- Estudio con ecocardiograma, neurosonografía y MRI.

## Genetic heterogeneity in corpus callosum agenesis

Monica-Cristina Pânzaru<sup>1†</sup>, Setalia Popa<sup>1\*†</sup>, Ancuta Lupu<sup>2†</sup>,  
Cristina Gavrilovici<sup>2†</sup>, Vasile Valeriu Lupu<sup>2\*</sup> and  
Eusebiu Vlad Gorduza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania, <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Region	Type	OMIM	Candidate gene
1p36	del	600997	<i>EPHB2</i>
		164780	<i>SKI</i>
		137163	<i>GABRD</i>
		176982	<i>PRKCZ</i> <i>TMEM52</i> <i>CFAP74</i>
2q14	del	601428	<i>RNU4ATAC</i>
		165230	<i>GLI2</i>
		610519	<i>CNTNAP5</i>
2q31-33	del	608148	<i>SATB2</i>
		602188	<i>EPHA4</i>
		123810	<i>CREB1</i>
		600470	<i>ZIC1</i>
3q24	del	134934	<i>FGFR3</i>
		602618	<i>CTBP1</i>
		616918	<i>PIGG</i>
4p16.3	del	601893	<i>RIO</i>
		601090	<i>FOXC1</i>
5p13-p15	dup	603250	<i>FOXF2</i>
		612788	<i>FOXQ1</i>
		615101	<i>TUBB2A</i>
		612850	<i>TUBB2B</i>
6p25	dup	607001	<i>EHMT1</i>
		116930	<i>NCAM1</i>
9q34.3	del	608774	<i>ANKK1</i>
		604354	<i>NUFIP1</i>
		603850	<i>PCDH8</i>
11q 25	dup	611760	<i>PCDH17</i>
		603073	<i>ZIC2</i>
		617896	<i>ZIC5</i>
13q14	del	120130	<i>COL4A1</i>
		120090	<i>COL4A2</i>
		605477	<i>ARHGEF7</i>
		602148	<i>SOX1</i>
14q11-q22	del	605868	<i>ATP11A</i>
		164874	<i>FOXG1</i>
		118485	<i>CYP11A1</i>
15q24	del	607961	<i>SEMA7A</i>
		609585	<i>CPLX3</i>
		612457	<i>ARID3B</i>
		610745	<i>STRA6</i>
		607776	<i>SDNA</i>
		603464	<i>CDK10</i>
16q24.3	del	611192	<i>ANKRD11</i>
		605066	<i>YWHAE</i>
17p13.3	del	601545	<i>PAFAH1B1</i>
		603527	<i>DPH1</i>
		120470	<i>DCC</i>
18q21.2	del	600855	<i>DYRK1A</i>
		104760	<i>APP</i>
21q22.1-q22.3	del/dup	116790	<i>COMT</i>
22q11.2	del/dup		

