

MIKRODELECIJA 17q21.31- PRIKAZ DVOJE BOLESNIKA

LJUBICA ODAK, LEONA MOROŽIN POHOVSKI, INGEBORG BARIŠIĆ*

Mikrodelecija 17q21.31 rijedak je kromosomski poremećaj glavna obilježja kojeg su razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće, hipotonija u dojenačkoj dobi i dobi malog djeteta, dismorfija i karakteristično ponašanje. Uz ova glavna obilježja mogu se naći pridružene malformacije srca, urogenitalnog, koštanog i središnjeg živčanog sustava. U radu je prikazano dvoje djece - djevojčica u dobi od 15 godina i tromjesečno muško dojenče kod kojih je metodom višestrukog umnažanja vezanih sondi kompletima SALSA 245 i SALSA 371 nađena tipična heterozigotna delecija 17q21.31 koja uključuje gene KANSL1 CRHR1 i MAPT. Poremećaj pripada sindromu intelektualnih poteškoća vezanih za gen KANSL1 koji može biti uzrokovan mikrodelecijom 17q21.31 ili mutacijama gena KANSL. Nasljeđuje se autosomno dominantno, no većina slučajeva je sporadična.

Deskriptori: KROMOSOMI, HUMANI, 17; RAZVOJNO ZAOSTAJANJE - genetika; MOLEKULARNA BIOLOGIJA; DOJENČE; ADOLESCENTI

UVOD

Mikrodelecijski sindrom 17q21.31 (MIM 610443) rijedak je kromosomski poremećaj, prvi put opisan 2006. godine u sklopu analiza bolesnika s razvojnim zaostajanjem/intelektualnim poteškoćama (1). Glavna obilježja ovog sindroma su umjereno do teško razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće, hipotonija u dojenačkoj dobi i dobi malog djeteta, prijateljsko ponašanje i tipična dismorfija koja uključuje neobičnu boju i izgled kose, dugo lice, uske i koso položene očne rasporke, velike uške, kruškolik/cjevast oblik nosa s naglašenim vrškom i hipoplastičnim nosnim krilima te izvrnutu donju usnu. Izgled lica mijenja se tijekom razvoja i izrazitiji je od školske dobi. Kod oboljelih mogu biti prisutni epilepsija te anomalije drugih organskih sustava: srca, urogenitalnog, koštanog i središnjeg živčanog sustava (1). Ovaj je sindrom u oko 95% slučajeva posljedica mikrodelecije, a u oko 5% uzrokovan je mutacijom u genu *KANSL1* (2, 3). U ovom radu prikazujemo

dvoje djece s ovim rijetkim poremećajem.

PRIKAZ BOLESNIKA

Djevojčica u dobi od 15 i pol godina, TM 49 kg (25-50. c.), TV 147,5 cm (5 c.), OG 55,5 cm došla je na dodatnu dijagnostičku obradu zbog dismorfčnih crta, umjerenih intelektualnih poteškoća, slabo razvijenog ekspresivnog govora i epilepsije. Obiteljska anamneza neopтереćena je nasljednim i kroničnim bolestima. Djevojčica je rođena iz prve trudnoće tijekom koje je kompliciran krvarenjem u drugom tromjesečju, nakon čega je trudnoća održavana mirovanjem i gestagenima. Porodaj je uslijedio u terminu, PM 3100 g (25.c), PD 50 cm (50 c), APGAR 8/9. Odmah nakon porođaja uočena je dismorfija, a nakon nekoliko dana ultrazvučnim pregledom mozga našlo se i intrakranijsko krvarenje II. stupnja. Djevojčica je u dobi od 11,5 mj. razvila prvi generalizirani konvulzivni napadaj. Slikovnom pretragom (MRI SŽS-a) nađena je hipoplazija splenijuma i stražnjeg dijela korpus kalozuma. Zbog recidiva napadaja u drugoj godini života počinje se liječiti antikonvulzivima. Psihomotorni razvoj: sjedi sa 7 mjeseci, prohodala sa 15, prve riječi sa značenjem u dobi od 8 mjeseci.

