Kliničke karakteristike rasta u djece s mikroduplikacijskim i mikrodelecijskim sindromima

Stanišić, Ivana

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:509637

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Stanišić

KLINIČKE KARAKTERISTIKE RASTA U DJECE S MIKRODUPLIKACIJSKIM I MIKRODELECIJSKIM SINDROMIMA

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

Doc. dr. sc. Bernarda Lozić, prim. dr. med.

Split, srpanj 2020.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Stanišić

KLINIČKE KARAKTERISTIKE RASTA U DJECE S MIKRODUPLIKACIJSKIM I MIKRODELECIJSKIM SINDROMIMA

Diplomski rad

Akademska godina:

2019./2020.

Mentor:

Doc. dr. sc. Bernarda Lozić, prim. dr. med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

1.1. Poremećaj rasta 2

1.1.1. Prenatalni zastoj rasta 3

1.1.2. Postnatalni zastoj rasta 3

1.1.3. Sindromski oblici niskog rasta 3

1.2. Strategije genetskog ispitivanja rasta 4

1.2.1. Klasična kariotipizacija 4

1.2.2. Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) 5

1.2.3. Molekularna kariotipizacija 6

1.3. Mikrodelecijski i mikroduplikacijski sindromi povezani s niskim rastom 7

1.3.1. Mikrodelecija 22q11.2 7

1.3.2. Williams-Beurenov sindrom 9

1.3.3. 3p delecijski sindrom 10

1.4. Podaci o povezanosti niskog rasta i CNV-a iz dosadašnjih istraživanja 11

2. CILJ ISTRAŽIVANJA 15

2.1. Ciljevi istraživanja 16

2.2. Hipoteza 16

3. MATERIJALI I METODE 17

3.1. Ispitanici 18

3.2. Ustroj istraživanja 18

3.3. Metode prikupljanja podataka 18

3.4. Mjerenja i druga opažanja 18

3.5. Etička načela 19

3.6. Statistička analiza podataka 19

4. REZULTATI 20

5. RASPRAVA 27

6. ZAKLJUČCI 31

7. POPIS CITIRANE LITERATURE 33
8. SAŽETAK 39
9. SUMMARY 41
10. ŽIVOTOPIS 43

„Željela bih se zahvaliti svim suputnicima na ovom strmom usponu do još jednog osvojenog vrha u mom životu. Od obitelji koja me osiguravala od samog podnožja planine i bila moje sidrište, najsigurnija točka smjera, prijatelja koji su me nesebično bodrili da ne posustajem, Juraja koji je bio kap vode u najsurovijim uvjetima uspona, pa do mentorice koja mi je na samom kraju pomogla i osvojiti planinu.“

„Smisao života je pronaći svoj dar.
Namjena života je dati taj dar drugima.“
Pablo Picasso

POPIS KRATICA:

aCGH - na array-u temeljena genomska hibridizacija (engl. *Array comparative genomic hybridization*)

BMI - indeks tjelesne mase (engl. *Body mass indeks*)

CMA - kromosomski microarray (engl. *Chromosomal microarray*)

CNV - varijacije u broju kopija gena (engl. *Copy number variations*)

DGCR - DiGeorge kromosomska regija (engl. *DiGeorge chromosome region*)

FISH - fluorescentna in situ hibridizacija

GHD - deficit horomona rasta (engl. *Growth hormone deficiency*)

GTG - engl. *Giemsa-Trypsin-Giemsa*

IGF-1 - inzulinu sličan faktor rasta-1 (engl. *Insulin-like growth factor-1*)

IGF1R - receptor za inzulinu sličan faktor rasta-1 (engl. *Insulin-like Growth Factor Receptor 1*)

LCR - lokus kontrolna regija (engl. *Locus control region*)

LWD - Leri-Weill dishondrosteoza

NGS - tehnika sekvenciranja slijedeće generacije (engl. *Next generation sequencing*)

OFC - okcipitofrontalni opseg glave

OKP - opsesivno-kompluzivni poremećaj

OMIM - engl. *Online Mendelian Inheritance in Man*

SD - standardna devijacija

SHOX - engl.*The short-stature homeobox gene*

SNP - polimorfizam jednog nukleotida (engl. *Single nucleotide polymorphism*)