Disease	Gene	Location	Phenotype	OMIM
<b>Autosomal dominant</b>				
Mowat Wilson	<i>ZEB2</i>	2q22.3	Facial dysmorphism (widely spaced eyes, broad eyebrows with a medial flare, low-hanging columella, prominent or pointed chin, open-mouth expression, uplifted earlobes with a central depression), intellectual disability, epilepsy, Hirschsprung disease, genitourinary anomalies, congenital heart defects, and eye anomalies	235730
Primrose syndrome	<i>ZBTB20</i>	3q13.31	Macrocephaly, intellectual disability, enlarged and calcified external ears, facial dysmorphism (high anterior hairline, sparse eyebrows, deeply set eyes, down slanting palpebral fissures, ptosis, high palate, broad jaw), distal muscle wasting and altered glucose metabolism	259050
Sotos syndrome	<i>NSD1</i>	5q35.3	Overgrowth, advanced bone age, learning disability, facial dysmorphism (long narrow face, prominent forehead, frontotemporal hair, malar flushing, pointed chin)	117550
Greig cephalopolysyndactyly	<i>GLI3</i>	7p14.1	Macrocephaly, frontal bossing, hypertelorism, pre- or post-axial polydactyly and cutaneous syndactyly	175700
Apert syndrome	<i>FGFR2</i>	10q26.13	Multisuture craniosynostosis, midface retrusion, syndactyly of the hands and feet	101200
Baraitser-Winter syndrome	<i>ACTB</i> <i>ACTG1</i>	7p22.1 17q25.3	Facial dysmorphism (ridged metopic suture, arched eyebrows, hypertelorism, ptosis, broad bulbous nose), ocular coloboma, pachygyria and/or band heterotopias, progressive joint stiffening, intellectual disability, epilepsy	243310 102560
Rubinstein-Taybi	<i>CREBBP</i> <i>EP300</i>	16p13.3 22q13.2	Intellectual disability, broad thumbs and halluces, facial dysmorphism (highly arched eyebrows, long eyelashes, down slanting palpebral fissures, beaked nose, low hanging columella, high palate, grimacing smile, and talon cusps)	180849 613684
Coffin-Siris	<i>ARID1A</i> <i>ARID1B</i> <i>ARID2</i> <i>DPE2</i> <i>SMARCC2</i> <i>SMARCE1</i> <i>SMARCA4</i> <i>SMARCB1</i> <i>SOX4</i> <i>SOX11</i>	1p36.11 6q25.3 12q12 11q13.1 12q13.2 17q21.2 19p13.2 22q11.23 6p22.3 2p25.2	Intellectual disability of varying degree, fifth-digit nail/distal phalanx hypoplasia/aplasia, hypertrichosis, sparse scalp hair, hypotonia, facial dysmorphism (a wide mouth with thick, everted upper and lower lips, broad nasal bridge with broad nasal tip, thick eyebrows, and long eyelashes)	614607 135900 617808 618027 618362 616938 614609 614608 618506 615866
<b>Autosomal recessive</b>				
Chadley-McCullough syndrome	<i>GPSM2</i>	1p13.3	Early-onset, severe, bilateral sensorineural deafness, brain anomalies (cerebellar dysplasia, hydrocephalus, arachnoid cyst)	604213
Fumarate deficiency	<i>FH</i>	1q42.1	Early-onset hypotonia, severe psychomotor retardation, brain abnormalities (cerebral atrophy, ventriculomegaly), seizures, feeding difficulties, increased excretion of fumaric acid in urine	606812
Donnai-Barrow	<i>LRP2</i>	2q31.1	Ocular anomalies (high myopia, retinal detachment, progressive vision loss), sensorineural hearing loss, proteruria, facial dysmorphism (large anterior fontanelle, hypertelorism, enlarged globes, down slanting palpebral fissures, depressed nasal bridge, short nose), intellectual disability, congenital diaphragmatic hernia/omphalocele	222448
Smith-Lemli-Opitz syndrome	<i>DHCR7</i>	11q13.4	Prenatal and postnatal growth retardation, microcephaly, intellectual disability, cleft palate, cardiac defects, genital anomalies in males, postaxial polydactyly, syndactyly of the 2nd and 3rd toes, facial dysmorphism (narrow forehead, ptosis, epicanthus, a broad nasal bridge, short nasal root, anteverted nares, micrognathia), elevated serum concentration of 7-dehydrocholesterol	270400
Tentamy syndrome	<i>C12orf57</i>	12p13.31	Ocular coloboma, seizures, brain abnormalities (CC and thalamus)	615140
Vici syndrome	<i>EPG5</i>	18q12.3-q21.1	Oculocutaneous hypopigmentation, cataracts, progressive cardiomyopathy, variable immunodeficiency, intellectual disability, failure to thrive, myopathy	242840
Fryns syndrome	<i>PIGN</i>	18q21.33	Diaphragmatic defect, facial dysmorphism, distal digital hypoplasia, pulmonary hypoplasia, and associated anomalies (polyhydramnios, cloudy cornea/microphthalmia, orofacial clefting, renal dysplasia/renal cortical cysts, and/or malformations involving the brain, cardiovascular system, gastrointestinal system, and/or genitalia)	606097
Microcephaly,	<i>RTTN</i>	18q22.2	Microcephaly, intellectual disability, brain malformations (pachygyria, polymicrogyria, midline defects),	610436



