

Mikrodelesyon sendromları

Gülen Eda Ütine¹, Pelin Özlem Şimşek-Kiper², Koray Boduroğlu³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Uzmanı, ³Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Ütine GE, Şimşek-Kiper PÖ, Boduroğlu K. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Microdeletion syndromes. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2012; 55: 42-51.

Small segmental deletions of chromosomes that are undetectable by high-resolution G-banding are called microdeletions. Microdeletions result in monosomy of the involved segment and cause clinically recognizable syndromes with variable population frequencies. These can be classified as interstitial, telomeric or subtelomeric according to the cytogenetic localization of the deleted segment, and the best known syndromes include velocardiofacial, Prader-Willi, Angelman, Williams, Smith-Magenis, and Wolf-Hirschhorn syndromes. However, 1p36 microdeletion syndrome, the most common among subtelomeric deletions causing intellectual disability, the recently described 9q34 deletion syndrome (Kleefstra syndrome), 22q13.3 deletion (Phelan-McDermid syndrome), which is estimated to be underdiagnosed owing to its rather non-specific features, and 15q13.3, 16p11.2 and 17q21.31 deletions, recently described using microarray techniques for genome-wide high-resolution screening, may cause practical difficulties in the practice of pediatrics. Clinical management of patients should include genetic counseling on the disease-causing mechanisms and risk of recurrence as well as disease-specific evaluation of manifestations.

Key words: microdeletion syndromes, submicroscopic, interstitial, telomeric, subtelomeric.

ÖZET: Yüksek çözünürlüklü G-bantlama ile saptanamayacak kadar küçük (submikroskopik) kromozomal parça kayıplarına mikrodelesyon adı verilir. İlgili segmentin monozomisi ile sonuçlanan mikrodelesyonlar toplumda belirli sıklıklarda görülen ve belirli fenotiplerle klinikte tanınabilen sendromlara yol açar. Kromozomun etkilenen bölgesine göre interstisyel, telomerik ve subtelomerik olarak sınıflanabilen mikrodelesyon sendromları arasında velokardiyofasiyal, Prader-Willi, Angelman, Williams, Smith-Magenis, Wolf-Hirschhorn gibi sendromlar en sık karşılaşılanlardır. Bununla birlikte, subtelomerik mikrodelesyonların zihinsel yetersizliğin sık görülen bir nedeni olduğunun anlaşılmasının ardından en sık terminal delesyon sendromu olduğu bulunan 1p36 mikrodelesyon sendromu, geçtiğimiz yıllarda tanımlanan 9q34 delesyonu (Kleefstra sendromu), spesifik olmayan özellikler nedeniyle klinikte gözden kaçabilen, bu nedenle bilinenden daha yaygın olduğu düşünülen 22q13.3 delesyonu (Phelan-McDermid sendromu) ve yüksek çözünürlükle genom-boyu inceleme olanağı sağlayan mikrodizin yöntemleri sayesinde yakın zamanlarda tanımlanan 15q13.3, 16p11.2, 17q21.31 delesyonları pediatri uygulamasında pratik zorluklar oluşturabilirler. Mikrodelesyon sendromu bulunan hastalara klinik yaklaşım, her hastalığa özgü değerlendirmenin yanı sıra, hastalığın oluşma mekanizması ve tekrarlama riski üzerinde durulan genetik danışmayı da içermelidir.

Anahtar kelimeler: mikrodelesyon sendromları, submikroskopik, interstisyel, telomerik ve subtelomerik.

Giemsa (G)-bantlama ile boyanmış kromozomların incelendiği rutin karyotip analizi uzun yıllar kromozom analizinde altın standart yöntem olmuştur. Ancak G-bantlama yöntemiyle karyotip analizinin çözünürlüğü en iyi koşullarda yaklaşık 5 Mb düzeyindedir. Bu nedenle rutin karyotip analizinde saptanan veya kuşku duyulan segmental delesyon, segmental duplikasyon, translokasyon gibi anomalilerin daha yüksek çözünürlüklü incelemesi için ve rutin sitogenetik inceleme ile gösterilebilmesi zaten beklenmeyecek kadar küçük kriptik değişikliklerin araştırılması için yeni yöntemler geliştirilmiştir.

Yüksek çözünürlüklü G-bantlama ile saptanmayacak kadar küçük olan (submikroskopik) kromozomal parça kayıpları mikrodelesyon olarak adlandırılır. Daha büyük segmentlerin delesyonları gibi mikrodelesyonlar da, ilgili segmentin monozomisi ile sonuçlanır. Bunun sonucunda ilgili bölgedeki genlerden, kopya sayılarının fenotip üzerine etkisi olanlar açısından haployetmezlik görülür. Haployetmezlik bazen tek başına, bazen de neden olduğu başka mekanizmalarla şu klinik etkilere neden olabilir: (1) Delesyona uğramayan homolog segmentte *imprinting* mekanizmasıyla ekspresyonu düzenlenen genler varsa gen ekspresyonu değişebilir, (2) Resesif karakterli mutasyon gösteren genler varsa klinik etkisi ortaya çıkabilir veya (3) Delesyona uğrayan bölgede yer almadığı halde “pozisyon etkisi” olarak bilinen karmaşık mekanizmanın ortadan kalkmasıyla ekspresyonu değişen komşu genler fenotipe etki edebilir.¹

Mikrodelesyonlar arasında toplumda belirli bir sıklıkta görülen, belirli bir fenotipe neden olduğu iyi gösterilmiş olan tanınabilir sendromlar vardır. Sitogenetik bakış açısıyla bu mikrodelesyon sendromları, kromozomun etkilenen bölgesine göre interstisyel, telomerik ve subtelerik delesyonlar olarak üç gruba ayrılarak incelenebilir. İnterstisyel delesyonlarda kromozomun kısa veya uzun kolunun bir kısmı delesyona dahildir, ancak telomer bölgesi bu delesyona dahil değildir. (Sub)telomerik delesyonlarda kromozom kolunun uç bölgesinde delesyon görülür, sıklıkla bu tür delesyonlar resiprokal translokasyonlarla oluştuğundan, delesyon bölgesine bir başka kromozomdan bir parça eklenmiştir.