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija

VUS - varijante nepoznatog značenja (engl. *Variants of uncertain significance*)

WBS - Williams-Beuren sindro**m**

1. UVOD

1.1. Poremećaj rasta

Rast je složen proces koji se odvija pod utjecajem brojnih genetskih čimbenika i niza okolišnih faktora. Normalan rast je jedan od najpouzdanijih pokazatelja dobrog zdravstvenog stanja djeteta, adekvatne prehrane i povoljnog psihosocijalnog okruženja. Poremećaji rasta nastaju u različitim genetski uvjetovanim bolestima, poremećajima prehrane, stečenim kroničnim bolestima, endokrinim poremećajima ili u nepovoljnim psihosocijalnim uvjetima (1).

Osnovna metoda za otkrivanje poremećaja rasta je redovito mjerenje tjelesne visine (dužine), bilježenje izmjerenih podataka u zdravstveni karton djeteta i njihovo uspoređivanje s referentnim vrijednostima visina djece iste dobi i spola. Praćenje i procjena tjelesnog rasta i razvoja obuhvaća i mjerenje opsega glave i opsega prsnog koša (do navršene 2. godine), procjenu rasporeda i razvijenosti potkožnog masnog tkiva (po potrebi mjerenje debljine kožnog nabora), mliječne i trajne denticije, spolnog sazrijevanja, a u djece niskog rasta i procjenu tjelesnih proporcija (2). Smatra se da dijete svojim rastom znatno odstupa od većine djece svoje dobi kada visina, masa ili opseg glave djeteta pada ispod 3. (ili 5.) centile ili iznad 97. (95.) centile. To odstupanje bi trebalo biti poticaj za traženje uzroka male ili velike tjelesne mase odnosno visokog ili niskog rasta (3). U tu svrhu se koriste grafikoni rasta na kojima su odstupanja tjelesnih proporcija od prosjeka izražena kao standardna devijacija (z-score) ili u obliku percentilnih vrijednosti. Vrijednost 50. centile se poklapa s aritmetičkom sredinom (medijanom), a vrijednost 3., odnosno 97. centile se približno poklapa s odstupanjem od 2 standardne devijacije (SD) ispod ili iznad prosjeka za odgovarajuću dob i spol (2).

Zastoj rasta se smatra jednim od najčešćih zdravstvenih problema u djetinjstvu budući da 3% opće populacije ima tjelesnu visinu ispod -2 SD (4). Zbog raširene upotrebe percentila u svakodnevnoj pedijatrijskoj praksi, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je izradila grafikone i tablice pokazatelja rasta izražene i u obliku percentilnih vrijednosti koje su dostupne na: http://www.who.int/childgrowth/en (1).

U kliničkom pogledu, niski je rast podijeljen na nesindromske i sindromske oblike. U oba oblika zastoj rasta može biti prenatalni ili postnatalni (4).

1.1.1. Prenatalni zastoj rasta

O prenatalnom zastoju rasta fetusa riječ je kada su ultrazvučne mjere ispod 10. centile odgovarajućih mjera fetusa jednake gestacijske dobi koji normalno raste. Postoje dva tipa prenatalnog zastoja rasta, simetrični i nesimetrični zastoj rasta. Simetrični zastoj rasta nastaje kada patogeni uzrok djeluje na samom početku fetalnog razvoja, zahvaća hiperplastičnu fazu fetalnog rasta te ometa proces umnažanja stanica. U tom slučaju su sve mjere rasta manje od 10. centile za gestacijsku dob. Nesimetrični zastoj rasta nastaje kada patogeni uzrok djeluje u završnoj fazi fetalnog rasta i zahvaća hipertrofičnu fazu rasta (3).

1.1.2. Postnatalni zastoj rasta

Postnatalnim zastojem rasta smatra se kada je dijete visinom ispod 3. (ili 5.) centile za svoju dob ili kada raste brzinom manjom od 4 centimetra na godinu. Uzroci postnatalnog zastoja rasta su brojni, a mogu se podijeliti na: obiteljski zaostao rast, konstitucionalno usporen rast sa zakašnjelim pubertetom, primordijalno zaostao rast, zaostao rast zbog pothranjenosti, endokrinološki uzroci zaostalog rasta, kromosomke anomalije kao uzrok usporenog rasta, mendelski nasljedne metaboličke bolesti, prirođene sistemske bolesti kostura te zaostao rast zbog bolesti pojedinih organskih sustava (3).