**Autosomal recessive**

Joubert	<i>AHI1</i>	6q23.3	Molar tooth sign, intellectual disability, hypotonia, breathing abnormalities, ataxia, retinal dystrophy, ocular colobomas, renal disease	608629	
	<i>CPLANE1</i>	5p13.2		614615	
	<i>CC2D2A</i>	4p15.32		612285	
	<i>CEP290</i>	12q21.32		610188	
	<i>CSPP1</i>	8q13.1-q13.2		615636	
	<i>INPP5E</i>	9q34.3		213300	
	<i>KIAA0586</i>	14q23.1		616490	
	<i>MKS1</i>	17q22		617121	
	<i>NPHP1</i>	2q13		609583	
	<i>RPGRIP1L</i>	16q12.2		611560	
	<i>TCTN2</i>	12q24.31		616654	
	<i>TMEM67</i>	8q22.1		610688	
	<i>TMEM216</i>	11q13.1		608091	
	Meckel	<i>TMEM216</i>	11q12.2	Brain malformation (occipital encephalocele, hydrocephalus, anencephaly, holoprosencephaly, Dandy-Walker malformation), cystic renal disease, postaxial polydactyly, hepatic abnormalities, liver fibrosis	613277
		<i>TMEM67</i>	8q22.1		609884
		<i>CEP290</i>	12q21.32		610142
<i>RPGRIP1L</i>		16q12.2		610937	
<i>CC2D2A</i>		4p15.32		612013	
<i>NPHP3</i>		3q22.1		608002	
<i>TCTN2</i>		12q24.31		613846	
<i>B9D1</i>		17p11.2		614144	
<i>B9D2</i>		19q13.2		611951	
<i>TMEM231</i>		16q23.1		614949	
<i>KIF14</i>		1q32.1		611279	
<i>TMEM107</i>		17p13.1		616183	
<i>TXNDC15</i>		5q31.1		617778	
Hydrolethalus	<i>HYLS1</i>	11q24.2	Central nervous system malformation (hydrocephalus, keyhole-shaped foramen magnum, agenesis of midline structures)	610693	
	<i>KIF7</i>	15q26.12	preaxial polydactyly in the hands and feet, hallux duplex, heart defects, respiratory tract abnormalities	611254	

**X-linked**

Craniofrontonasal dysplasia	<i>EFNB1</i>	Xq13.1	Craniofacial asymmetry, coronal craniosynostosis, frontal bossing, hypertelorism, depressed nasal bridge, bifid nasal tip, frizzy and curly hair, longitudinally ridged fingernails	304110
Li syndrome	<i>LICAM</i>	Xq28	Hydrocephalus of varying degrees of severity, intellectual disability, spastic paraplegia, adducted thumbs	307000 303350 304100
Opitz-Kaveggia syndrome (FG1 syndrome)	<i>MED12</i>	Xq13.1	Intellectual disability, hypotonia, constipation, feeding problems, characteristic behavior (affable, eager to please), broad thumbs and halluces, facial dysmorphism (relative macrocephaly, prominent forehead with frontal hair up sweep, hypertelorism, down slanting palpebral fissures, and open mouth)	305450
Lujan-Fryns syndrome	<i>MED12</i>	Xq13.1	Intellectual disability, hypotonia, tall stature, marfanoid habitus, hyper-extensible fingers and toes, hypernasal speech, facial dysmorphism (long narrow face, high and narrow nasal bridge, short philtrum, highly arched palate)	309520

**Unknown causative gene/mode of inheritance**

Toriello-Carrey syndrome	<i>unknown</i>		Intellectual disability, Pierre Robin anomaly, facial dysmorphism (telecanthus, short palpebral fissures, small nose with anteverted nares, abnormally shaped ears), heart defects, distal limb defects, urogenital anomalies, postnatal growth delay	217980
--------------------------	----------------	--	---	--------



with ACC.