Mikrodelesyon mekanizmaları

Mikrodelesyon ve mikroduplikasyonlar *low copy repeat* (LCR) aracılıklı homolog olmayan rekombinasyon sonucunda resiprokal olarak ortaya çıktıkları düşünülen kromozomal olaylardır. LCR ökaryotik genomda evrimsel süreçte segmental duplikasyonlar aracılığıyla ortaya çıktığı varsayılan, toplumda polimorfizm gösterdiği bilinen ve tipik olarak birkaç yüz kilobaz kadar uzun olabilen DNA dizileridir.² Bu tekrar dizilerinden zengin olan kromozom bölgeleri mayotik eşleşme sırasında karşı karşıya gelmelerinde bir hata olursa homolog olmayan kromozom bölgelerindeki LCR’ler karşı karşıya gelerek eşleşebilir (nonallelik homolog rekombinasyon).^{1,2} Böyle eşleşmelerde kardeş kromatid değişimi karşılıklı olarak eksik (delesyon) ve fazla (duplikasyon) segmentler içeren kromatidlerle sonuçlanır.

Birçok LCR bölgesi bu tür rekombinasyonlara sıklıkla neden olarak klinikte tanınabilir sendromlara yol açar. En iyi bilinen LCR bölgeleri arasında delesyonu halinde Williams sendromuna yol açan 7q11.23 ve Smith Magenis sendromuna yol açan 17p11p12 bölgeleri sayılabilir. Bu bölgelerde resiprokal duplikasyon ile ortaya çıkan sendromlar da bilinmektedir.

Sık görülen mikrodelesyon sendromları

Bu sendromlar klinik olarak tanınabilir fenotipik özellikler sergilerler. Birçoğu etiyolojik nedenin mikrodelesyon olduğu moleküler sitogenetik yöntemlerle keşfedilmeden çok önce klinik olarak tanımlanmışlardır.

İnterstisyel mikrodelesyon sendromları

del(22q11.2) – velokardiyofasiyal sendrom

22q11.2 delesyon sendromu toplumda en sık görülen mikrodelesyon sendromudur (MIM 188400)³. Sıklığı 1:4000 olarak söylenece de, yarık damak/dudak sıklığının toplumda yüksek olması (binde 7.7) ve bu hastaların %8.1’inde *del(22q11.2)* bulunması nedeniyle, değişken ekspresyon nedeniyle tanı konamayan hastalar ve erken bebeklikte ağır konjenital kalp hastalığı nedeniyle kaybedilenler de göz önüne alınarak, sendromun 2000’de bir kadar yüksek sıklıklarda görüldüğü tahmin edilir.^{4,5} DiGeorge sendromu, Shprintzen sendromu, velokardiyofasiyal sendrom, konotrunkal anomali-yüz sendromu gibi değişik adlarla birçok disipline bilinir.

Değişken bir fenotip sergilemesine rağmen kalp, yüz, damak ve damarları ilgilendiren anomalilerle karakterizedir. Öğrenme güçlükleri ve psikiyatrik sorunlardan oluşan davranış anormallikleri sıktır⁵. Bu hastalıkla ilişkili olduğu bildirilmiş fiziksel, gelişimsel ve davranışsal klinik özelliklerin sayısı 180'in üzerindedir.⁵ Bulguların hiçbiri %100 sıklıkta görülmez, dolayısıyla hiçbiri olmazsa olmaz değildir.⁵ Kardinal özelliklerin birlikteliği kuşku uyandırmalıdır. Bebeklikte yarı damak ve konotrunkal kalp hastalıklarının birlikteliği özellikle kuşku uyandırıcıdır.⁵ Şu bulguların değişik kombinasyonları ile giden klinik sonuçlar doğurabilir: konjenital kardiyak defektler, timus hipoplazisi, yarı damak, velofaringeal yetmezlik, paratiroid disfonksiyonu ve buna bağlı hipokalsemi, dismorfik yüz özellikleri. Konjenital kalp hastalığı, yarı damak ve velofaringeal yetmezlik olan her çocukta öncelikle bu mikrodelesyon hastalığı düşünülmelidir. del(22q11.2) Stickler sendromundan sonra Robin sekansına en sık yol açan ikinci sendromdur.⁵

Diğer sendromlara göre daha sık bulunan kalp anomalileri arasında sağ aortik ark, çift aortik ark veya "interrupted" aortik ark gibi aortik ark anomalileri, ventriküler septal defekt, pulmoner atrezi veya stenoz, Fallot tetralojisi ve trunkus arteriosus sayılabilir.⁵ Trakeal halka ve aberran subklaviyen arterler kuşku uyandırmalıdır.⁵

del(22q11.2) bulunan hastaların karakteristik bir fasiyal fenotipleri vardır, fakat diğer sendromlarla kıyaslandığında tipik bulguların çok dikkat çekici olmadığı, nispeten silik olduğu söylenebilir.⁵ En sık görülen özellik yaşla artan şekilde yüzün uzun bir görünümüne sahip olmasıdır. Burun da uzundur, kökü ve ucu geniş olmadığı halde köprüsünün üzeri dolgundur, bu durum "silindirik" veya "tübüler" diye söylenen bir görünüme neden olur.⁵ Çene her zaman küçük olmasa da geride yerleşimlidir (retrognati). Gözler de bu sendromda tipiktir; hafif hipertelorizmin ve palpebral aralıkların yukarı eğimli olmasının yanı sıra, alt göz kapağının ödemli, üst göz kapağının cildinin bol ve gevşek olduğu izlenimini veren bir görünüm vardır. Kulakların yerleşim ve şekil anomalileri, özellikle de heliks kıvrımlarının aşırı olması, sık görülür. Timus yokluğu hastalığa eşlik ediyorsa küçük yaşlardan itibaren kronik alt ve üst hava yolu enfeksiyonları görülebilir.⁵ Çocukluktan

başlayarak velofaringeal yetmezliği hissettiren nazone konuşma sesi, öğrenme güçlükleri, hafif gelişme geriliği farkedilir. Psikiyatrik bozukluklar (özellikle şizofreni) daha büyük yaşlarda ortaya çıkabilir; del(22q11.2) hastalarının %25-30'unda şizofreni görülebileceği ve tüm sporadik şizofreni hastalarının %1-2'sinde del(22q11.2) bulunabildiği bildirilmiştir.^{6,7}

del(22q11.2) mikrodelesyonlara yol açan genetik mekanizmanın anlaşılmasını mümkün kılan mikrodelesyon sendromu olmuştur. 22q11.2 bölgesinde birkaç LCR bulunur ve rekombinasyonu kolaylaştıran bu LCRler, karşılıklı eşleşmede ortaya çıkabilecek hatalar nedeniyle mikrodelesyon ve mikroduplikasyon oluşumuna neden olurlar. Delesyon hastaların yaklaşık %90'ında 30 civarında geni içeren 3 Mb büyüklüğünde bir bölgeyi ilgilendirir, hastaların %7-8'inde ise distal kırılma bölgesi sabit olmak üzere, 25 kadar geni içeren 1.5 Mb büyüklüğünde daha küçük mikrodelesyonlar görülebilir.⁵ LCRler nedeniyle delesyon büyüklüğünde değişkenlik görülebileceğinden klinik bulgularda da değişkenlik ortaya çıkabilir, ancak 1.5 Mb ve 3 Mb büyüklüğündeki delesyonlar arasında gen sayısı olarak çok büyük fark olmadığından bu genotip-fenotip korelasyonu çok belirgin değildir.^{5,8}

