

Novi mikrolelecijski sindromi

Ingeborg Barišić, Leona Morožin Pohovski*

Sve šira primjena novih tehnika analize kromosoma na mikropostroju dovela je do otkrića dosad nepoznatih mikrolelecijskih i mikroduplicacijskih sindroma koji često nastaju zbog nealelne homologne rekombinacije između blokova segmentne duplikacije. U ovom članku prikazujemo kliničke i molekularno citogenetičke osobitosti nedavno opisanih sindroma s jasnim kliničkim fenotipom - mikrolelecijskih sindroma 17q21.31, 22q13.3, 15q24 i 9q34.3. Kako su neki mikrolelecijski/mikroduplicacijski sindromi opisani u osoba s normalnim fenotipom, potrebna su daljnja ispitivanja da bi se utvrdili potpuni klinički spektar i penetrantnost. Nužno je genetičko savjetovanje za sve ispitivane obitelji, posebno ako se ima u vidu mogućnost otkrivanja inačica u broju kopija koje imaju nejasne kliničke posljedice, nepotpunu penetrantnost ili različitu izraženost.

Ključne riječi: delecija kromosoma; varijacije u broju DNA kopija; segmentne duplikacije; kromosomi, ljudski, par 9; kromosomi, ljudski, par 15; kromosomi, ljudski, par 17; kromosomi, ljudski, par 22; intelektualne poteškoće – dijagnoza; intelektualne poteškoće – genetika; višestruke anomalije – dijagnoza; višestruke anomalije – genetika; djetetov razvojni poremećaj, pervazivni – genetika

Mikrolelecijski sindromi čine skupinu klinički prepoznatljivih entiteta obilježenih malim delecijama (<5 Mb) dijelova kromosoma koje se ne mogu otkriti metodama klasične kariotipizacije ni analizom kromosoma tehnikama visoke rezolucije. Fenotip je nerijetko rezultat haploinsuficijencije više gena smještenih u deletiranom kromosomskom segmentu, pa stoga mikrolelekcije često imaju složenu kliničku sliku. Klasični mikrolelecijski sindromi poput sindroma del22q11.2, Prader Willijevog, Williams Beuervog, Miller Diekerovog ili Smith Magenisovog već su dobro poznati liječnicima, posebno pedijatrijama, a većinom se uspješno rutinski dijagnosticiraju uobičajenim metoda molekularne citogenetike poput fluorescencijske *in situ* hibridizacije (FISH). Primjena tehnika analize kromosoma na mikropostroju omogućila je otkrivanje novih mikrolelecijskih i mikroduplicacijskih sindroma, a kako se broj novodijagnosticiranih bolesnika povećava, tako se detaljnije ocrtavaju i njihove kliničke slike, koje je potrebno upoznati da bi se poremećaj na vrijeme dijagnosticirao (Tablica 1).

Prikazujemo četiri najčešća nova mikrolelecijska sindroma na koja nailazimo u dijagnostici djece s intelektualnim poteškoćama, smetnjama ponašanja/autističkim spektrom, dismorfijom i kongenitalnim anomalijama.

MIKROLELECIJSKI SINDROM 17q21.31, SINDROM S INTELEKTUALNIM POTEŠKOĆAMA VEZAN ZA GEN KANSL1 (MIM 610443)

Riječ je o poremećaju s karakterističnim kliničkim fenotipom koji je obilježen hipotonijom u novorođenačkoj dobi,

dismorfičnim crtama, blago do umjereno usporenim razvojem/intelektualnim poteškoćama i karakterističnim otvorenim i prijateljskim ponašanjem. Uz navedeno mogu biti pridružene i malformacije unutarnjih organa i sustava (1).

Prevalencija

Procjenjuje se da je prevalencija mikrolelecijskog sindroma 17q21.31, odnosno sindroma s intelektualnim poteškoćama koji je vezan za gen KANSL1 oko 1:16 000, no očigledno je da ćemo točne podatke znati tek kad molekularna dijagnostika bude šire dostupna (2).

Genetička podloga

Sindrom intelektualnih poteškoća vezan za gen KANSL1 u oko 95% slučajeva posljedica je heterozigotne mikrolelekcije 17q21.31 veličine 500–650 kb, a u oko 5% uzrokovan je mutacijom u genu KANSL1 koji se smatra ponajviše odgovornim za glavna klinička obilježja sindroma mikrolelekcije 17q21.31 (3, 4). Protein KANSL1 regulator je modifikatora kromatina KAT8, koji utječe na ekspresiju gena acetiliranjem lizina 16 histona H4 (H4K16). Sekvenciranje RNA iz staničnih

* Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za praćenje kongenitalnih anomalija, Klinika za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb i Medicinskog fakulteta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ingeborg Barišić, dr. med., Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, E-mail: ingeborg.baristic@kdb.hr