Od ranog djetinjstva pohađa Centar za rehabilitaciju, gdje je uključena u logopedski i defektološki te fizioterapeutske tretman. Od 6. godine prati je ortoped zbog torakalne skolioze i oftalmolog zbog miopije i strabizma. Djevojčica nema pridruženih malformacija drugih organskih sustava (slika 1).

Muško dojenče u dobi od tri mjeseca primljeno je na genetičku obradu zbog dismorfije, nenapredovanja na tjelesnoj masi, poteškoća hranjenja i inspiratornog stridora. Obiteljska anamneza opterećena je epilepsijom kod oca iz doba djetinjstva. Dijete je rođeno iz uredne, redovito kontrolirane trudnoće. Porodaj je uslijedio u 41. tjednu, spontano, vaginalnim putem. Porodajna masa 3290 g (50-75.c.), porođajna duljina 52 cm (75-90.c), opseg glave 35 cm (75-90.c), Apgar 9/10. Dijagnostičkom obradom nađena je laringomalacija, otvoren foramen ovale, vodna naglušnost, fimozis, kriptorhizam te hipotonija. U daljnjem tijeku u dječaka su se pojavile konvulzije uz promijenjen EEG zapis te je započeto antikonvulzivno liječenje. Provodi se program razvojne gimnastike zbog kašnjenja u razvoju motorike. U dobi od godinu dana obavljena je reevaluacija. Kod dječaka je i dalje prisutna hipotrofija, TM 7,8 kg (<5c.), TV 76 cm (50. c.), OG 45 (10. c.). Kliničkim pregledom nađen je i kriptorhizam lijevo,

* Klinika za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, Zagreb

Adresa za dopisivanje:
Ljubica Oidak, dr. med., Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: ljubica.odak7@gmail.com



Slika 1. Djevojčica u dobi od 15 godina. Uočavaju se neobična tekstura kose, visoko čelo, izduženo lice, už i kosi očni rasporci, ptoza desnog kapka, kruškoliki oblik nosa, hipoplazija nosnih krila, velike i niže položene uške, razmaknuti zubi i blaže evertirana donja usna.



Slika 2. Dječak u dobi od godinu dana. Vidi se visoko čelo, kruškoliki nos i mala brada.

Tablica 1. Dismorfične crte prisutne kod naših i kod dosad opisanih bolesnika

Dismorfična obilježja	Bolesnica	Bolesnik	Opisani bolesnici (1, 4, 5)
Visoko/široko čelo	+	+	26/47 (55,3%)
Izduženo lice	+	+	20/36 (55,5%)
Ptoza kapaka	+	-	13/33 (39,3%)
Blefarofimoza/uski očni rasporci	+/-	-	8/22 (36,3%)
Svijetle-blijede šarenice	-	-	10/22 (50%)
Koso položeni očni rasporci	+/-	-	23/47 (48,9%)
Epikantus	-	-	20/47 (42,5%)
Hipertelorizam	-	-	3/14 (21,4%)
Širok korijen nosa	+	+	1/11 (9%)
Kruškoliki oblik nosa	+	+	31/47 (65,6%)
Hipoplazija nosnih krila	+	-	1/11 (9%)
Zaobljen vrh nosa	+	+	27/47 (57,4%)
Velike/lošije oblikovane uške	+	+	32/47 (68,1%)
Evertirana donja usna	-	+	3/25 (12%)
Tanke usne	-	-	8/25 (32%)
Mikrognatija	-	+	Bez opisa
Retrognatija	-	+	Bez opisa
Protruzija jezika	-	-	2/14 (14,2%)
Široka usta	+/-	+	1/14 (7,1%)
Kratak filtrum	-	-	4/11 (36%)
Široki razmaknuti zubi	+	-	4/11 (36%)
Izduženi prsti na rukama	+	+	25/47 (53,2%)
Displastični nokti	-	-	1/11 (9%)