Hastaların %94'ünde delesyon *de novo* oluşur, %6'sı bir ebeveynden kalıtılır.⁹ Bu ikinci grupta hastalığın kalıtımı otozomal dominant bir özellik sergiler, bu özellik genetik danışmayı değiştirir.

del(15q11q13) – Prader Willi sendromu

Obesitenin en sık görülen genetik şekli olarak bilinen bu hastalık 10.000-15.000'de bir görülür.¹ Mikrodelesyon nedeniyle oluştuğu saptanan ilk sendromdur.¹⁰ Ayrıca insanlarda genomik *imprinting* hastalığı olarak ilk tanınan ve uniparental dizomi nedeniyle görülebildiği ilk anlaşılan sendromdur.¹¹ Dolayısıyla, farklı genetik değişikliklerle ortaya çıkabilen (genetik heterojenite gösteren) bir sendrom olma özelliğini taşır.

Multisistemik bir hastalık olan Prader-Willi sendromunun belli başlı özellikleri prenatal ve neonatal santral hipotoni, karakteristik yüz görünümü, gelişme geriliği, çocukluk çağında başlayan obesite, boy kısalığı, genital hipoplazi ve geç puberteye neden olan hipogonadizm

ve karakteristik bir davranış bozukluğudur. Morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni obesite ve ilgili komplikasyonlardır.¹²

İntrauterin dönemden başlayan hipotoni nedeniyle azalmış fetal hareketler, anormal fetal pozisyon, normal doğum başlamadığı için sezaryen yapılmak zorunda kalınması gibi öykü bulunabilir. Bebeklikte santral hipotoni, letarji, emme ve yutma sorunları, bunlara bağlı beslenme güçlükleriyle birlikte büyüme geriliği vardır. Bunu 1-6 yaş arasında aşırı kilo alımıyla birlikte boy kısalığı, santral yağ birikimine bağlı kalın gövde ve proksimal kısımlarında daha tumbul olan ekstremiteler ve nispeten küçük eller ve ayaklar ve özellikle erkeklerde görülen küçük dış genitalya izler. Bu yaşlardan sonra tipik olarak doymak bilmez bir iştah ve yemek arama davranışı vardır, yiyeceğe ulaşabilmek amacıyla dolap karıştırma, yiyecek ve para çalma, bu nedenle yalan söyleme gibi davranış sorunları görülebilir.¹² Öfke nöbetleri, agresyon, inatlaşma siktir, obsesif kompulsif bozukluk, psikotik bozukluklar da görülebilir.¹² Davranış sorunları önemli bir problem haline gelebilir. Hastalarda hafif-orta zeka geriliği vardır, hem motor, hem de mental gelişme basamaklarında geri kalırlar.^{12,13} Okuma, görsel-uzaysal beceriler ve uzun dönem belleğin nispeten korunduğu, aritmetiksel algının ve kısa dönem belleğin daha zayıf olduğu bir kognitif patern belirgin olabilir.¹²⁻¹⁵ Hastalar genellikle *jigsaw* ve kelime bulmaca oyunlarında başarılıdırlar.^{12,13} Hipogonadotropik hipogonadizm prenatal başlangıçlıdır, pubertenin gecikmesine neden olur ve erişkin yaşta da devam eder.¹² Erişkinlerin hayat kalitesini en çok düşüren semptomların davranışsal ve psikiyatrik sorunlardan kaynaklandığı bildirilmiştir.¹²

Bebeklikte obes olmayan hastalarda bile vücut yağ oranı artmıştır.¹⁶ Doğum boyu ve kilosu normal olsa da, bebeklikteki beslenme güçlükleri ve pubertal boy uzama atağının gerçekleşmemesi nedeniyle hastalar kısa boyludurlar. Büyüme hormonu eksikliği de görülür. Erken çocukluktan başlayan obesite nedeniyle tip 2 diyabet, hipertansiyon, kardiyopulmoner rahatsızlıklar (pickwick sendromu), uyku apneleri, tromboflebit vb obesite komplikasyonları önemli morbiditeye neden olur.¹²

Bitemporal mesafenin dar, gözlerin badem şekilli, üst dudakın ince, ağız köşelerinin

aşağı dönük olduğu yüz görünümü tipiktir. Dar ve aşağı eğimli omuzlar, trunkal obesite, genu valgum ve eklem yerlerinde kıvrımların bulunmadığı düz kenarlı tumbul bacaklarla karakterize bir habitus vardır.¹²

Özellikle mikrodelesyonun saptanmasının teknolojik olarak mümkün olmadığı veya zor olduğu yıllarda geliştirilmiş bazı klinik skorlama sistemleri hastaların tanısına yardımcı olabilir. Bununla birlikte hipotoninin çok belirgin ve önemli bir bulgu olması nedeniyle persistan hipotonisi olan bütün yenidoğanların bu hastalık için incelenmeleri önerilir.^{17,18}

Prader-Willi sendromuna yol açan bütün genetik mekanizmalar ilgili kromozom bölgesinde yer alan ve normalde sadece babadan eksprese edilen genlerde eksikliğe veya paternal ekspresyonun yokluğuna yol açar. Hastaların %75'inde bu durum paternal kromozomdaki yaklaşık 4 Mb büyüklüğündeki mikrodelesyona bağlıdır. Hastaların %20-25'inde ise her iki 15. kromozom anneden kalıtılmıştır (maternal uniparental dizomi (UPD)). Kalan %5 veya daha az hastada ise paternal ekspresyonun kaybı, bu özelliği sağlamakla görevli *imprinting center* mutasyonlarına, delesyonlarına veya translokasyon gibi düzenlenmelerle ilgili genlerin disrupsiyonuna bağlıdır.¹² Etiyolojinin aydınlatılması hastalığın aile içinde tekrarlama riskini etkileyebileceğinden genetik danışmayı değiştirebilir.