Primljeno/Received: 19. 9. 2013., Prihvaćeno/Accepted: 10. 10. 2013

TABLICA 1. Novi mikrodelecijski sindromi, genetička osnova i klinički fenotip

Sindrom	Genetička osnova	Klinička slika
(Mikro)delecijski sindrom 1p36	Oko 52% imaju <i>de novo</i> terminalnu deleciju 1p36, oko 29% intersticijsku deleciju, a 12% složenije preraspodjele kromosoma, uključujući duplikacijsko/delecijski sindrom, dok oko 7% ima nebalansiranu kromosomsku translokaciju	<i>Dismorfija</i> : široka velika fontanela koja se kasno zatvara (77%), ravne obrve, duboko usađene oči, udubljen srednji dio lica, širok i udubljen most nosa, dug filtrum, istaknuta brada, epikantus, nisko položene, posteriorno rotirane, loše oblikovane uške <i>Malformacije</i> : anomalije središnjeg živčanog sustava (88%), srčane grješke (71%), mikrobrahicefalija (65%), očne anomalije/refrakcijske grješke (52%), oštećenje sluha (47%), koštane anomalije, posebno brahikamptodaktilija, kratke noge (41%), abnormalnosti vanjskog genitala (25%), bubrežne anomalije (22%) <i>Neurološki simptomi</i> : hipotonija (95%), konvulzije (44%-58%) <i>Psihomotorni razvoj</i> : razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće (100%) <i>Ponašanje</i> : Poremećaji u ponašanju (50%), koji uključuju lošu socijalnu interakciju, izljeve ljutnje, autoagresiju, stereotipije, katkad i hiperfagiju
Mikrodelecija 1q21.1 1.35 Mb	Rekurentna 1.35-Mb 1q21.1 delecija veličine 1.35 Mb koja se nasljeđuje AD. U većini slučajeva (50-82%) su naslijeđene od jednog od roditelja, a ostali slučajevi nastaju <i>de novo</i> . Roditelj može, ali i ne mora imati simptome.	Varijabilna klinička slika <i>Dismorfija</i> : izbočeno čelo, duboko usađene oči, gomoljasti nos <i>Malformacije</i> : mikrocefalija (50%), anomalije očiju (26%), rjeđe srčane mane, anomalije urogenitalnog sustava, skeletne malformacije (~ 15%). <i>Neurološki simptomi</i> : konvulzije (15%). <i>Psihomotorni razvoj</i> : blagi intelektualni deficit (30%) <i>Ponašanje</i> : Psihijatrijski poremećaji i poremećaji u ponašanju, poremećaji iz autističnog spektra, smetnje pozornosti, hiperaktivnost, poremećaji spavanja.
Mikrodelecija 2q37 Sindrom nalik Albrightovoj nasljednoj osteodistrofiji, Sindrom brahidaktilije i intelektualnih poteškoća	Većinom je riječ o <i>de novo</i> mikrodeleciji 2q37, dok je u oko 5% delecija posljedica nebalansirane translokacije naslijeđene od jednog od roditelja.	<i>Dismorfija</i> : izbočeno čelo, okruglo lice, izražen luk obrva, duboko usađene oči, kosi očni rasporci, epikantus, hipoplastična nosna krila, izražena kolumela, tanka gornja usna, anomalije uške <i>Malformacije</i> : brahimetafalangija 3.-5. prsta (>50%), pojačan laksitet/dislokacije, skolioza, srčane grješke, anomalije SZS-a (hidrocefalus, proširenje ventrikula), <i>situs viscerum inversus</i> , anomalije probavnog trakta i bubrega <i>Neurološki simptomi</i> : konvulzije (20%-35%). <i>Rast i tjelesni razvoj</i> : smanjen rast, debljina (30%) <i>Psihomotorni razvoj</i> : blago do umjereno razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće, hipotonija <i>Ponašanje</i> : poremećaj iz autističnog spektra (30%)
Mikrodelecija 9q22.3 Gorlinov sindrom	Mikrodelecija 9q22.3 nastaje ili <i>de novo</i> ili kao posljedica nebalansirane strukturne promjene naslijeđene od roditelja. Uključuje i deleciju gena <i>PTCH1</i> , koji je mutiran u Gorlinovom sindromu (sindrom neovoidnog karcinoma bazalnih stanica)	<i>Dismorfija</i> : široko čelo, vertikalni čeon i nabori, uglasti očni rasporci postavljeni koso ili antimongoloidno, kratak nos s dugim i izraženim filtrumom, grube crte lica <i>Malformacije</i> : metopička kraniosinostoz, makrocefalija, hidrocefalus, očne anomalije, rascjep usne i/ili nepca, preaksijska ili postaksijska polidaktilija, anomalije rebra i/ili kralježaka <i>Ostalo</i> : lamelarna kalcifikacija falks cerebri, 5 ili više karcinoma bazalnih stanica do 30. god. života, keratociste u čeljusti, jamice na dlanovima i tabanima, fibromi srca i ovarija, meduloblastom u dječjoj dobi, limfomezenterične i pleuralne ciste <i>Neurološki simptomi</i> : hipotonija <i>Rast i tjelesni razvoj</i> : krupan stas <i>Psihomotorni razvoj</i> : blago do umjereno razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće
Mikrodelecija 9q34.3 Sindrom Kleefstra	Oko 75% sindroma Kleefstra je uzrokovano mikrodelecijom 9q34.3, a 25% mutacijom gena <i>EHMT1</i>	<i>Dismorfija</i> : brahimikrocefalija, široko čelo, sinofris, izražene obrve, blago kosi očni rasporci, hipoplazija srednjeg dijela lica, zadebljani heliksi, kratak nos s antevertiranim nosnicama, zadebljana/evertirana donja usna, protruzija jezika, prognatija <i>Malformacije</i> : srčane grješke 50% (konotrunkalne), anomalije bubrega i mokraćnog sustava (10%-30%) anomalija genitala (muški) (30%), strukturne anomalije SZS-a <i>Ostalo</i> : česte infekcije dišnih puteva <i>Neurološki simptomi</i> : hipotonija u djetinjstvu, epilepsija/febrilne konvulzije (30%), apatija/katatonijski nakon puberteta <i>Rast i tjelesni razvoj</i> : krupan stas i debljina (50%) <i>Psihomotorni razvoj</i> : umjereno do teško razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće <i>Ponašanje</i> : simptomi autističkog spektra ponašanja
Mikrodelecija 15q13.3	Delecija od 2 Mb koja sadržava 1,5 Mb jedinstvenog slijeda i 500 kb segmentnih duplikacija. Oko 75% su naslijeđene od jednog od roditelja, a 25% nastaje <i>de novo</i> . Nasljeđuju se AD, a nositelji delecije mogu biti bez simptoma.	<i>Dismorfija</i> : blaže dismorfne crte, nespecifične <i>Malformacije</i> : srčane grješke <i>Neurološki simptomi</i> : epilepsija (>30%) <i>Psihomotorni razvoj</i> : razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće (50%), uglavnom sporiji razvoj govora i kognitivnih funkcija, manje motorike <i>Ponašanje</i> : hiperaktivnost, smetnje pozornosti i koncentracije, smetnje raspoloženja, agresivno i/ili impulsivno ponašanje, shizofrenija