Najčešći poznati uzroci niskog rasta su disfunkcionalni put hormona rasta, nedostatak transkripcijskog faktora SHOX i Ullrich-Turner sindroma u žena (5-7). Nakon isključenja ovih poznatih oštećenja, osnovni uzrok ostaje nepoznat u oko 80% bolesnika (7-9).

1.1.3. Sindromski oblici niskog rasta

Etiologija niskog rasta je heterogena i obično se dijagnostički pristup temelji na kliničkoj procjeni koja se nadopuni laboratorijskim i radiološkim pregledima (10). Iako u mnogim slučajevima niskog rasta nije moguće ustanoviti etiologiju, procjenjuje se da veliki dio tih bolesnika ima genetski uzrok niskog rasta. Genetička evaluacija niskog rasta važna je ne samo za dijagnozu, već i za pružanje dodatnih informacija bolesnicima i njihovim obiteljima o prirodi bolesti, prognozi, dostupnom liječenju i preciznom genetskom savjetovanju. Uvođenjem novih tehnologija u istraživanju genoma provedena su brojna istraživanja u pronalasku etiologije, a doprinijele su i boljem razumijevanju mehanizama na kojima se temelji poremećaj u rastu. Neke od ovih tehnika dostupne su u kliničkoj praksi dok se druge koriste samo putem protokola istraživanja (7).

1.2. Strategije genetskog ispitivanja rasta

Najčešće korištene tehnike kojima se dokazuje genetička etiologija poremećaja rasta je klasična kariotipizacija, fluorescentna in situ hibridizacija (FISH), kromosomski mikroarray ili CMA (engl. *chromosomal microarray*, CMA), ciljano sekvenciranje jednog gena ili panela gena te sekvenciranja cijelog genoma ili samo egzona tehnikom sekvenciranja sljedeće generacije, NGS (engl. *next generation sequencing*, NGS).

1.2.1. Klasična kariotipizacija

Kromosomska analiza ili klasična kariotipizacija djelotvorna je tehnika u dijagnostici bolesnika niskog rasta koja se koristi u velikom broju laboratorija već više od 40 godina. Ova tehnika omogućuje pregled i analizu svih kromosoma pod svjetlosnim mikroskopom za otkrivanje, kako balansiranih (translokacija i inverzija), tako i nebalansiranih kromosomskih aberacija (velikih strukturnih delecija i duplikacija, monosomija, trisomija). To je uglavnom uniformna tehnika, a najčešće se koristi GTG (engl. *Giemsa-Trypsin-Giemsa*) pruganje s relativno jednostavnom analizom i jasnom interpretacijom. Njezina razina razlučivanja može biti najviše od 5-10 milijuna parova baza ili 5-10 Mb, ali često ovisi o razini rezolucije opruganih kromosoma. Nedostatak klasične kariotipizacije je činjenica da manji poremećaji genoma ostaju neotkriveni, a osniva se i na subjektivnoj procjeni osobe koja analizira (11).

Najučestalije se primjenjuje u bolesnika koji imaju, uz niski rast, i ostala karakteristična fenotipska obilježja radi citogenetičke potvrde, npr. kliničke dijagnoze Turner sindroma. Niski rast u bolesnice s Turner sindromom može biti i dovoljna indikacija za kromosomsku analizu (12). Fenotipska obilježja Klinefelterovog sindroma koja uključuju visoki rast također su primjer gdje je analiza kromosoma metoda dijagnostičkog izbora. Pored numeričkih aberacija spolnih kromosoma, rutinskim kariotipiziranjem mogu se otkriti i druge kromosomske anomalije povezane s niskim rastom kao što su. Downov sindrom (trisomija 21), Edwardsov sindrom (trisomija 18), Patau sindrom (trisomija 13) i mozaicizam trisomije 17 (13).