del(15q11) – Angelman sendromu

Klinik olarak tanınabilen bir nörodavranışsal hastalıktır. Tahminen 12.000-20.000'de bir görülür. Ağır gelişme geriliği, konuşmama, ataksik yürümeyle dikkat çeken denge ve hareket bozuklukları, nöbetler, ilerleyici mikrosefali ile spontan ve yersiz kahkahalarla dikkate gelen heyecanlı, mutlu duygulanım paterni vardır. Bebeklikteki gelişimsel sorunlar spesifik olmadığından hastalığın tanısı karakteristik özelliklerin belirgin hale geldiği 3-7 yaşları arasında konur.¹⁹ Klasik yüz görünümünde derin yerleşimli gözler, geniş çene, geniş ağız, aralıklı yerleşimli dişler dikkati çeker. Hastalar kollarını fleksiyondan tutma ve spontan kahkahalar atma eğilimdedirler, ataksik yürümeyle birlikte bu habitus hastalığın "mutlu kukla sendromu" olarak adlandırılmasına neden olmuştur.

Angelman sendromu 15q11q13 bölgesinde anneden gelen *imprinted domain* kaybı ile ortaya çıkar. Angelman sendromunun %75'i maternal kromozomdaki bir mikrodelesyon sonucunda maternal *imprinted domain* yokluğuna bağlıdır.¹⁹ Mikrodelesyon sonucu ortaya çıkan hastalıkta en ağır fenotip gözlenir; mikrosefali, nöbetler, motor ve dil alanında gecikmeler çok belirgindir. Alıcı dil becerileri ile sözel olmayan iletişim becerileri, ifade edici dil becerisinden daha az etkilenmiştir. Hipopigmentasyon da delesyon tipi Angelman sendromunda izlenen bir özelliktir.²⁰ Normalde sadece anneden eksprese edilen ve hastalıktan sorumlu asıl gen olan *UBE3A*'nın bulunduğu bu bölgenin her iki kopyasının da paternal kalıtılmış olması (uniparental dizomi) (%2-5) veya bölgeye maternal tipte imprint konamaması (%2-5) da hastalığa yol açabilir.¹⁹ Uniparental dizomi tipi hastalıkta fiziksel büyümenin normal olduğu, hareket bozuklukları ve nöbetlerin daha az izlendiği gözlenmiştir.²¹ *Imprinting* hatasına veya uniparental dizomiye bağlı hastalarda dil yeteneğinin ve gelişimsel düzeyin diğer tiplere göre daha iyi olduğu, 50-60 kelime ve basit cümlelerle konuşabildikleri de bildirilmiştir.²² Sadece *UBE3A* genindeki mutasyonlar da hastalığın %20'sinden sorumlu olabilir.¹⁹

Angelman sendromunda değişik tiplerde nöbetler, hafif veya ağır şiddette koordinasyon bozuklukları, kaba motor basamaklarda önemli düzeyde gecikmeler gibi nörolojik sorunlarla, uyku bozuklukları, kısa dikkat süresi, otistik spektrumda yer alan davranışlar gibi davranışsal sorunlar ön planda olabilir.²⁰

del(7q11.23) – Williams sendromu

Williams sendromu 7q11.23 bölgesinde 21 geni içeren yaklaşık 1.5 Mb büyüklüğündeki mikrodelesyonla ortaya çıkan ve 10.000'de bir görülen bir hastalıktır. Tanısı dismorfik yüz özelliklerinin karakteristik paterninin yanı sıra gelişme geriliği, göreceli boy kısalığı, bağ dokusu anormalliği ve bunun oluşturduğu bulgular, kendine özgü kognitif profil ve tipik kişilik özelliklerinin tanınmasıyla konur.²³

Bebekler ve küçük çocuklarda geniş alın, bitemporal darlık, periorbital dolgunluk, tombul burun ucu, geniş ağız, kalın dudaklar, aralıklı yerleşimli dişler, küçük çene ve dolgun yanaklar vardır. Büyük çocuklar ve erişkinlerde belirgin supraorbital bölge, dental maloklüzyon ve uzun

boyun da bulgulara eklenir²³. Hastalarda dil yeteneği ve işitsel belleğin güçlü, görsel-uzaysal algının zayıf olduğu kendine özgü bir kognitif profil ve hafif zeka geriliği vardır. Kişilikleri empati kurma, arkadaş canlısı olma, dikkat eksikliği ve anksiyete ile tipiktir.^{23,24}

Sendromun ilk tanımlanmasından beri bilinen karakteristik davranış, hastaların bebeklikten başlayarak insan yüzüne ve özellikle gözlerine uzun süre bakmaları, oyun çocuğu çağında muayene sırasında verilen dış uyaranlar yerine yüze bakmayı tercih etmeleri, yüz ifadeleriyle ve çıkardıkları seslerle dikkat çekmeye ve duyguları paylaşmaya çalışmaları ile kendini gösterir.²⁵⁻²⁸ Ancak daha ileri çocukluk yıllarında sosyal ipuçlarını yakalamakta geri kalmaları, konuşma sırasında stereotipik ifadeler kullanmaları, perseverasyon şeklinde yanıtlar vermeleri, yüz ifadelerini anlamakta güçlük çekmeleri ve sosyal alan dışı konularda yüksek düzeyde anksiyeteleri nedeniyle arkadaşlık kurmak ve devam ettirmekte zorluk çekerler.²⁹⁻³²