TABLICA 1. Nastavak

Sindrom	Genetička osnova	Klinička slika
Mikrodelecija 15q24	Veličina delecije varira, a nastaju uslijed nealelne homologne rekombinacije između 5 blokova segmentne duplikacije koji se nalaze u toj regiji. Kritična regija je delecija veličine 1.1 Mb u regiji 15q24 između blokova segmentne duplikacije B i C.	<i>Dismorfija:</i> visoko čelo, duboko usađene oči, trokutasto lice <i>Malformacije:</i> strabizam, rjeđe i druge očne anomalije (59%), kraći 5. prst, skraćivanje 4. i 5. metakarpalne kosti, anomalije palca (59%), hipospadija, mikropenis (30%), anomalije SŽS-a (25-50%) <i>Neurološki simptomi:</i> hipotonija <i>Ostalo:</i> oštećenje sluha (25%) <i>Rast i tjelesni razvoj:</i> niži stas <i>Psihomotorni razvoj:</i> razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće (blage do teške), posebno usporen razvoj govora
Mikrodelecija 16p11.2	mala delecija veličina koje se može najbolje odrediti oligonukleotidnom komparativnom genomskom hibridizacijom (array CGH) ili kvantitativno polimeraznom lančanom reakcijom (qPCR)	<i>Dismorfija:</i> blaže dismorfične crte, nespecifične <i>Rast i tjelesni razvoj:</i> debljina <i>Psihomotorni razvoj:</i> razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće (blago), posebno usporen razvoj govora i spoznajni razvoj, manje motorike <i>Ponašanje:</i> simptomi autističkog spektra ponašanja, rizik za psihijatrijske bolesti
Mikrodelecija 17q21.31 sindrom s intelektualnim poteškoćama vezan za gen <i>KANSL1</i>	95% slučajeva posljedica je heterozigotne mikrodelecije 17q21.31 veličine 500–650 kb, a u 5% uzrokovan je mutacijom u genu <i>KANSL1</i>	<i>Dismorfija:</i> visoko/široko čelo, dugačko lice, koso položeni očni rasporci, epikantus, cjevast ili kruškolik nos s loptastim vrhom, velike odstojeće uške, izvrnuta donja usna, kosa neobične pigmentacije i strukture <i>Malformacije:</i> srčane grješke (39%), malformacije bubrega (36%), genitala (kriptorhizam 71%), anomalije koštanog sustava - <i>pectus excavatum</i> , skolioza, dislokacija kuka, dugi tanki prsti, dugi ekstremiteti, pozicijske anomalije šaka/stopala <i>Neurološki simptomi:</i> hipotonija, smetnje hranjenja, slabo sisanje <i>Rast i razvoj:</i> niski stas (hormon rasta) <i>Psihomotorni razvoj:</i> globalno razvojno zaostajanje – blago do umjereno <i>Ponašanje:</i> prijateljsko/ljubazno, vedra narav
Mikrodelecija 22q13.3 sindrom Phelan-McDermid	Terminalna ili intersticijska delecija 22q13.3 veličine 95 kb do > 9 Mb, nebalansirana kromosomska aberacija ili druga strukturna promjena; naizgled balansirana translokacija koja dovodi do disrupcije gena <i>SHANK3</i> , mutacije u genu <i>SHANK3</i>	<i>Dismorfija:</i> dolichocefalija, hipoplastičan srednji dio lica, velike i odstojeće uške, guste obrve, duge trepavice, natečeni kapci, puni obrazi, izražena brada krupne, mesnate šake, displastični nokti na nogama <i>Malformacije:</i> anomalije bubrega, anomalije SŽS-a <i>Ostalo:</i> smanjena osjetljivost na bol, smanjeno znojenje, bruksizam/pokreti žvakanja, gastroezofagealni refluks <i>Neurološki simptomi:</i> novorođenačka hipotonija <i>Rast i razvoj:</i> normalan ili ubrzan rast <i>Psihomotorni razvoj:</i> globalno razvojno zaostajanje – blago do umjereno, posebno usporen razvoj govora i spoznajni razvoj <i>Ponašanje:</i> simptomi autističkog spektra ponašanja, rizik za psihijatrijske bolesti