1.2.2. Fluorescentna in situ hibridizacija (FISH)

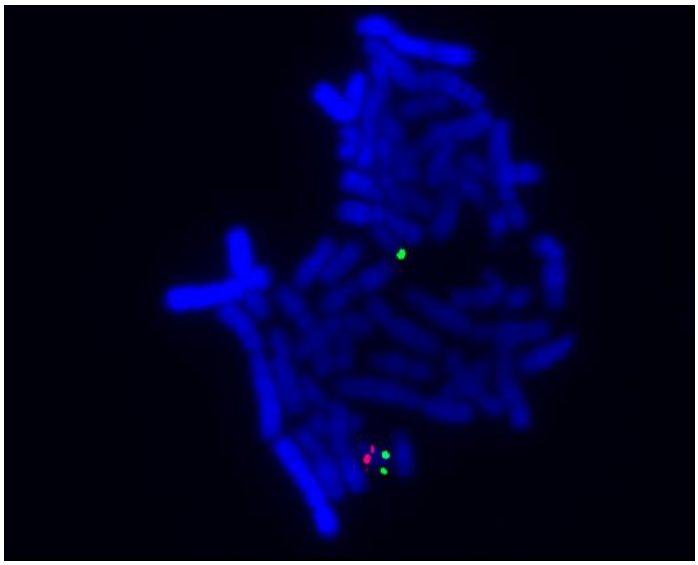
FISH analiza sjedinjuje citogenetičke i molekularne metode ispitivanja, a temelji se na hibridizaciji komplementarnih sekvenci nukleinskih kiselina i koristi se pri ispitivanju i otkrivanju submikroskopskih poremećaja genoma. Ova metoda nije ovisna o proliferativnoj aktivnosti stanica već je identifikacija specifičnih segmenata genoma moguća i u interfaznim stanicama. FISH sonde mogu otkriti regije reda veličine i do 0,5 kb, što je veliki napredak u usporedbi s tehnikama pruganja. Metoda je veoma osjetljiva i specifična, a identifikacija regije ovisi o upotrjebljenoj DNA sondi, dok se istovremeno ne mogu dobiti podaci o drugim dijelovima genoma. Ovom metodom moguće je obuhvatiti veći broj stanica te se koristi za ispitivanje i procjenu mozaicizma (14).

FISH može nadopuniti kariotipizaciju u svrhu otkrivanja različitih malih kromosomskih abnormalnosti poput delecija i duplikacija.

Ova se tehnika koristi, na primjer, za otkrivanje delecija cijelog gena *SHOX* koji su povezani s Leri-Weill-ovom dishondrosteozom (LWD) (15). Primjerice, prepoznatljive delecije u genu *SHOX* u bolesnika s niskim rastom navodno dokazuju dijagnozu samo u 2-15% ove populacije bolesnika (16).

Delecije kromosoma 22q11.2 najčešće su među mikrodelecijama i povezane su s niskim rastom te često udružene sa spektrom anomalija onih struktura koje se razvijaju iz trećeg i četvrtog škržnog luka: konotrunkalne srčane greške, hipoparatiroidizam, hipoplazija timusa, rascjep nepca i dismorfizam lica (DiGeorge ili velokardiofacijalni sindromi). Također, ovom se tehnikom otkriva i parcijalna trisomija ili tetrasomija kromosoma 22 koja uzrokuje sindrom mačjeg oka (17-18).

Citogenetička potvrda kliničke dijagnoze rutinski se provodi lokus specifičnom probom za ispitivanu regiju 22q11.2 ili DGCR , (engl. *DiGeorge chromosome region*, DGCR) (Slika 1).



Slika 1. Na metafaznim kromosomima prisutna su 2 zelena signala (kontrolne probe) i jedan crveni signal (ispitivana sekvenca DGCR). Odsutnost jednog crvenog signala označava pozitivan nalaz na deleciju ispitivane sekvence DGCR na kromosomu 22 (Izvor: arhiva Citogenetskog laboratorija KBC-a Split).

Klasična kariotipizacija i FISH dostupne su i ekonomične metode u kliničkoj dijagnostici, ali imaju mali dijagnostički doprinos u bolesnika s idiopatskim niskim rasta (16).