Hastaların %80'inde konjenital kalp hastalığı vardır, bunun %75'i supravavüler aort stenozu, %25'i de supravavüler pulmoner stenoz şeklindedir.^{23, 33} Periferik pulmoner stenoz etkilenmiş bebeklerin %50-75'inde vardır, ama zamanla iyileşir.^{34,35} Mikrodelesyon elastin genini (*ELN*) içerir, bu durum hastalarda kalın ses, gastroözefageal reflü, inguinal, hiatal ve umbilikal herniler, arteriyopati, kronik otitis media (östaki tüpünün elastikiyetinin azalması ile ilgili) gibi bileşenlerin olduğu bir bağ dokusu tutulum paterni de oluşturur. Aynı nedenle herhangi bir damarın daraldığı görülebilir, örneğin hastaların %40'ında renal arter stenozu görülebilir. Sık sözü geçen bir bulgu olmakla birlikte infantil idiyopatik hiperkalsemi bebeklerin sadece %15'inde görülür. Bunun kabızlık, bebeklikte görülebilen irritabilite, kusma, iştahsızlık gibi yakınmalar ile sık idrara çıkma, enürezis, nefrokalsinozis gibi yakınmalara da katkıda bulunduğu tahmin edilir.²³

del(11p13) – WAGR

11p13 bölgesindeki interstisyel delesyonla oluşan WAGR sendromu primer özellikleri olan Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve mental retardasyonun ilk harflerinden oluşan bir akronimle anılan bir mikrodelesyon sendromudur. Delesyon başlıca

iki geni içerir: Wilms tümörü ve erkek genital anomalilerine bir tümör supresör gen olan *WT1*, aniridiye de gözün embriyonik gelişiminden sorumlu *PAX6* geninin delesyonu neden olur. Mental retardasyonun bölgede yer alan diğer bazı genlerin sonucunda oluştuğu tahmin edilmektedir. Aniridi hemen daima vardır ve en dikkat çekici bulgudur.³⁶ Dış genital anomaliler kız bebeklerde bulunmayabilir. Wilms tümörü hastaların %50'sine kadar yüksek oranda gelişebilir.^{36,37} Bu nedenle aniridisi olan bebekler WAGR açısından araştırılmalıdır; tanı alanlar Wilms tümörü gelişimi açısından ve uzun dönemde geliştiği artık iyi bilinen ve hastalığın önemli bir bulgusu olan geç başlangıçlı nefropati yönünden izlenmelidir.³⁶

WAGR sendromuna yol açan delesyonlar yaklaşık 700 kb büyüklüğündedir, yaklaşık %90'ı *de novo* olarak ve paternal 11p13'te oluşur.³⁶⁻³⁸

del(17p11.2) – Smith-Magenis sendromu

17p11.2 bölgesindeki interstisyel delesyonla ortaya çıkan bu sendrom 25.000'de bir görülür.³⁹ Tanı erken çocuklukta daha belirsiz, ilerleyen yaşla daha aşikar olan fiziksel, davranışsal ve gelişimsel özelliklerin özgün ve karmaşık paterninin klinik olarak fark edilmesiyle konur.⁴⁰ Karakteristik kraniyofasiyal özellikler nispeten geniş ve midfasiyal hipoplazi gösteren bir yüzde göreceli olarak birbirine yakın duran derin yerleşimli gözler, kalın kaşlar, kare şekilli çene, kalın ve dışa dönük üst dudaktır. Göz anomalileri sıktır, işitme kaybı bulunabilir.⁴⁰ Hipotoni en az %90 hastada doğumdan itibaren vardır, daha sonra dil ve motor alanda da gecikme görülür.^{40,41} Uyku bozukluğu, tersine dönmüş sirkadiyen ritim, agresif davranışlar, stereotipiler, kendine zarar verme davranışı ve duyuşsal uyaranlara aşırı hassasiyet ve değişken derecelerdeki mental retardasyon tipik nörodavranışsal fenotipi oluşturur. Kendine zarar verme davranışı başını vurma, tırnaklarını çekme, deri koparma, yüzünü tokatlama ve daha karakteristik olarak vücut orifislerine yabancı cisim insersiyonu şeklinde olabilir.⁴⁰ Yaşamın ilk yılında aşırı uyuma ve 12-18 aydan itibaren uyku ritminin bozulması ile kendini kucaklama tarzındaki stereotipik hareket de sendromun karakteristik özellikleri arasındadır.^{40, 42,43} Hastaların üçte birinde konjenital kalp hastalığı, üçte ikisinde

işitme kaybı bulunur, yarısından fazlasında ileri çocukluk yıllarında skolyoz oluşur^{40,43}. *RAI1* genindeki mutasyonların Smith-Magenis sendromunu oluşturan fenotipik bulguların çoğuna neden olduğu gösterilmiştir.⁴³⁻⁴⁵

del(8q24) – Langer-Giedion sendromu

Trikorinofalangeal sendrom tip 2 (*TRPS2*) olarak da bilinen bu hastalık tipik yüz özellikleri, ekzostozlar ve mental retardasyonla karakterizedir. İnce, seyrek ve yavaş uzayan saçlar, kırılğan distrofik tırnaklar, armut şekilli büyük bir burun, konik şekilli epifizlerin ve ekzostozların görüldüğü eğri parmaklar izlenir.¹ Trikorinofalangeal sendrom tip 1 (*TRPS1*) TRP geninde mutasyon olduğunda görülür, eğer mikrodelesyon varsa ve komşu *EXT1* genini de içeriyorsa, yukarıda anlatılan *TRPS2* ile sonuçlanır.¹

del(17p13.3) – Miller-Dieker sendromu

LIS1 genini içeren bu mikrodelesyon sendromunda lizensefaliye eşlik eden dismorfik özellikler vardır. Yüksek bir alın, bitemporal darlık, özellikle ağlarken beliren tipik bir vertikal kırışıklık, hipertelorizm, yukarı eğimli palpebral aralıklar, kısa ve ucu kalkık bir burun ve kalın, uzun bir üst dudakla köşeleri aşağı dönük bir ağız vardır.¹ Konjenital kalp hastalığı, omfalosel ve eklem kontraktürleri gibi eşlik eden anomaliler bulunabilir.¹

Telomerik mikrodelesyon sendromları

Klinik olarak tanınabilen ve en sık görülen bazı telomerik mikrodelesyon sendromları şunlardır:

del(4p) - Wolf-Hirschhorn sendromu

1960'lı yıllardan beri bilinen bu hastalığın 1/50.000-100.000 gibi bir sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir.^{45,46} Prenatal ve postnatal büyüme geriliği, mikrosefali, ciddi gelişme geriliği, hipotoni ve nöbetler ile birlikte yüzde yüksek alın, belirgin alın, hipertelorizm, strabismus, belirgin burun kökü ve kısa filtrum nedeniyle ortaya çıkan "Yunan miğferi" profili karakteristiktir. Kaşlar yay şeklinde ve medialde seyrek, üst dudak kalın ve ortası çıkıktır, ağız köşeleri aşağı dönüktür. Yarık damak / dudak hastaların üçte birinde bulunur.⁴⁶ Hayatın ilk yılları içindeki mortalitesi %30'lara ulaşır,

yarık damak, kalp ve böbrek anomalileri, pulmoner hipoplazi, diyafram hernisi, sık akciğer enfeksiyonları bunun başlıca nedenleri arasındadır.⁴⁷