SŽS = središnji živčani sustav, AD = autosomno dominantno

linija oboljelih kao i postojanje deficita u učenju kod mutanata *Drosophila melanogaster* upućuju na to da *KANSL1* ima važnu ulogu u procesu razvoja neurona (4).

U ovoj regiji nalazi se čest inverzijski polimorfizam koji je povezan sa dva različita haplotipa - haplotipom H1 i haplotipom H2. Potonji se nalazi u oko 20% europske populacije. Kako je u svim dosad ispitanim slučajevima mikrodelecije 17q21.31 jedan od roditelja imao H2 haplotip, smatra se da bi on mogao biti rizik za nastanak ovog poremećaja (5). Mikrodelecija 17q21.31 nasljeđuje se autosomno dominantno, a do danas su gotovo svi opisani slučajevi nastali *de novo*. Izuzetak je rijetka pojava zametnog mozaicizma, koja se ne smije zanemariti, pa je potrebno ispitati roditelje, jer ako imaju mozaicizam, to bi moglo povećati njihov, u osnovi mali rizik, da se poremećaj ponovi u idućim trudnoćama (6).

Klinička slika

U novorođenačkoj dobi djeca s mikrodelecijom 17q21.31 obično su hipotona, imaju poteškoće hranjenja koje mogu zahtijevati i hospitalizaciju te prehranu sondom. Dismorfične crte prisutne su u većine bolesnika, no mijenjaju se s dobi. U djetinjstvu prevladava držanje otvorenih usta, protruzija jezika i hipotonija lica, a karakterističan fenotip vidljiv je obično u dobi malog ili školskog djeteta. Djeca imaju visoko čelo, dugačko lice, koso položene i uže očne rasporke, ptozu, epikantus, visok i širi nosni korijen, kruškolik ili cjevast oblik nosa s loptastim vrškom. Uške su velike i odstojeće, djeca imaju visoko nepce, nazalan govor, a donja usna je često izvrnuta. Mogu imati deformacije koštanog sustava poput ljevkastih prsa ili skolioze, tanke udove, hipotrofičnu muskulaturu i hiper mobilne zglobove. Prsti su im dugi, na vršcima mogu imati fetalne jastučiće. Na koži imaju obično mnogo

madeža i drugih pigmentacijskih abnormalnosti. Vrlo upadljiva je neobična tekstura i rast kose. Ako su niskog stasa, to može biti povezano i s hormonskim poremećajem. Uz navedeno, opisane su anomalije središnjeg živčanog sustava, srčane grješke, koštane i urogenitalne anomalije koje se mogu naći u oko polovice slučajeva. Kod muške djece čest je kriptorhizam. Nerijetko imaju i epilepsiju. Razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće prisutne su u različitom stupnju od blagog do umjerenog, a posebno je izraženo zaostajanje u razvoju govora. Po naravi su vrlo vedri, suradljivi i prijateljski raspoloženi, no mogu imati i smetnje iz spektra hiperaktivnosti i poremećaja pozornosti (2, 7, 8).

Praćenje i liječenje

Nakon početne sveobuhvatne multidisciplinske obrade, koja će utvrditi eventualne pridružene malformacije i funkcijska oštećenja, potrebno je pratiti razvoj djece te planirati intenzivni polivalentan rehabilitacijski program koji uključuje fizikalnu terapiju i logopedsko/defektološki tretman. U slučaju epilepsije potrebno je praćenje neuropedijatra, a ako se utvrdi postojanje malformacija unutarnjih organa i sustava, i drugih subspecijalista (kardiolog, nefrolog, ortoped i dr.). Zbog povećanog rizika za hipermetropiju i strabizam potrebna je redovita okulistička kontrola, kao i ortopedsko praćenje zbog povećanog rizika za razvoj skolioze.

MIKRODELECIJA 22q13.3, SINDROM PHELAN-McDERMID (OMIM #606232)

Sindrom Phelan-McDermid obilježen je hipotonijom u novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi te umjerenim do težim razvojem zaostajanjem/intelektualnim poteškoćama. Uz blažu dismorfiju karakteristično je da imaju normalan do krupan stas, krupne šake, displastične nokte, da se slabo znoje i imaju smanjenu osjetljivost na bol. U ponašanju su prisutne crte iz autističkog spektra poremećaja, a posebno je oštećen razvoj govora (9).