1.2.3. Molekularna kariotipizacija

Kromosomski microarray ili CMA je tehnika visoke osjetljivosti i rezolucije kojom se analizira genom kako bi se odredio višak ili manjak određenog odsječka DNA u odnosu na referentni humani genom. CMA analizom otkrivaju se promjene u varijantama broja kopija (engl. *copy number variations*, CNV) u genomu pojedinca. Delecije ili duplikacije, koje mogu uključivati jedan ili nekoliko gena, mogu biti benigne varijante koje nalazimo u zdravih ljudi, varijante nepoznatog kliničkog značenja (engl. *variants of uncertain significance*, VUS), patogene ili vjerojatno patogene koje dovode do specifičnog patološkog fenotipa (19). Termin CMA obuhvaća sve vrste na arrayu-temeljenih analiza broja kopija u genomu, uključujući na array-u temeljenu komparativnu genomsku hibridizaciju (engl. *array comparative genomic hybridization*, aCGH) i array-e s polimorfizmima jednog nukleotida (engl. *single nucleotide polymorphism*, SNP).

Nedavnim istraživanjima identificirane su patogene CNV u 10-16% bolesnika sa idiopatskim niskim rastom, obično u onih s pridruženim malformacijama i/ili neurorazvojnim poremećajem. Rezultati istraživanja pokazali su da rijetke CNV imaju značajni doprinos u

otkrivanju genetičkih uzroka niskog rasta i također otkrivaju nove gene ili lokuse kao potencijalne kandidatne gene u takvih bolesnika (4, 20-23).

1.3. Mikrodelecijski i mikroduplikacijski sindromi povezani s niskim rastom

Promjena broja gena uslijed duplikacije ili delecije velikih genomskih regija uzrokuje mnoge genetske poremećaje koji su često povezani s intelektualnim poteškoćama, višestrukim kongenitalnim anomalijama, poremećajima autističnog spektra i drugim fenotipskim nalazima (24). Napredak u korištenju microarraya za dijagnozu i istraživanje genskih poremećaja omogućio je pronalazak rijetkih genskih promjena u raznim bolestima te otkrivanje novih sindroma mikrodelecije i mikroduplikacije.

Identifikacija novih sindroma temelji se na konzistentnim, klinički prepoznatljivim značajkama povezanim sa zajedničkom kromosomskom regijom. Za neke varijacije broja kopija (CNV-ovi), varijabilnost u ekspresiji i prodor kliničkih manifestacija komplicirali su uspostavljanje njihovog kliničkog značaja. Prikupljanje kliničkih i genetskih podataka u bazama podataka kao što su DECIPHER, ISCA, ECARUCA i druge besplatne baze podataka bilo je presudno za razlikovanje bolesnika s rijetkim aberacijama i onih s novim sindromima mikrodelecije/mikroduplikacije (25).

Za medicinsku genetiku mikrodelecijski sindromi od velikog su teorijskog značenja budući da fenotip nekih od tih sindroma sa svojim kombinacijama simptoma upućuje na ispad funkcije nekoliko pojedinačnih gena čije su mutacije, svaka za sebe, uzrok otprije poznatih monogenskih bolesti. To vodi do pretpostavke da su ti geni fizički u bliskom kontaktu jedan s drugim na kromosmu koji je zahvaćen mikrodelecijom pa se govori o sindromima susjednih gena (3).