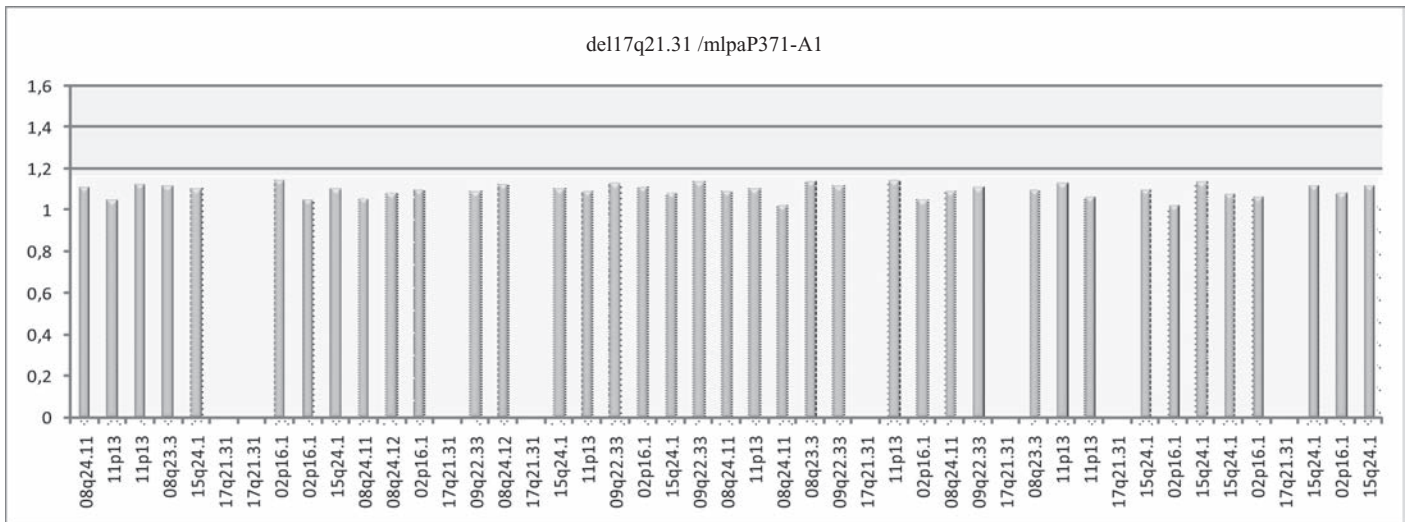
inspiratorni stridor je smanjen, a foramen ovale se u međuvremenu zatvorio. CT mozga pokazao je uredan nalaz. U neurološkom statusu uočava se kašnjenje u razvoju motorike, uz dominaciju hipotonije, te disharmoničan razvojni profil uz kašnjenje u razvoju ekspresivnog govora (slika 2).

U tablici 1 navedene su dismorfične crte prisutne kod naših bolesnika i kod onih dosad opisanih u literaturi.

MATERIJAL I METODE

Citogenetička analiza obavljena kod djece pokazala je normalni ženski, 46,XX i muški 46,XY kariotip. Obrada je nastavljena metodom višestrukog umnažanja vezanih sonda (MLPA, engl. *Multiple Ligation Probe Amplification*). Kompletom SALSA P245 utvrđena je mikrodelecija 17q21.31. Dodatno ispitivanje obavljeno je i MLPA kompletom koji sadrži specifične sonde za mikrodelecijski sindrom 17q21.31. Ovim kompletom kod oboje bolesnika potvrđena je delecija za gene *CRHR1* (egzoni 1, 8 i 11) i *MAPT* (egzoni 2, 3, 6, 7, 10,11,13 i 14).

Slika 3 prikazuje rezultate MLPA metode korištenjem sonde SALSA 371 koja



Slika 3. Grafički prikaz rezultata ispitivanja MLPA za 17q21.31 mikrodeleciju korištenjem sonde SALSA 371

je kod bolesnika i bolesnice pokazala indentičan rezultat.