Prevalencija

Prevalencija mikrolecije 22q13.3 nije poznata, no smatra se oko 1:11 000 – 1:15 000 i po učestalosti druga subtelomerna mikrolecija dijagnosticirana u osoba s intelektualnim poteškoćama/autističkim spektrom poremećaja.

Genetička podloga

Sindrom Phelan-McDermid u 80% slučajeva uzrokovan je terminalnom ili intersticijskom delecijom 22q13.3, a u ostalim slučajevima može biti riječ o nebalansiranoj translokaciji, prstenastom kromosomu 22 ili drugim strukturnim pore-

mećajima koji zahvaćaju dugi krak kromosoma 22. Opisani su i slučajevi mozaicizma (19). Kritična regija veličine je 70 kb i uključuje gene *SHANK3*, *ACR* i *RABL2B* (11). Utvrđeno je da je baš gen *SHANK3* odgovoran za razvojno zaostajanje, slab razvoj govora i autističke crte povezane sa sindromom 22q13.3, ali je za klinički fenotip vjerojatno odgovorna i haploinsuficijencija drugih blizih gena (12). Veličina delecije može varirati od 95 kb do čak 9 Mb, pa veće delecije mogu biti otkrivene i analizom kromosoma tehnikama visoke rezolucije. Ipak, većina slučajeva otkrit će se metodama molekularne genetike, FISH-om, metodom višetrukog umnažanja vezanih sonda (engl. *Multiple Ligation Probe Amplification*, MLPA) ili tehnikom analize kromosoma na mikropostroju (engl. *chromosome microarray*). Čini se da je težina kliničke slike povezana s veličinom delecije (13).

Klinička slika

Važno obilježje sindroma je generalizirana hipotonija. U novorođenačkoj i ranoj dojenačkoj dobi ona se očituje lošom kontrolom glavice, slabim refleksom sisanja te slabim napredovanjem. Motorički razvoj je u daljnjem tijeku također značajno usporen, pa djeca prohodaju obično nakon 3. godine života. Prisutno je globalno, u pravilu umjereno do teško razvojno zaostajanje, a posebno se ističe ono u razvoju govora. Govor se u početku uredno razvija, no u dobi od 2-4 godine daljnji razvoj potpuno izostane i, ako se dijete ne uključi u intenzivan logopedsko-defektologijski tretman, ono regredira. Premda će razvoj govora biti trajno oštećen, uz rehabilitacijske komunikacijske programe moći će se u osnovnim potrebama sporazumijevati s okolinom. Smetnje ponašanja očituju se nemirom i nedostatkom pozornosti i koncentracije te smetnjama iz autističkog spektra poremećaja, poput nedostatka ili slabog socijalnog kontakta, repetitivnih, stereotipnih kretnji (posebno su karakteristični pokreti žvakanja), interesa i aktivnosti, a katkad se javljaju autoagresija i bruksizam (9, 14). U starijoj dobi može se javiti bipolarni poremećaj (15). S obzirom na to da imaju povišen prag za osjećaj boli, mogu se ozbiljnije razboljeti ili ozlijediti, a da se to ne vidi u njihovom ponašanju.

Dismorfične crte karakteristične za mikroleciju 22q13.3 obilježavaju dolichocefalija uz najčešće normalan opseg glave, hipoplastičan srednji dio lica, velike i odstojeće uške, guste obrve, dugačke trepavice, duboko usađene oči, otečeni kapci, epikantus, puni obrazi, kratak nos zaobljenog vrška, dugačak filtrum, visoko nepce, nepravilna denticija i šiljasta brada. Šake su im široke i mesnate, a nokti na nogama displastični i urasli. Manji broj bolesnika ima neurološke probleme poput konvulzivnih ataka, žarišne atrofije, hipoplazije ili poremećaja mijelinizacije mozga, arahnoidalnih cista ili hipoplazije/anomalija korpus kalozuma. Čest je ga-

stroeozofagusni refluks, a kod nekih se jave i bubrežne anomalije poput cističnih ili displastičnih bubrega ili hidronefroze. Rjeđa su imunološka oštećenja ili poremećaj rada štitnjače (9, 13).

Tjelesni rast djece s 22q13.3 sindromom je uredan ili ubrzan. Premda ubrzano rastu, konačno dosegnuta visina je obično prosječna. Gracilne su konstitucije, no u starijoj dobi mogu biti skloni debljanju (9, 14).

Praćenje i liječenje

Kad se postavi dijagnoza sindroma 22q13, potrebno je cjelovito obraditi bolesnika, uključujući detaljan klinički pregled, kompletni neuropedijatrijski pregled i obradu, ultrazvučni pregled bubrega te gastroenterološku obradu u slučaju smetnji hranjenja ili postojanja sumnje na gastroezofagusni refluks. Uz to je nužan pregled sluha i vida te multidisciplinska evaluacija motoričkih, društvenih, govornih i spoznajnih vještina. Nakon utvrđivanja postojećih deficita slijedi redovito praćenje i simptomsko liječenje postojećih medicinskih problema.