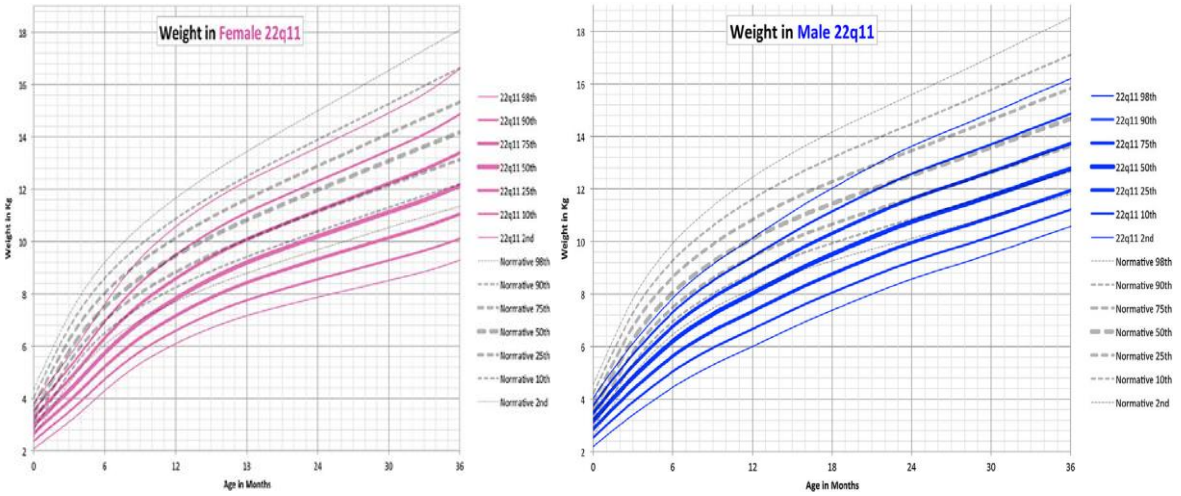
1.3.1. Mikrodelecija 22q11.2

Sindrom delecije kromosoma 22q11.2 najčešći je sindrom mikrodelecije s procijenjenom učestalošću od 1:4000 živorođenih, a učestalost raste zbog sve većeg broja oboljelih odraslih koji imaju vlastito pogođeno dijete (26). Tehnikom fluorescentne in situ hibridizacije (FISH) utvrđeno je da nekoliko otprije prepoznatih sindroma ima korijen u mikrodeleciji 22q11.2. Najpoznatiji među njima su DiGeorgeov sindrom i Velokardiofacijalni sindrom. Kratica CACTH 22 označava anomalije koje imaju najveću učestalost kombiniranja u sindromima ove skupine, a neke od tih

anomalija su: srčane greške, anomalije lica, hipoplazija timusa, rascjep nepca i hipoparatiroidizam (3).

Mnogi bolesnici imaju blagi do umjereni imunološki deficit, a većina bolesnika ima prirođenu srčanu grešku. Dodatne značajke uključuju bubrežne anomalije, anomalije oka, hipoparatireoidizam, malformacije lokomotornog sustava i razvojno zaostajanje (27).

Zastoj u rastu uobičajen je u sindromu delecije 22q11.2, posebno u dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu, ali konačna visina odrasle osobe obično je normalna (26). Manjak hormona rasta rijetko uzrokuje niski rast u bolesnika (28), a brzina rasta tih može se poboljšati primjenom rekombinantnog hormona rasta (29). Novorođenčad sa sindromom delecije 22q11.2 manja je od normalne populacije za 0,5-1,0 SD. Stopa rasta kroz dojenačko razdoblje i djetinjstvo je sporija od normalne populacije, a 25-50% djece sa sindromom delecije 22q11.2 raste ispod 2. centile u odnosu na zdravu populaciju za visinu, masu i opseg glave kroz većinu djetinjstva (Slika 2). Nasuprot tome, BMI (engl. *body mass index*) je sličan uobičajenoj populaciji.



Slika 2. Krivulje tjelesne mase u ženske i muške djece s delecijom 22q11 u dobi od 0-36 mjeseci (26).

Visina u odrasloj dobi se pokazala nižom (ispod 2. centile za opću populaciju) u sindromu delecije 22q11.2 u usporedbi s normalnom populacijom ($P < 0,05$). Krivulje rasta specifične za deleciju 22q11.2 usmjerit će pedijatre na endokrinološku evaluaciju (26).

Delecija je povezana s ponavljanjem malog broja kopija (engl. *locus control regions*, LCRs) (30). U ovom području nalaze se četiri diskretna bloka LCR-a i svaki se blok sastoji od višestrukih ponavljanja (27). Delecija obično nastaje nejednakom mejotskom diobom, što je omogućeno asinkronom replikacijom na mjestu delecije (31). Ovaj mehanizam predviđa da će se duplikacije i

delecije naći u jednakom broju. U delecijama kromosoma 22q11.2 ovi blokovi su nestabilni i stoga je s ovaj sindrom 10 puta češći od ostalih. LCR-ovi na kromosomu 22q11.2 su veći i složeniji te imaju veću homologiju od bilo kojeg drugog LCR-a u genomu povezanog sa sindromima humane kromosomske delecije (27).