Delesyon hastaların %75'inde *de novo* ve izoledir, %12'sinde halka kromozom 4, kromozomal mozaizm ve sporadik dengesiz translokasyon gibi anomalilerle görülür, kalan %13'ünde ise dengeli parental kromozomal translokasyonların dengesiz dağılımı nedeniyle ortaya çıkar.^{45,46}

del(5p) - Cri du chat sendromu

Kromozom 5'in kısa kolunda değişik büyüklüklerde görülebilen bir terminal delesyonun sonucu olarak ortaya çıkar. Sıklığı 15.000-50.000'de birdir. Karakteristik özellik erken bebeklikte dikkat çeken kedi miyavlaması şeklinde ince sesli monoton bir ağlamadır. Gelişme geriliği ve mental retardasyon oldukça şiddetlidir. Mikrosefali, yuvarlak yüz, basık burun kökü, hipertelorizm, epikantal katlantılar, strabismus, mikrognati görülür. Nöbet siktir. Malformasyonlar çok sık değildir, ancak kardiyak, nörolojik ve renal anomaliler, sindaktili, hipospadias ve kriptorşidizm görülebilir.⁴⁸

Subtelomerik mikrodelesyon sendromları

Submikroskopik kromozom anomalileri insanlarda malformasyonların ve mental retardasyonun sık görülen nedenlerinden birini oluşturur. Küçük olmaları nedeniyle rutin karyotip analizinde saptanamayacakları bilinen (sub)telomerik bölgelerin genden zengin olduklarının anlaşılmasından sonra bu bölgelerin kopya sayısı değişikliklerinin mental retardasyonun önemli bir nedeni olabileceği anlaşılmış ve 1990'lı yılların ilk yarısından sonra yapılan birçok çalışmayla her bir kromozomun her iki terminal bölgesindeki genomik değişikliklerin yol açtığı klinik özellikler hızla tanımlanmıştır. Bu kopya sayısı değişiklikleri kayıp veya kazanım şeklinde olabilir. Aynen trizomilerin monozomilerden daha iyi tolere edilmeleri gibi, submikroskopik düzeydeki kazanımlar da genel olarak kayıplardan daha hafif klinik tablolara yol açarlar.

del(1p36)

Geçtiğimiz birkaç yıl içinde tanımlanmış olmakla birlikte klinik özellikleri bugün

çok iyi anlaşılmış olan 1p36 mikrodelesyon sendromunun aynı zamanda insanlarda en sık görülen terminal delesyon olduğu anlaşılmıştır.⁴⁹ Kraniofasial dismorfik özellikler çarpıcı, tipik ve ayırt ettiricidir. Hastalarda mikrobrakisefali, büyük ve geç kapanan ön fontanel, belirgin bir alın, düz ve düşük yerleşimli kaşlar, derin yerleşimli gözler, basık burun kökü ve orta yüz hipoplazisi, uzun filtrum, sivri çene, düşük yerleşimli, arkaya dönük ve anormal şekilli kulaklar, brakidaktili, kamptodaktili ve kısa ayaklar vardır. Mental retardasyon hemen daima vardır ve genellikle orta-ağır düzeydedir. Ağır hipotoni, nöbetler, disfaji ve kalp defektleri sık görülür. Yapısal beyin ve kalp anomalileri, göz ve görme sorunları, işitme kaybı siktir. Konuşma sorunu ağırdır ve koordine hareketlerin kontrolü de zayıftır. Hiperaktivite, stereotipiler, kendine zarar verici davranışlar görülür.^{49,50}

del(9q34) – Kleefstra sendromu

Geçtiğimiz yıllarda tanımlanan yeni bir sendrom olan Kleefstra Sendromunda etkilenmiş bireylerde ağır hipotoni, motor gerilik ve konuşma gecikmesi vardır. Dismorfik yüz özellikleri vardır; mikrobrakisefali, hipertelorizm, sinofris, yay şeklinde kaşlar, orta yüz hipoplazisi, kısa ve ucu kalkık burun, alt dudağın eversiyonu, ağız köşelerinin aşağı dönüklüğü görülür. Hastaların yarısında özellikle atriyal veya ventriküler septal defekt şeklinde konjenital kalp hastalığı bulunur. Epilepsi, davranış ve uyku bozuklukları hastaların az bir kısmında görülür. Gözleri, kulaklar, ekstremiteleri ve genital organları ilgilendiren majör ve minör anomaliler bulunabilir. Mikrodelesyonun büyüklüğü 0,4-3 Mb arasında değişken olabilir.⁵¹

del(22q13.3) – Phelan-McDermid sendromu

Günümüze kadar 200'den fazla hasta tanımlanarak birlikte, spesifik olmayan özellikler nedeniyle klinikte gözden kaçan ve gerçek sıklığı bilinmeyen bir sendromdur. Başlıca yakınma 3-4 yaşlarına kadar çok sınırlı bir kelime haznesiyle giden ve bundan sonra da tamamen kaybedilen konuşma yeteneğidir. Aslında sendromun başlıca özellikleri neonatal hipotoni, global gelişimsel gecikme, ciddi düzeyde konuşma sorunları, normal veya normalden daha hızlı büyümedir. Fasiyal

dismorfik özellikler dolikosefali, kalın kaşlar, orta yüz basıklığı, geniş burun kökü, bulböz burun ucu, derin yerleşimli gözler, ptozis, uzun kirpikler, dolgun yanaklar ve belirgin kulaklardır. Sık görülen diğer fiziksel özellikler arasında büyük tombul eller, displastik ayak tırnakları, yüksek ağırlık eşliği sayılabilir. Hayatı tehdit eden bir anomali bulunmaz. Kas tonusunu, koordinasyonunu, gücünü, kognitif becerileri ve iletişim becerilerini artıran tedaviler birçok hasta için yeterlidir.⁵²

Yeni tanımlanan mikrodelesyon sendromları

Mikrodizin yöntemleri gibi yüksek çözünürlükle genom-boyu inceleme olanağı sağlayan günümüz teknolojileri sayesinde her geçen gün artan sayılarda yeni mikrodelesyon ve mikroduplikasyon sendromları tanımlanmaktadır.

del(15q13.3)