MIKRODELECIJA 9q34.3, SINDROM KLEEFSTRA (OMIM #610253)

Sindrom mikrodelecije 9q34.3 obilježen je umjerenim do teškim razvojnim zaostajanjem/intelektualnim poteškoćama, hipotonijom u djetinjstvu, brahimikrocefalijom, karakterističnim dismorfičnim crtama te prisutnošću malformacija unutarnjih organa i sustava (16, 17).

Prevalencija

Prevalencija mikrodelecije 9q34.3 je nepoznata, jer je sindrom poznat tek desetak godina, a dosad je opisano 90-ak slučajeva. Primjena novih tehnika ispitivanja genoma i analize gena *EHMT1* utvrdit će u budućnosti koliko je čest ovaj poremećaj.

Genetička podloga

Sindrom Kleefstra može biti uzrokovan mikrodelecijom u regiji 9q34.3 (>85%) ili mutacijom u genu za eukromatin histon metiltransferazu 1 (*EHMT1*) (18). Subtelomerna regija 9q34.3 pokazuje izrazitu genomsku nestabilnost, pa je u posljednje vrijeme uočeno da kliničku sliku mogu uzrokovati ne samo terminalne ili intersticijske delecije nego i genske preraspodjele koje rezultiraju složenim duplikacijsko-delecijskim ili duplikacijsko-triplikacijskim preraspodjelama, koje vjerojatno nastaju u sklopu mehanizama cijeljenja telomera (19). S obzirom na navedenu kompleksnu prirodu poremećaja za dijagnostiku sindroma Kleefstra,

najbolje su metode ciljane komparativne genomske hibridizacije na mikropostroju ili MLPA, a ako je rezultat negativan, moguće je daljnje sekvenciranje gena *EHMT1*. Kao i svi mikrodelecijski sindromi, i ovaj se nasljeđuje autosomno dominantno, a u pravilu je riječ o *de novo* poremećaju, premda on može biti i posljedica mozaicizma ili strukturne aberacije prisutne u roditelja (20, 21).

Klinička slika

Djeca se rađaju s normalnom tjelesnom masom ili su krupnija. U djetinjstvu su sklona debljanju. Dismorfične crte su vrlo karakteristične: uz brahimikrocefaliju nalazi se visoko čelo i hipoplazija srednjeg dijela lica. Izražen je luk obrva uz sinofris, hipertelorizam i koso položene očne rasporke. Uške su velike mesnate, nos kratak s antevertiranom nosnicama, gornja usna u obliku Kupidovog luka, donja usna deblja i izvrnuta. Česta je protruzija jezika i prognatija. U djetinjstvu su hipotoni te kasnije prohodaju. Skloni su infekcijama. Od pridruženih anomalija u oko polovice djece nađu se konotunkalne srčane grješke, rjeđe su pridružene razne urogenitalne anomalije te one središnjeg živčanog sustava. Epilepsija se javlja u oko trećine oboljelih. Uz to je prisutno i globalno razvojno zaostajanje umjerenog do težeg stupnja. Posebno je uočen zastoj u razvoju ekspresivnog govora, a nerijetko su prisutni simptomi iz autističkog spektra poremećaja (17). U adolescentnoj/odrasloj dobi opažen je regresivni fenotip koji se očituje apatijom i stanjem sličnim katatoniji koji nema jasnog neurološkog supstrata (22).

Praćenje i liječenje

Kad se postavi dijagnoza, nužno je utvrditi stupanj morfološkog i funkcijskog oštećenja svih organa i sustava. Evaluacija uključuje detaljan fizikalni i neurološki pregled, ultrazvučni pregled unutarnjih organa (srce, bubrezi), evaluaciju sluha i vida te EEG i slikovni prikaz središnjeg živčanog sustava, posebno u slučaju neurološke simptomatologije. Daljnje praćenje ovisi o uočenim problemima, a svu djecu treba što prije uključiti u intenzivan logopedsko-defektologijski rehabilitacijski program i poslije u odgovarajuće edukacijske programe.

MIKRODELECIJSKI SINDROM 15q24 (#613406)

Sindrom mikrodelecije 15q24 ima vrlo varijabilan fenotip, a razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće jedino je konstantno obilježje. Većina djece uz to ima manji rast, dismorfične crte i hipotoniju, anomalije prstiju i genitala (23).

Prevalencija

Prevalencija sindroma mikrodelecije 15q24 nije poznata. Dosad je opisano 30-ak bolesnika pa se čini da je rijedak, a

procijenjena prevalencija je 1:42 000 (23). U skupini djece s intelektualnim poteškoćama metodom komparativne genomske hibridizacije na matrici otkriva se 3-4 slučaja na 10 000 analiza (24).

Genetička podloga

Regija 15q24 u kojoj nastaje mikrolelecija vrlo je složena i sastoji se od 5 blokova segmentne duplikacije, poznatih kao ponavljajuće sekvence s malim brojem kopija (engl. *low copy repeats*). Ti blokovi imaju slične sljedove, što omogućava češće nastajanje nealelne homologne rekombinacije u mejozi, a ona dovodi do delecija različitih veličina, od 1.7 do 6.1 Mb, ovisno o mjestu lomova. U kritičnoj regiji veličine 1.2 Mb zasad nije identificiran gen koji bi mogao biti odgovoran za fenotip, premda se tu nalazi veći broj gena, uključujući gene *CYP11A1*, *SEMA7A*, *CPLX3*, *ARID3B*, *STRA6*, *SIN3A* i *CSK*, koji bi mogli pridonijeti kliničkim osobitostima opaženim u osoba sa sindromom 15q24 (25).

