

## <Greig頭蓋多合指症候群（*GLI3*を含む 7p14.1 欠失症候群）>

### ○概要

#### 1. 概要

7p14.1 領域に位置する *GLI3* 遺伝子のハプロ不全により生じる常染色体顕性遺伝性疾患であり、特徴的な頭蓋顔面異常と手足の多指症、合指症を主徴とする。知的障害や発達遅滞を伴うことは稀。

#### 2. 原因

*GLI3* 遺伝子は、中枢神経や四肢の発生に関わる遺伝子を調節する転写因子をコードする。機能喪失型バリエント（80%）、または *GLI3* 遺伝子を含む 7p14.1 領域の微細欠失（20%）によって本症候群を生じる。大部分は、*de novo*（新生）遺伝子変化として生じる。対立遺伝疾患である Pallister-Hall 症候群は、3 分割した *GLI3* 遺伝子の中央部のナンセンスやフレームシフトバリエントにより生じるが、本症候群はそれ以外の様々な遺伝子変化により生じる。

#### 3. 症状

- 頭蓋顔面の異常：大頭症、眼間開離
- 手足の異常：多指症（軸前性または軸後性）、合指症（皮膚性または骨性）。X 線検査でしか異常を検出できないこともある。
- その他：知的障がい・発達遅滞・てんかん（いずれも 10%未満）、脳梁低形成または欠損（20%）

#### 4. 治療法

症状に応じた対症療法が中心。著しい手足の奇形は形成外科または整形外科での手術の適応となる。

#### 5. 予後

一般的には良好な予後が期待されるが、隣接遺伝子を含めた広範囲の欠失を伴う例では予後不良となる可能性がある。

### ○要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数

本邦での発症頻度は不明。

#### 2. 発病の機構

正確な発症機序は不明である。

#### 3. 効果的な治療方法

未確立（根本的な治療法はない。）

#### 4. 長期の療養

著しい手足の奇形、知的障害、発達遅滞を伴う場合には、生涯にわたり症例に応じたケアが必要なことがある。

#### 5. 診断基準

あり（研究班が作成した診断基準あり）

#### 6. 重症度分類

以下の 1) ~2) のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 薬剤抵抗性てんかんを有する場合。

2) modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、

いずれかが3以上の場合。

○ 情報提供元

「マイクロアレイ染色体検査で明らかになる染色体微細構造異常症候群を示す小児から成人のより良い診断・診療体制の構築」研究班

研究代表者 東京女子医科大学 教授 山本俊至

<診断基準>

Definite を対象とする。

Greig頭蓋多合指症候群 (*GLI3*を含む 7p14.1 欠失症候群) の診断基準

A. 症状

【大症状】

- I. 少なくとも1つの四肢における多指症または合指症
- II. 大頭症
- III. 眼間開離

【小症状】(合併しうる症状)

- I. てんかん
- II. 知的障がい、または、発達遅滞

B. 検査所見

本症候群に特異的な検査所見はない。以下の所見を認める場合がある。

脳MRI：脳梁低形成または欠損

C. 鑑別診断

以下の疾患に加え、その他の染色体微細構造異常症候群を鑑別する。

Pallister-Hall症候群(本疾患の対立遺伝子疾患)

頭蓋前頭鼻部異形成(*EFNB1*遺伝子異常)

肢先端脳梁症候群(*KIF7*遺伝子異常)

口顔指症候群1型(*OFD1*遺伝子異常)

D. 遺伝学的検査

何らかの遺伝学的検査により、*GLI3*遺伝子の病的バリエント、あるいは、*GLI3*遺伝子を含む 7p14.1 領域の欠失を認める

<診断のカテゴリー>

Definite：Aの大症状のうち1を満たし、Dの遺伝学的検査所見を満たしたもの。

<重症度分類>

以下の1)～2)のいずれかに該当する者を対象とする。

1) 薬剤抵抗性てんかんを有する場合。

2) modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上の場合。

●参考文献●

1. Wild A, Kalff-Suske M, Vortkamp A, Bornholdt D, König R, Grzeschik KH. Point

- mutations in human GLI3 cause Greig syndrome. *Hum Mol Genet.* 1997 Oct;6(11):1979–84. doi: 10.1093/hmg/6.11.1979. PMID: 9302279.
2. Johnston JJ, Olivos-Glander I, Killoran C, Elson E, Turner JT, Peters KF, Abbott MH, Aughton DJ, Aylsworth AS, Bamshad MJ, Booth C, Curry CJ, David A, Dinulos MB, Flannery DB, Fox MA, Graham JM, Grange DK, Guttmacher AE, Hannibal MC, Henn W, Hennekam RC, Holmes LB, Hoyme HE, Leppig KA, Lin AE, Macleod P, Manchester DK, Marcelis C, Mazzanti L, McCann E, McDonald MT, Mendelsohn NJ, Moeschler JB, Moghaddam B, Neri G, Newbury-Ecob R, Pagon RA, Phillips JA, Sadler LS, Stoler JM, Tilstra D, Walsh Vockley CM, Zackai EH, Zadeh TM, Brueton L, Black GC, Biesecker LG. Molecular and clinical analyses of Greig cephalopolysyndactyly and Pallister-Hall syndromes: robust phenotype prediction from the type and position of GLI3 mutations. *Am J Hum Genet.* 2005 Apr;76(4):609–22. doi: 10.1086/429346. Epub 2005 Feb 28. PMID: 15739154; PMCID: PMC1199298.
3. Biesecker LG, Johnston JJ. Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome. 2001 Jul 9 [Updated 2024 Feb 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1446/>