RASPRAVA

Mikrodelecija 17q21.31 relativno je novi klinički entitet. Procijenjeno je da je prevalencija 1/16 000 rođenih, pa bi se moglo očekivati da se u Hrvatskoj na godinu rodi 2-je do 3-je djece s ovim poremećajem (4). Fenotip oboljelih uvijek uključuje razvojno zaostajanje/intelektualne poteškoće. Stupanj intelektualnog oštećenja je u širokom rasponu od blagog do teškog (5). Oboljeli imaju karakteristično ponašanje, najčešće su društvo ljubivi i izrazito privrženi, a rijetko su prisutne smetnje komunikacije iz pervazivnog spektra poremećaja (6). Uz intelektualne poteškoće i tipičan fenotip ponašanja, obvezni simptom je hipotonija u dojenačkoj dobi i dobi malog djeteta. Ova obilježja smatraju se osnovnima i imaju ih i bolesnici s mikrodelecijom i oni s genskom mutacijom. Najčešće dismorfne crte su visoko čelo (68%), izduženo lice (74%), kruškoliki/cjevasti oblik nosa (82%), zaobljen vrh nosa (95%), velike i lošije oblikovane uške (59%) te izduženi prsti (61%) (4). Često se nađu i neobična boja ili tekstura kose, koso položeni očni rasporci, blefarofimoz, ptoza, epikantus hipoplastična kolumela i izvrnuta donja usna (5). Kod našeg bolesnika dismorfne crte karakteristične za 17q21.31 mikrodeleksijski sindrom bile su tek dijelom prisutne zbog njegove mlade dobi, dok odrasla djevojčica ima karakterističan fenotip.

Bolesnici kod kojih je utvrđena mikrodelecija češće imaju konvulzije te

pridružene malformacije, najčešće srca, središnjeg živčanog (ageneza korpus kalozuma, ventikulomegalija, heterotopija), urogenitalnog i lokomotornog sustava, za razliku od onih kod kojih je fenotip uzrokovan genskom mutacijom (5, 6). Epilepsija kao dio kliničke slike prisutna je kod polovice oboljelih, što iziskuje redovito neuropedijatrijsko praćenje.

Citogenetička podloga ovog poremećaja je mikrodelecija 17q21.31 veličine 500-650 kb. U navedenom području dosad je izolirano nekoliko gena: *CRHR1*, *SPPL2C*, *C17orf69*, *MAPT*, *STH*, *KANSL1*, a nedavno je utvrđeno da su za fenotip odgovorni haploinsuficijencija ili mutacije u genu *KANSL1* (3, 4, 7). Gen *KANSL1* kodira protein KANSL1 koji se smatra regulatorom gena *KAT8*, koji utječe na ekspresiju histonskih proteina, tj. na oblikovanje kromatina (8). Koolen i sur., nastojali su razjasniti fenotipske posljedice haploinsuficijencije gena *KANSL1* proučavajući stanične linije troje oboljelih s klasičnim fenotipom (8). Proučavanjem *wah* gena *Drosophila*, ortologa gena *KANSL1*, utvrđena je njegova uloga u sinaptičkom prenošenju impulsa te gradi sinapse. Knockout *Drosophila* za ortolog gena *KANSL1* imale su abnormalnu morfologiju sinapsi, a četvrtina ih je pokazivala smetnje u učenju. Sve navedeno upućuje na to da gen *KANSL1* igra važnu ulogu u različitim procesima u središnjem živčanom sustavu pa tako utječe i na više moždane funkcije.

Osim delecija u egzonima za gen *MAPT* kod osoba s mikrodelecijom 17q21.31 nađene su i delecije u genu *CRHR1* (genu za receptor hormona koji

oslobađa kortikotropin). Ovaj protein je važan posrednik u nizu endokrinoloških i autonomnih procesa u organizmu. Još i danas je nejasno kako mutacije u ovom genu utječu na fenotip oboljelih (9).

U literaturi su zabilježene i endokrinološke abnormalnosti poput niskog rasta zbog nedostatka hormona rasta (10), što nije bilo prisutno kod naših bolesnika.

Sindrom intelektualnih poteškoća vezan uz gen *KANSL1* nasljeđuje se autosomno dominantno no do danas su gotovo svi opisani slučajevi nastali *de novo*. Rizik za ponavljanje poremećaja u idućim trudnoćama je mali, ali ipak nešto veći nego u općoj populaciji, budući da postoji mogućnost mozaicizma u zametnim stanicama. Dosad su opisana dva takva slučaja, pa je korisno ispitati ima li neki od roditelja niski stupanj mozaicizma u krvi (11). Ispitivanje zdravih roditelja od kojih je potekao deletirani kromosom 17 pokazala su u svim slučajevima postojanje inverzije u regiji 17q21.31 koja pogoduje nastanku ovog poremećaja (12).