Budući da klinička slika često ne upućuje jasno na to da je riječ baš o ovom poremećaju, on se najčešće otkriva u sklopu skrininga genoma kod djece s razvojnim problemima. Za ciljanu analizu može se primjenjivati metode FISH, MLPA ili kvantitativni PCR (lančana polimerazna reakcija, engl. *polymerase chain reaction*). Poremećaj se nasljeđuje autosomno dominantno, a svi dosad opisani slučajevi su nastali *de novo*.

Klinička slika

Premda varijabilna, klinička slika u pravilu uključuje tjelesno i razvojno zaostajanje i dismorfne crte - dugo lice, visoko izbočeno čelo, duboko usađene oči, trokutasto lice, dugačak i izbočen filtrum i mikrognatiju. Vrlo su česte očne anomalije, posebno strabizam. Kratka 5. i 4. metakarpalna kost i proksimalno smješteni palčevi na rukama kao i slabo razvijeni 5. prst na nogama mogu upućivati na dijagnozu. Može biti prisutno i oštećenje sluha provodno i zamjedbeno, a nerijetko u muške djece slabije razvijen genital. Malformacije su izuzetno rijetke, opisane su srčana grješka i dijafragmalna hernija. Već intrauterino, a potom u dojenačkoj dobi slabije napreduju, a može biti prisutno i trajno zaostajanje u rastu. Intelektualno zaostajanje je globalno, različitog stupnja, a najviše u području govornog razvoja (23, 24, 26, 27).

Praćenje i liječenje

Obrada uključuje detaljan fizikalni pregled i evaluaciju funkcije svih organa i organskih sustava - pregled sluha i vida, ultrazvučni pregled srca, abdomena, slikovni prikaz mozga te evaluaciju tjelesnog i psihomotornog razvoja. Odmah ih

treba uključiti u govornu, radnu i fizikalnu terapiju te u kasnijoj dobi prilagođeni program učenja.

ZAKLJUČAK

Premda sve više upoznajemo i prepoznajemo nove mikrolecijske sindrome, oni se najčešće ne dijagnosticiraju ciljano, nego kroz probir osoba s intelektualnim poteškoćama, dismorfijom/kongenitalnim anomalijama i smetnjama ponašanja. Pritom su najučinkovitije metode analize kromosoma na mikropostroju. U slučaju da je otkriven patološki nalaz, potrebno ga je provjeriti nekom od komplementarnih metoda (FISH, qPCR, MLPA, *follow-up* MLPA kitovi, kariotipizacija tehnikama visoke rezolucije). Uz to je potrebno ispitati roditelje kako bi se utvrdilo je li poremećaj nastao *de novo* ili kod roditelja postoji također neka strukturna kromosomska aberacija. Ako je nalaz roditelja uredan, rizik ponavljanja je nizak, < 1%, posebno ako smo ispitivanjem isključili mozaicizam. Kod roditelja možemo naći isti nebalansirani poremećaj, pri čemu roditelj ima istu, blažu kliničku sliku ili je bez simptoma, a može biti riječ o tome da je jedan od roditelja balansirani nositelj strukturne aberacije. Rizik ponovne pojave poremećaja u idućim trudnoćama tada je povećan, a njegova veličina ovisi o vrsti poremećaja. Prilikom skrininga djece s razvojnim poremećajima mogu se naći i inačice što nisu povezane s patološkim fenotipom i koje zahtijevaju analizu genomske regije zahvaćene poremećajem, kao i ispitivanje roditelja kako bi se utvrdilo je li riječ o polimorfizmu ili o patološkom nalazu.

U svim slučajevima nužno je genetičko savjetovanje obitelji, koje će uključiti informacije o prirodnom tijeku bolesti kod probanda, potrebi dijagnostike i praćenja, veličini rizika i reproduktivnim opcijama te potrebi ispitivanja drugih članova obitelji.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

DOPRINOSI AUTORA/DECLARATION OF AUTHORSHIP

Barišić I. – koncipirala i napisala članak/*design of the article, writing article*
Morožin Pohovski L. – prikupljanje literature, izrada tablica/*literature search*