Daha önceki incelemeyle mental retardasyon nedeni bulunamamış hastalar arasında %0.3 gibi nispeten yüksek bir sıklıkta görüldüğü yakın zamanda anlaşılmış olan bu sendromda mental retardasyon düzeyi hafif veya ortadır. Bu hastalarda otistik spektrumdaki klinik özellikler, şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklar, idiyopatik jeneralize epilepsi veya diğer EEG anormallikleri daha sık görülür. Fiziksel fenotip değişikdir, hipertelorizm, yukarı eğimli palpebral aralıklar, belirgin filtrum, kalın ve dışarı dönük dudaklar gibi hafif fasiyal dismorfik özelliklerle ellerde beşinci parmaklarda kısalık veya klinodaktili, 4. metakarplarda kısalık bulunabilir.^{53,54}

del(16p11.2)

2008 yılında iki ayrı çalışmada otizmle ilişkili bulunan bu mikrodelesyon aslında normal zeka ve hafif dismorfik özelliklerden ağır zeka geriliği ve minör/majör konjenital anomalilere kadar değişik bir yelpazede bulunabilen değişken bir fenotipe yol açabilir. Hastalarda basık ve hipotonik bir yüz, derin yerleşimli gözler, düşük yerleşimli ve arkaya rotasyonda kulaklar ve ince üst dudak görülür. Sık geçirilen kulak enfeksiyonları, orofasiyal yarıklar, konjenital kalp hastalıkları, minör el ve ayak anomalileri bulunabilir.^{53,54}

del(17q21.31)

Erken başlangıçlı hafif veya ağır dereceli global psikomotor gecikme, hipotoni ve beslenme güçlükleri ile kliniğe gelen bu yeni tanımlanmış hastalığın PWS ile kıyaslanabilir bir sıklıkta, 16.000'de bir görüldüğü tahmin edilmektedir. Uzun yüz, yüksek veya geniş alın, yukarı eğimli palpebral aralıklar, öne dönük ve büyük kulaklar, armut şekilli büyük bir burun ve alt dudak eversiyonu vardır. Bebeklikte fasiyal hipotoni ve açık ağız dikkati çekerken çocuk büyüdükçe tipik yüz özellikleri belirir. Ektodermal yapılarda pigmentasyon anomalileri olabilir. Uzun parmaklar, nazal konuşma sesi, arkadaş canlısı kişilik, kriptorsidizm, epilepsi, hipermetropi, pektus ekskavatum, konjenital kalp hastalıkları, böbrek ve ürolojik anomaliler, kalça dislokasyonu ve spinal deformiteler de görülebilir.^{53,54}

Genetik danışma

Hastaya yaklaşım yönünden mikrodelesyon sendromunun mümkün olduğunca eksiksiz ve ayrıntılı şekilde tanımlanması çok önemlidir. Genel olarak delesyonlar genomik eksiklik oluşturmaları nedeniyle duplikasyonlardan daha fazla klinik sorunlara yol açarlar. Resiprokal translokasyon taşıyıcılığı vb nedenlerle ebeveynlerden aktarılmamış olan ve indeks vakada *de novo* ortaya çıkmış olan değişiklikler, özellikle de delesyon tipindeyse, etiyolojik olarak anlamlı (nedensel) kabul edilir. Sitogenetik anomalinin etraflıca tanımlanmasından sonra, bu anomalinin özelliklerine göre, hastaya özel bir yaklaşım planı belirlenir.

de novo değişikliklerde genetik danışma verilirken aile içinde bu durumun tekrarlama riski teorik olarak yok kabul edilse bile, pratikte %1 veya daha az da olsa tekrarlama riski vardır. Bu nedenle ve özellikle germ hücre dizisi mozaizmi hiçbir zaman dışlanamayacağından gelecek gebeliklerde prenatal tanı önerilmesi yanlış bir yaklaşım değildir. Üstelik bu tür *de novo* değişikliklerin hangi etkiler ve mekanizmalarla oluştuğu günümüzde iyi belirlenmiş olmadığından, bir ailede bu tür bir değişikliğin bir kez ortaya çıkması, bir kez daha ortaya çıkabileceği yönünde kuşku ve endişe uyandırabilir. Bu nedenlerle gelecekteki gebeliklerde fetal örneklerden, indeks vakadaki değişikliği göstermeyi sağlayan yöntem kullanılarak, aynı analiz yapılmalıdır.