S obzirom na sve navedeno, mikrodelecija 17q21.31 složen je poremećaj dijagnostika kojeg zahtijeva primjenu novijih metoda molekularne genetike poput MLPA, arrayCGH-a ili cjelogenomske analize. Zbog niza zdravstvenih poteškoća zbrinjavanje oboljelih iziskuje multidisciplinarni pristup i kontinuirano praćenje, a s obzirom i na nasljednu komponentu nužno je genetičko informiranje.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Tan TY, Aftimos S, Worgan L, et al. Phenotypic expansion and further characterisation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet.* 2009;46:480-9.
2. 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.
3. Zollino M, Orteschi D, Murdolo M, et al. Mutations in KANSL1 cause the 17q21.31 microdeletion syndrome phenotype. *Nat Genet.* 2012;44:636-84.
4. 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.
5. Dubourg C, Sanlaville D, Doco-Fenzy M, et al. Clinical and molecular characterization of 17q21.31 microdeletion syndrome in 14 French patients with mental retardation. *Eur J Med Genet.* 2011;54:144-51.
6. Cooper GM, Coe BP, Girirajan S, et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet.* 2011;43:838-46.
7. Varela MC, Krepschi-Santos AC, Paz JA, et al. A 17q21.31 microdeletion encompassing the MAPT gene in a mentally impaired patient. *Cytogenet Genome Res.* 2006;114:89-92.
8. 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.
9. Sharkey FH, Morrison N, Murray R, et al. 17q21.31 microdeletion syndrome: further expanding the clinical phenotype. *Cytogenet Genome Res.* 2009;127:61-6.
10. El Chehadeh-Djebbar S, Callier P, Masurel-Paulet A, et al. 17q21.31 microdeletion in a patient with pituitary stalk interruption syndrome. *Eur J Med Genet.* 2011;54:369-73.
11. Koolen DA, Dupont J, de Leeuw N, Vissers LE, van den Heuvel SP, Bradbury A, Steer J, de Brouwer AP, Ten Kate LP, Nillesen WM, de Vries BB, Parker MJ. Two families with sibling recurrence of the 17q21.31 microdeletion syndrome due to low-grade mosaicism. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:729-33.
12. Itsara A, Vissers LE, Steinberg KM, Meyer KJ, Zody MC, Koolen DA, de Ligt J, Cuppen E, Baker C, Lee C, Graves TA, Wilson RK, Jenkins RB, Veltman JA, Eichler EE. Resolving the breakpoints of the 17q21.31 microdeletion syndrome with next-generation sequencing. *Am J Hum Genet.* 2012;90:599-613.

Summary

MICRODELETION 17q21.31: TWO CASE REPORTS

Lj. Odak, L. Morožin Pohovski, I. Barišić

Microdeletion 17q21.31 is a rare chromosomal disorder characterized by developmental delay/intellectual disability, neonatal/childhood hypotonia, dysmorphisms, and characteristic behavioural phenotype. Additional anomalies of the heart, skeletal, urogenital and central nervous system can be present. This report presents two children - a girl at the age of 15 years and a 3-month old male infant with microdeletion 17q21.31. Multiple ligation probe amplification (MLPA) method using SALSA 245 and SALSA 371 probes showed microdeletion 17q21.31 that includes KANSL1 CRHR1 i MAPT genes in both patients. The disorder is a part of the KANSL1-related intellectual disability syndrome that could be caused by microdeletion 17q21.31 or a heterozygous intragenic mutation in KANSL1 gene. It is inherited in an autosomal dominant manner, but almost all cases result from a de novo mutation.

Descriptors: CHROMOSOMES, HUMAN, PAIR 17; DEVELOPMENTAL DISABILITIES - genetics; MOLECULAR BIOLOGY; INFANT; ADOLESCENTS

Primljeno/Received: 9. 10. 2012.

Prihvaćeno/Accepted: 15. 11. 2012.