## No: Evaluations

- 1 MRI
- 2 Thorough physical examination
- 3 Neurological evaluation
- 4 Ophthalmic examination
- 5 Neuropsychological evaluation
- 6 Ultrasound of the urogenital tract
- 7 Cardiac evaluation
- 8 Gastrointestinal evaluation
- 9 Hearing evaluation
- 10 Genetic testing
- 11 Specific investigations: metabolic (if a metabolic disorder is suspected), congenital infections

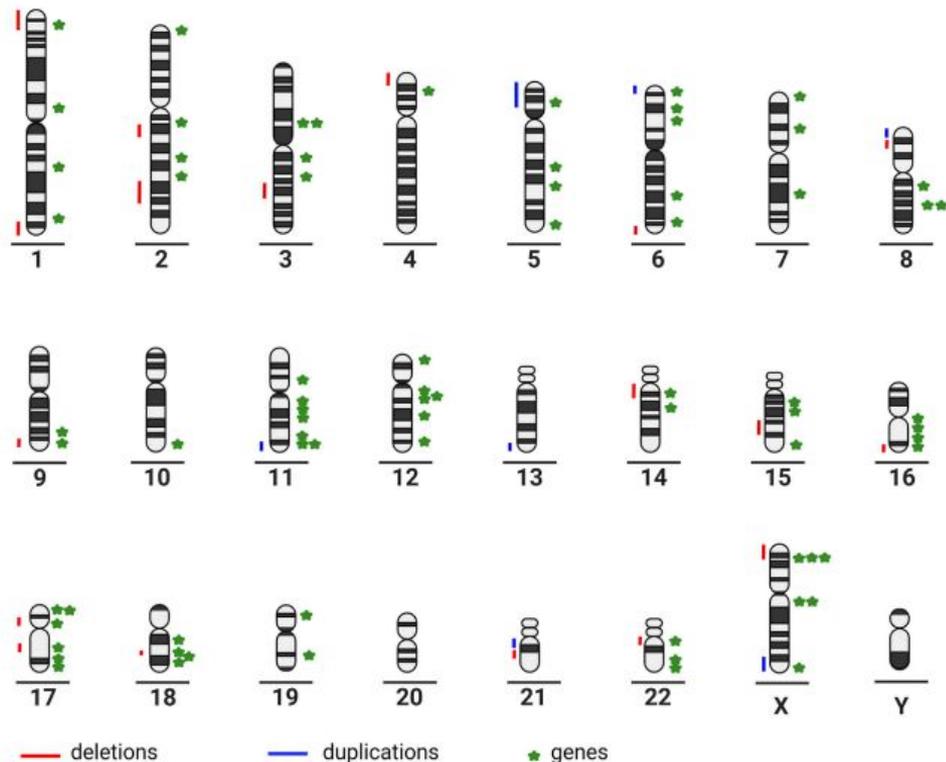


FIGURE 1

Chromosome ideograms illustrating genetic heterogeneity: partial chromosomal anomalies are represented on the left-hand side of the ideogram; genes associated with ACC are represented on the right-hand side of the ideogram (created in BioRender—publication license May-30-2022); (Chromosome 1: *ARID1A*, *GPSM2*, *KIF14*, *FH*. Chromosome 2: *SOX11*, *NPHP1*, *ZEB2*, *LRP2*. Chromosome 3: *HESX1*, *PDHB*, *ZBTB20*, *NPHP3*. Chromosome 4: *CC2D2A*. Chromosome 5: *CPLANE1*, *ALDH7A1*, *TXNDC15*, *NSD1*. Chromosome 6: *TUBB2B*, *SOX4*, *TUBB*, *AHIL*, *ARID1B*. Chromosome 7: *ACTB*, *GLI3*, *DLG*. Chromosome 8: *CSPP1*, *TMEM67*, *PDP1*. Chromosome 9: *CDK5RAP2*, *INPP5E*. Chromosome 10: *FGFR2*. Chromosome 11: *PDHX*, *DPF2*, *TMEM216*, *DHCR7*, *DLAT*, *HYLS1*, *ROB O 3*. Chromosome 12: *C12orf57*, *ARID2*, *TUBA1A*, *SMARCC2*, *CEP290*, *CTTN2*. Chromosome 14: *FOXG1*, *KIAA0586*. Chromosome 15: *SLC12A6*, *RAD51*, *KIF7*. Chromosome 16: *CREBBP*, *RPGRIIP1L*, *TMEM231*, *TUBB3*. Chromosome 17: *TMEM107*, *NTN1*, *B9D1*, *SMARCE1*, *MKS1*, *ACTG1*. Chromosome 18: *EPGS*, *DCC*, *PIGN*, *RTTN*. Chromosome 19: *SMARCA4*, *B9D2*.