Delecija kromosoma 22q11.2 izvorno je identificirana na temelju mikroskopske delecije vidljive na klasičnom kariotipu (32) iako je tipična delecija submikroskopska, stoga se metoda FISH-a rutinski koristi za identifikaciju heterozigotne delecije od 1992. (27).

1.3.2. Williams-Beurenov sindrom

Jedan od dobro poznatih genetskih poremećaja je Williams-Beuren sindrom (WBS), s procijenjenom učestalošću od oko 1:20000 (33). Riječ je o sindromu susjednih gena, tj. uzrokovan je haploinsuficijencijom zbog mikrodelecija u kromosomu 7q11.23 koji uključuju gene *elastina LIM kinaze 1*, a vjerojatno i gene *RFC2* i *CYLN2*. Dijagnoza se može potvrditi DNK analizom ili FISH tehnikom. U većini slučajeva riječ je o *de novo* pojavi, ali povremeno se javlja i kao autosomno dominantni oblik nasljeđivanja.

WBS karakterizira razvojno zaostajanje, prirođene srčane greške (uglavnom supravalvularna aortna stenoza), specifični profil ličnosti (prijateljski nastrojena), hiperaktivnost i karakteristično lice koje se obično opisuje kao "elfin facies". Hiperkalcemija je česta pojava i može se otkriti već u prvim mjesecima života (34). Ostale prirođene anomalije, kao i zastoj u rastu i razvoju, javljaju se u različitim stupnjevima u oboljelih pojedinaca (35).

Niski rast može se pojaviti u čak 50% bolesnika s WBS-om. Otkriva se uglavnom u prvih nekoliko godina života, a vjerojatno je povezano s poteškoćama u hranjenju, poremećajima prehrane, lošim kalorijskim unosom i povećanim metaboličkim potrebama. Problemi s hranjenjem, zubne anomalije, dugotrajne kolike i gastroezofagealni refluks dovode do nenapredovanja. Čest nalaz u WBS-u je i celijakija (36). Partsch i suradnici u svojoj prospektivnoj longitudinalnoj studiji WBS-a pokazali su da je visina odraslih dječaka u skladu s visinom njihovih roditelja, a visina odraslih djevojčica u značajnoj vezi s visinom njihovog oca (37). Druga studija, koju su proveli Pankau i suradnici 7 godina ranije, navodi da je visina odraslih s WBS-om, u usporedbi s ciljanom visinom njihovih roditelja, manja za 10,2cm u ženskih i 9,1cm u muških ispitanika (38).

Prenatalni zastoj rasta često se javlja, a novorođenčad s ovim sindromom porođajnom duljinom je ispod 2 SD u odnosu na zdravu novorođenčad. Postnatalni zastoj rasta očituje se

tijekom prve 4 godine života, nakon čega slijedi ubrzanje koje prati 3. centilu. Konačna visina odraslih je 153,9 ±6,9cm u djevojčica i 168,2±6,9cm u dječaka. Masa uglavnom zaostaje, čak i za postignutu visinu. Konačna visina i opseg glave ovisi i o porijeklu deletiranog kromosoma, budući da djeca s WBS-om i maternalnom delecijom 7q11.23 imaju mikrocefaliju i niža su nego ona s paternalnom delecijom. Popratne prirođene srčane greške vjerojatno nisu uzrok niskog rasta jer nije utvrđena razlika u obrascu rasta između bolesnika sa i bez srčanih grešaka. Slično tome, vjerojatno ni GHD (engl. *growth hormone deficiency*) nije glavni uzrok niskog rasta WBS-a s obzirom na normalne razine IGF-1 (engl. *insulin-like growth factor-1*) pronađene u ovom sindromu.

Rani početak puberteta može doprinijeti smanjenju konačne visine. Opisan je početak puberteta 1 do 2 godine ranije od normalnog (39).