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./*All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Koolen DA, Vissers LE, Pfundt R, et al. A new chromosome 17q21.31 microdeletion syndrome associated with a common inversion polymorphism. *Nat Genet.* 2006;38:999-1001.
2. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet.* 2008;45:710-20.
3. Zollino M, Ortleschi D, Murolo M, et al. Mutations in KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome phenotype. *Nat Genet.* 2012;44:636-84.
4. Koolen DA, Kramer JM, Neveling K, et al. Mutations in the chromatin modifier gene KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome. *Nat Genet.* 2012;44:639-41.
5. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, et al. Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet.* 2008;45:710-20.
6. Koolen DA, Dupont J, de Leeuw N, et al. Two families with sibling recurrence of the 17q21.31 microdeletion syndrome due to low-grade mosaicism. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:729-33.
7. Odak Lj, Morožin Pohovski L, Barišić I. Mikrodelecija 17q21.31 - prikaz dvaju bolesnika. *Paediatr Croat.* 2013;57:45-8.
8. Egger JI, Wingbermühle E, Verhoeven WM, et al. Hypersociability in the behavioral phenotype of 17q21.31 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:21-6.
9. Phelan K, McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Mol Syndromol.* 2012;2:186-201.
10. Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, et al. Mosaic 22q13 deletions: evidence for concurrent mosaic segmental isodisomy and gene conversion. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:426-33.
11. Bonaglia MC, Giorda R, Beri S, et al. Molecular mechanisms generating and stabilizing terminal 22q13 deletions in 44 subjects with Phelan/McDermid syndrome. *PLoS Genet.* 2011;7(7):e1002173. doi: 10.1371/journal.pgen.1002173. Epub 2011 Jul 14.
12. Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and *SHANK3* deficiency. *Mol Autism.* 2013;4:18.
13. Sarasua SM, Dwivedi A, Boccuto L, et al. Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome). *J Med Genet.* 2011;48:761-6.
14. Dhar SU, del Gaudio D, German JR, et al. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:573-81.
15. Verhoeven WM, Egger JI, Cohen-Snuijff R, Kant SG, de Leeuw N. Phelan-McDermid syndrome: clinical report of a 70-year-old woman. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:158-61.
16. Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007;145:383-92.
17. Willemsen MH, Vulto-van Silfhout AT, Nillesen WM et al. Update on Kleefstra Syndrome. *Mol Syndromol.* 2012;2:202-212.
18. Kleefstra T, Kramer JM, Neveling K et al. Disruption of an EHMT1-associated chromatin-modification module causes intellectual disability. *Am J Hum Genet.* 2012;91:73-82.
19. Yatsenko SA, Hixson P, Roney EK et al. Human subtelomeric copy number gains suggest a DNA replication mechanism for formation: beyond breakage-fusion-bridge for telomere stabilization. *Hum Genet.* 2012;131:1895-910.
20. Willemsen MH, Beunders G, Callaghan M et al. Familial Kleefstra syndrome due to maternal somatic mosaicism for interstitial 9q34.3 microdeletions. *Clin Genet.* 2011;80:31-8.
21. Rump A, Hildebrand L, Tzschach A, Ullmann R, Schrock E, Mitter D. A mosaic maternal splice donor mutation in the *EHMT1* gene leads to aberrant transcripts and to Kleefstra syndrome in the offspring. *Eur J Hum Genet.* 2013;21:887-9.
22. Verhoeven WM, Egger JI, Vermeulen K, van de Warrenburg BP, Kleefstra T. Kleefstra syndrome in three adult patients: further delineation of the behavioral and neurological phenotype shows aspects of a neurodegenerative course. *Am J Med Genet A.* 2011 Oct;155A(10):2409-15.
23. Magoulas PL, El-Hattab AW. Chromosome 15q24 microdeletion syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:2.
24. Mefford HC, Rosenfeld JA, Shur N et al. Further clinical and molecular delineation of the 15q24 microdeletion syndrome. *J Med Genet.* 2012;4:110-8.
25. El-Hattab AW, Smolarek TA, Walker ME et al. Redefined genomic architecture in 15q24 directed by patient deletion/duplication breakpoint mapping. *Hum Genet.* 2009;126:589-602.
26. Sharp AJ, Selzer RR, Veltman JA et al. Characterization of a recurrent 15q24 microdeletion syndrome. *Hum Mol Genet.* 2007;16:567-72.
27. Andrieux J, Dubourg C, Rio M et al. Genotype-phenotype correlation in four 15q24 deleted patients identified by array-CGH. *Am J Med Genet A.* 2009;149A:2813-9.

SUMMARY

New microdeletion syndromes

Ingeborg Barišić, Leona Morožin Pohovski

The widespread use of chromosome microarray analysis (CMA) has led to the detection of previously unrecognized microdeletion and microduplication syndromes often caused by nonallelic homologous recombination between blocks of segmental duplication. In this review, we provide clinical and molecular cytogenetic description of the more recently described microdeletion syndromes with well delineated clinical phenotype: 17q21.31 deletion syndrome, 22q13.3 deletion syndrome, 15q24 deletion syndrome and 9q34.3 deletion syndrome. As some microdeletions/microduplications are described in individuals with normal phenotype, additional studies are necessary to further evaluate their clinical spectrum and penetrance. Genetic counseling is required for all tested families, especially in view of the presence of copy number variants of uncertain clinical consequences, incomplete penetrance, or variable expressivity.

Keywords: chromosome deletion; DNA copy number variations; segmental duplications; chromosomes, human, pair 9; chromosomes, human, pair 15; chromosomes, human, pair 17; chromosomes, human, pair 22; intellectual disability – diagnosis; intellectual disability – genetics*; abnormalities, multiple – diagnosis*; abnormalities, multiple – genetics*; child development disorders, pervasive – genetics*