# Agenesia de Cuerpo Calloso-etiotología genética



- Genes relacionados a ACC aislada
  - Variantes recesivas de CDK5RAP2 (9q33.2)
  - Gen DCC Netrin-1 (18q21.2) que codifica para proteínas comisurales transmembrana.

# Agenesia de Cuerpo Calloso-etiolología genética



- Genes relacionados a ciliopatías
  - CDK10 (16q24.3)
  - Kif7 (15q26.1) y C5orf42 (5p13.2) en Síndrome Acrocallosal. Se relacionan con síndrome de Joubert
    - fosa interpeduncular deprimida, hipoplasia de vermis.



# Síndrome Microdelección 1q43q44



- Infrecuente (incidencia menos de 1/100.000)
- Deleciones de regiones subteloméricas del brazo largo del cromosoma 1.
- Clínica: microcefalia, anomalías del cuerpo calloso, dismorfia facial (hipertelorismo, labio superior delgado) , discapacidad intelectual y convulsiones.
- Tres genes identificados: AKT3, ZBTB18 y HNRNPU. Penetrancia incompleta.



# Síndrome de Vici



- Mutación gen EPG518q12.3-q21.1
- Enfermedad rara.
- Discapacidad intelectual
- Autosómico recesivo



Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
18q12.3-q21.1	Vici syndrome	242840	AR	3	EPG5	615068

# Wolf Hirschhorn



- Alteraciones de crecimiento pre y postnatal, alteraciones craneofaciales.
- Clínica: microcefalia, facie griego
- Incidencia 1/20.000 a 1/50000, femenino 2:1
- Esporádico, alteración deleción 4p16.3
- Diagnóstico:



# Síndrome Acrocallosal



- Ciliopatías.
- Clínica: ACC, polidactilia postaxial y preaxial, discapacidad intelectual, dismorfia facial.
- Mutaciones: gen KIF7 (15q26.1), cascada de SHH. KIF7 codifica para proteínas motoras en la base del cilio.



# Mowat Wilson

- Gen ZEB2, 2q22.3.
- Autosómico dominante
- Clínica: hipertelorismo, punta nasal redonda, discapacidad intelectual, convulsiones, ventriculomegalia.



# Síndrome de Crouzon con Acantosis Nigricans



- Mutación puntual en gen FGFR3 (4p16.3)
- Clínica: craneosinostosis y dismorfia facial, hipertelorismo, retrognatia, exoftalmo, hipopigmentación y acantosis nigricans.



# Nuevas asociaciones



- Síndrome de Coffin-Siris
- Síndrome de Andermann
- Síndrome de Aicardi (ligado al X)
  - ACC, laguna coriorretinal y espasmo infantil. Afecta generalmente mujeres

- Pronóstico depende del grado de desarrollo neurológico.
- Estudio con Cariotipo + FISH es básico. hasta 7.5%
- Microarray 15-20%
- Exoma

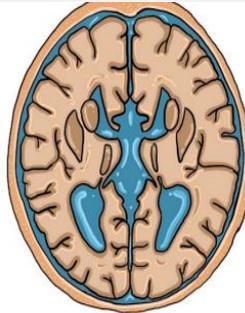


Figure 2. The 'racing car sign' created by enlarged ventricles.