Mikrodelesyonun ailesel olarak resiprokal translokasyon vb sitogenetik değişikliğe bağlı olduğu durumlarda, ailede taşınan sitogenetik değişikliğin türüne göre, tekrarlanma riski %50 kadar yüksek olabilir. Bu durum sözkonusu olduğunda da gelecekteki gebeliklerde fetal örneklerden, indeks vakadaki değişikliği göstermeyi sağlayan yöntem kullanılarak, aynı analiz mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Firth HV, Hurst JA. Deletions and duplications. Chapter 5: Chromosomes. In: Firth HV, Hurst JA (eds). Oxford Desk Reference Clinical Genetics. New York: Oxford University Press, 2005: 520-522.
- Strachan T, Read AP. Instability of the human genome: mutation and DNA repair. Chapter II. In: Strachan T, Read AP (eds). Human Molecular Genetics (3rd ed). New York: Garland Science, 2004: 316-349.
- Devriendt K, Fryns JP, Mortier G, van Thienen MN, Keymolen K. The annual incidence of DiGeorge/velocardiofacial syndrome. *J Med Genet* 1998; 35: 789-790.
- Shprintzen RJ, Schwartz R, Daniller A, Hoch L. The morphologic significance of bifid uvula. *Pediatrics* 1985; 75: 553-561.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). Management of Genetic Syndromes (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 615-631.
- Drew LJ, Crabtree GW, Markx S, et al. The 22q11.2 microdeletion: fifteen years of insights into the genetic and neural complexity of psychiatric disorders. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29: 259-281.
- Karayorgou M, Simon TJ, Gogos JA. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 402-416.
- Morrow B, Goldberg R, Carlson C, et al. Molecular definition of the 22q11 deletions in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1391-1493.
- Firth HV, Hurst JA. 22q11 deletion syndrome. Chapter 5: Chromosomes. In: Firth HV, Hurst JA (eds). Oxford Desk Reference Clinical Genetics. New York: Oxford University Press, 2005: 490-492.
- Ledbetter DH, Riccardi VM, Airhart SD, Strobel RJ, Keenen SB, Crawford JD. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med* 1981; 304: 325-329.
- Nicholls RD, Knoll JH, Butler MG, Karam S, Lalande M. Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in non-deletion Prader-Willi syndrome. *Nature* 1989; 342: 281-285.
- Cassidy SB, McCandless SE. Prader-Willi syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). Management of Genetic Syndromes (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 429-448.
- Dykens EM. Are jigsaw puzzle skills "spared" in persons with Prader-Willi syndrome? *J Child Psychol Psychiatry* 2002; 43: 343-352.
- Curfs LM, Fryns JP. Prader-Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1992; 28: 99-104.
- Dykens EM, Hodapp RM, Walsh K, Nash L. Profiles, correlates and trajectories of intelligence in individuals with Prader-Willi syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31: 1125-1130.
- Butler MG. Prader-Willi syndrome: current understanding of cause and diagnosis. *Am J Med Genet* 1990; 35: 319-332.
- Günay-Aygün M, Schwartz S, Heeger S, O'Riordan MA, Cassidy SB. The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics* 2001; 108: e92.
- Miller SP, Riley P, Shevell MI. The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited. *Pediatrics* 1999; 134: 226-228.
- Williams CA. Angelman syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). Management of Genetic Syndromes (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 53-62.
- Williams CA, Driscoll DJ, Dagli AI. Clinical and genetic aspects of Angelman syndrome. *Genet Med* 2010; 12: 385-395.
- Saitoh S, Wada T, Okajima M, Takano K, Sudo A, Niikawa N. Uniparental disomy and imprinting defects in Japanese patients with Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005; 27: 389-391.
- Nazlıcan H, Zeschnigk M, Claussen U, et al. Somatic mosaicism in patients with Angelman syndrome and an imprinting defect. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2547-2555.
- Morris CA. Williams syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). Management of Genetic Syndromes (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 655-665.
- Mervis CB, Robinson BF, Bertrand J, Morris CA, Klein-Tasman BP, Armstrong SC. The Williams syndrome cognitive profile. *Brain Cogn* 2000; 44: 604-628.
- Morris CA. The behavioral phenotype of Williams syndrome: a recognizable pattern of neurodevelopment. *Am J Med Genet* 2010; 154C: 427-431.
- Mervis CB, Morris CA, Klein-Tasman BP, et al. Attentional characteristics of infants and toddlers with Williams syndrome during triadic interactions. *Dev Neuropsychol* 2003; 23: 243-268.
- Jarvinen-Pasley A, Bellugi U, Reilly J, Mills DL, Galaburda A, Reiss AL. Defining the social phenotype in Williams syndrome: a model for linking gene, the brain, and behavior. *Dev Psychopathol* 2008; 20: 1-35.
- Klein-Tasman BP, Mervis CB, Lord C, Phillips K. Socio-communicative deficits in young children with Williams syndrome: performance on the autism diagnostic observation schedule. *Child Neuropsychol* 2007; 13: 444-467.

29. Gosch A, Pankau R. Personality characteristics and behaviour problems in individuals of different ages with Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 527-533.
30. Udwin O, Yule W. A cognitive and behavioral phenotype in Williams syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1990; 13: 232-244.
31. Santos A, Silva C, Rosset D, Deruelle C. Just another face in the crowd: evidence for decreased detection of angry faces in children with Williams syndrome. *Neuropsychologia* 2010; 48: 1071-1078.
32. Munoz KE, Meyer-Lindenberg A, Hariri AR, et al. Abnormalities in neural processing of emotional stimuli in Williams syndrome vary according to social vs. non-social content. *Neuroimage* 2010; 50: 340-346.
33. Morris CA, Dilts C, Dempsey SA, Leonard CO, Blackburn B. The natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113: 318-326.
34. Wren C, Oslizlok P, Bull C. Natural history of supravalvular aortic stenosis and pulmonary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1625-1630.
35. Keçecioglu D, Kotthoff S, Vogt J. Williams-Beuren syndrome: a 30-year follow-up of natural and postoperative course. *Eur Heart J* 1993; 14: 1458-1464.
36. Clericuzio CL. WAGR syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 645-653.
37. MedQuest 2003. The results of a survey of 50 patients with WAGR syndrome. Published online: www.WAGR.org.
38. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man* (2nd ed). New York: Walter de Gruyter, 2001: 485-490.
39. Greenberg F, Guzzetta V, De Oca-Luna RM, et al. Molecular analysis of the Smith-Magenis syndrome: a possible contiguous gene syndrome associated with del(17)(p11.2). *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1207-1218.
40. Smith AC, Gropman A. Smith-Magenis syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 507-525.
41. Elsea SH, Girirajan S. Smith-Magenis syndrome. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 412-421.
42. Gropman AL, Duncan WC, Smith AC. Neurologic and developmental features of the Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Pediatr Neurol* 2006; 34: 337-350.
43. Elsea SH, Williams SR. Smith-Magenis syndrome: haploinsufficiency of RAI1 results in altered gene regulation in neurological and metabolic pathways. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: e14.
44. Slager RE, Newton TL, Vlangos CN, Finucane B, Elsea SH. Mutations in RAI1 associated with Smith-Magenis syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 466-468.
45. Lurie IW, Lazjuk CL, Ussova I, Presman EB, Gurevich DB. The Wolf-Hirschhorn syndrome. I. Genetics. *Clin Genet* 1980; 17: 375-384.
46. Battaglia A. Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 667-676.
47. Shannon NL, Maltby EL, Rigby AS, Quarrell OW. An epidemiological study of Wolf-Hirschhorn syndrome: life expectancy and cause of mortality. *J Med Genet* 2001; 38: 674-679.
48. Cerruti Mainardi P. Cri du Chat syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 33.
49. Heilstedt HA, Ballif BC, Howard LA, et al. Physical map of 1p36, placement of breakpoints in monosomy 1p36, and clinical characterization of the syndrome. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1200-1212.
50. Vieira GH, Rodriguez JD, Boy R, et al. Differential diagnosis of Smith-Magenis syndrome: 1p36 deletion syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2011; 155: 988-992.
51. Stewart DR, Kleefstra T. The chromosome 9q subtelomere deletion syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2007; 145C: 383-392.
52. Phelan MC, Stapleton GA, Rogers RC. Deletion 22q13 syndrome (Phelan-McDermid syndrome). In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes* (2nd ed). New Jersey: Wiley-Liss, 2005: 171-181.
53. Galasso C, Lo-Castro A, El-Malhany N, Curatolo P. "Idiopathic" mental retardation and new chromosomal abnormalities. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 17.
54. Slavotinek AM. Novel microdeletion syndromes detected by chromosome microarrays. *Hum Genet* 2008; 124: 1-17.