White matter tracts, also known as longitudinal callosal fascicles, are white

### Developmental midline disorders

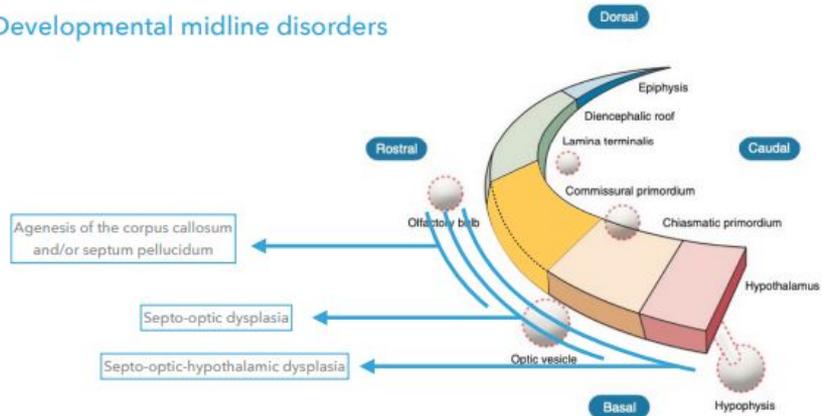


Table 2. Comparison of recently discovered genes and syndromes linked to ACC and previously known syndromes resulting in ACC.

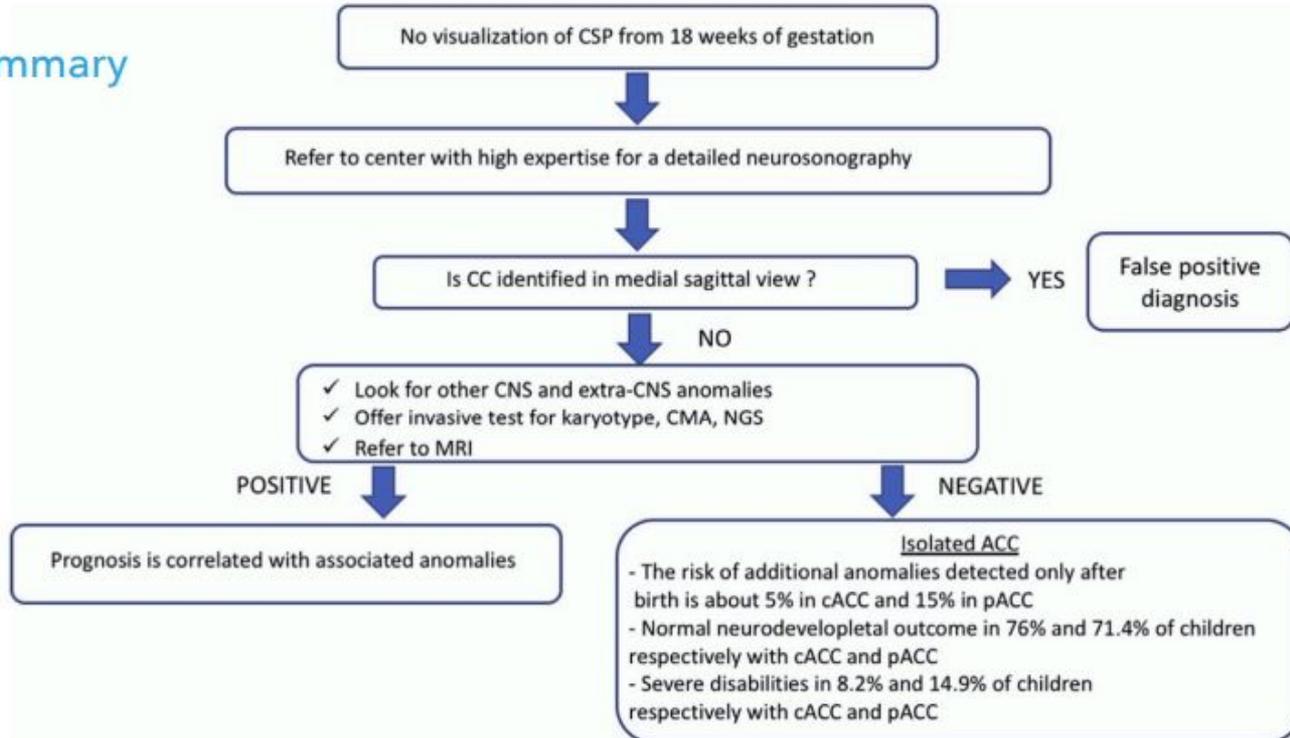
Genes and Syndromes Recently Linked to ACC			
Name	First Detection (Years)	Connection with ACC (Years)	
<i>CDK5RAP2</i>	1993 <sup>a</sup>	2016 [10]	
<i>DCC</i> (MRMV1)	1988 <sup>a</sup> (2010) <sup>a</sup>	2017 [16] (2017) [16]	
<i>EphB1</i>	1995 <sup>a</sup>	2018 [20]	
<i>EphB2</i>	1991 <sup>a</sup>	2018 [20]	
<i>Lix2</i>	1993 <sup>a</sup>	2015 [22]	
<i>Rtn4r</i>	2001 <sup>a</sup>	2017 [23]	
<i>Rtn4rl2</i>	2003 <sup>a</sup>	2017 [23]	
<i>Rtn4rl1</i>	2003 <sup>a</sup>	2017 [23]	
<i>CDK10</i>	1994 <sup>a</sup>	2018 [24]	
<i>Kif7</i> (ACLS)	2004 <sup>a</sup> (1980) <sup>a</sup>	2011 <sup>a</sup>	
<i>C5orf42</i> (ACLS)	2012 <sup>a</sup> (1980) <sup>a</sup>	2018 [26]	
<i>PIBF1</i> (JBTS33)	2002 <sup>a</sup> (2015) [27]	2015 [27] (2015) [27]	
(1q43q44 microdeletion syndrome)	(1985) <sup>a</sup>	(2001) <sup>a</sup>	
<i>AKT3</i>	1999 <sup>a</sup>	2007 <sup>a</sup>	
<i>ZBTB18</i>	1997 <sup>a</sup>	2014 <sup>a</sup>	
<i>HNRNP1U</i>	1992 <sup>a</sup>	2017 [30]	
<i>EPG5</i> (VICIS)	2000 <sup>a</sup> (1999) <sup>a</sup>	2013 <sup>a</sup> (1999) <sup>a</sup>	
<i>FGFR3</i> (CAN)	1991 <sup>a</sup> (1992) <sup>a</sup>	2008 <sup>a</sup> (2016) [33]	
<i>SMARCB1</i> (CSS3)	1998 <sup>a</sup> (2012) <sup>a</sup>	2013 <sup>a</sup> (2013) <sup>a</sup>	
<i>EARS2</i> (COXPD12)	1999 <sup>a</sup> (2012) <sup>a</sup>	2013 <sup>a</sup> (2013) <sup>a</sup>	
<i>NADK2</i> (DECRD)	2012 <sup>a</sup> (1990) <sup>a</sup>	2016 [43] (2016) [43]	
Syndromes previously associated with ACC			
Name	First discovery	First ACC connection found	Recent discovery
<i>ZEB2</i> (MOWS)	1998 <sup>a</sup> (2002) <sup>a</sup>	2001 <sup>a</sup> (2002) <sup>a</sup>	2017 (2017) [32]
<i>ACTG1</i> (BRWS2)	1987 <sup>a</sup> (1998) <sup>a</sup>	2012 <sup>a</sup> (2012) <sup>a</sup>	2019 (2019) [34]
<i>SLC12A6</i> (ACCPN)	1999 <sup>a</sup> (1972) <sup>a</sup>	2002 <sup>a</sup> (1977) <sup>a</sup>	2016 (2016) [35]
<i>TEAD1</i> (AIC)	1991 <sup>a</sup> (1969) <sup>a</sup>	NS (1994) <sup>a</sup>	2017 (2017) [39]
<i>ALDH7A1</i> (EPD)	1994 <sup>a</sup> (1954) <sup>a</sup>	NS (NS)	2017 (2017) [46]

Note: <sup>a</sup> Data collected using the OMIM database. Information can be found using the MIM code for each gene/phenotype placed above in appropriate subsections of the paper. Abbreviations: ACC, agenesis of the corpus callosum; ACCPN, ACLS, acrocallosal syndrome; Andermann syndrome; AIC, Aicardi syndrome; BRWS2, Baraitser-Winter syndrome 2; CAN, Crouzon syndrome with acanthosis nigricans; COXPD12, combined oxidative phosphorylation deficiency 12; CSS3, Coffin-Siris syndrome; DECRD, 2,4-dienoyl-CoA reductase deficiency; EPD, pyridoxine-dependent epilepsy; JBTS33, Joubert syndrome; MOWS, Mowat-Wilson syndrome; MRM 1, mirror movements 1; NS, Not specified; VICIS, Vici syndrome.

# Resumen

## PROSENCEPHALIC MIDLINE DEVELOPMENTAL DISORDERS

### Summary



# Conclusiones



- El desarrollo embriológico del SNC es un proceso complejo y sujeto a alteraciones.
- La inducción ventral comprende principalmente el proceso de diferenciación del prosencéfalo.
- Holoprosencefalia es el defecto principal asociado a inducción ventral.
- Existen múltiples genes involucrados en alteraciones de este proceso embriológico.

# Bibliografía



Pânzaru M-C, Popa S, Lupu A, Gavrilovici C, Lupu VV, Gorduza EV. Genetic heterogeneity in corpus callosum agenesis. *Front Genet.* 2022;13:958570. doi:10.3389/fgene.2022.958570.

Malta M, AlMutiri R, Martin CS, Srour M. Holoprosencephaly: Review of embryology, clinical phenotypes, etiology and management. *Children (Basel) [Internet].* 2023;10(4):647. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/children10040647>

Etchegaray A, Juarez-Peñalva S, Petracchi F, Igarzabal L. Prenatal genetic considerations in congenital ventriculomegaly and hydrocephalus. *Child's Nervous System.* 2020. doi:10.1007/s00381-020-04526-5

Alluhaybi AA, Altuhaini K, Ahmad M. Fetal ventriculomegaly: A review of literature. *Cureus [Internet].* 2022; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.22352>

Moreno MG, Hernández González N, Manuel V, Isabel M, Gil Rivas T. Revisión del síndrome de microdeleción 1q43q44 a raíz de un caso [Internet]. *Saludcastillayleon.es.* [citado el 23 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/CAZamora/es/publicaciones/revista-nuevo-hospital-2022/nuevo-hospital-2022-octubre-xviii-3/gutierrez-moreno-m-hernandez-gonzalez-n-marugan-isabel-vm-g.ficheros/2308245-NUEVO%20HOSPITAL%2C2022%20octubre%3BXVIII%20%283%29%2045-9.pdf>

Byrne S, Dionisi-Vici C, Smith L, Gautel M, Jungbluth H. Vici syndrome: a review. *Orphanet J Rare Dis [Internet].* 2016;11(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-016-0399-x>

Hofman J, Hutny M, Sztuba K, Paprocka J. Corpus callosum agenesis: An insight into the etiology and spectrum of symptoms. *Brain Sci [Internet].* 2020;10(9):625. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci10090625>

Mandel AM. Diagnosis and management of congenital neurologic disease during pregnancy. En: Steegers EAP, Cipolla MJ, Miller EC, editores. *Neurology and Pregnancy - Pathophysiology and Patient Care.* Elsevier; 2020. p. 291–311.

Etchegaray A, Juarez-Peñalva S, Petracchi F, Igarzabal L. Prenatal genetic considerations in congenital ventriculomegaly and hydrocephalus. *Childs Nerv Syst [Internet].* 2020;36(8):1645–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-020-04526-5>

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



## SEMINARIO GENÉTICA

# “Síndromes genéticos más frecuentes asociados a inducción ventral”

Dr Carlos Smith Gahona

Dra Cahterine Díaz Sanhueza

Programa de Especialización Obstetricia y Ginecología

Universidad de Concepción

Fecha de Presentación: 24 de Octubre de 2023