1.3.3. 3p delecijski sindrom

Sindrom delecije kromosoma 3p25 prvi je puta opisan 1978. godine (40). Od prvog slučaja prijavljeno je manje od 50 slučajeva s distalnim 3p delecijama. 3p delecijski sindrom je stanje koje je rezultat kromosomske delecije na kraju kratkog (p) kraka kromosoma u svakoj stanici. Ova kromosomska promjena često dovodi do intelektualnih poteškoća, zastoja u razvoju i anomalija drugih organa (41).

Pojedinci sa sindromom delecije 3p obično imaju teže intelektualno zaostajanje. Razvoj govorno jezičnih vještina većinom kasni u odnosu na zdravu populaciju, kao i motoričke sposobnosti poput puzanja i hodanja. Dok pogođeni pojedinci u djetinjstvu ipak nauče hodati, njihova govorno-jezična sposobnost obično ostaje ograničena. Također, u pojedinim slučajevima opisana je pojava opsesivno-kompulzivnog poremećaja (OKP) ili simptomi iz autističnog spektra poremećaja zbog čega imaju imaju poremećenu komunikaciju i socijalnu interakciju.

Fizički znakovi i simptomi sindroma delecije 3p uvelike se razlikuju. Mnogi oboljeli imaju usporen rast i razvoj, polidaktiliju, mikrocefaliju i dismorfiju lica (mikrognatiju, ptozu, nepravilno oblikovane uši ili nos, rascjep nepca, epikantus i hipertelorizam). Uz to, pojedinci s 3p delecijskim sindromom mogu imati cerebralne napadaje, hipotoniju, malformacije gastrointestinalnog trakta i prirođene srčane greške (Slika 3).

Slika 3. Slika bolesnice s 3p delecijskim sindromom. Izvor: arhiva Klinike za dječje bolesti KBC-a Split (dobivena privola roditelja za objavu fotografije).

Veličina delecije varira među pogođenim pojedincima u rasponu od otprilike 150 000 baza DNK (150kb) do 11 milijuna baza DNK (11Mb). Delecija može imati između 4 i 71 poznatih gena (42). Pretpostavlja se da je minimalna delecija od 1,5Mb, koja uključuje dva gena *CRBN* i *CNTN4* u kromosomu 3, dovoljna da izazove sindrom. Zbog visoke razine ekspresije u mozgu gen *CHL1*, mapiran u 3p26.3 distalno od *CRBN* i *CNTN4*, predložen je kao kandidatni gen za idiopatsko intelektualno zaostajanje (43).

1.4. Podaci o povezanosti niskog rasta i CNV-a iz dosadašnjih istraživanja

CNV-ovi se mogu detektirati array-CGH ili SNP (engl. *single nucleotide polymorphism*) arrays. Tim metodama identificirani su mnogi novi sindromi mikrodelecija i mikroduplikacija, a otkriveno je i nekoliko novih gena povezanih s niskim rastom kao dio sindroma susjednih gena.

U djece niskog rasta mikrodelecije (za razliku od mikroduplikacija) su znatno češće nego u djece s normalnim rastom. Za pojedinačne slučajeve često ostaje upitno je li njihov zastoj u rastu posljedica pronađenog CNV-a i koji je nedostatni gen odgovoran za njega (44).

Ispitivanja su utvrdila patogene ili vjerojatno patogene CNV u 10-16% djece niskog rasta nepoznatog uzroka, obično u bolesnika s dodatnim malformacijama i/ili neurorazvojnim

poremećajima. Rijetki CNV-ovi doprinose značajnim genetskim uzrocima niskog rasta i otkrivaju nove potencijalne gene povezane s niskim rastom (45).

Procjena patogenosti CNV-a izvršena je razmatranjem kriterija koji se temelje na izjavi na *Consensus Statement of Chromosomal Microarray* (46) i smjernicama *American College of Medical Genetics* (47). Na temelju tih kriterija napravljena je klasifikacija CNV-a na sljedeći način: 1) patogeni: CNV-ovi ≥3Mb koji se preklapaju s genomskim koordinatama za poznati sindrom genomske neravnoteže i 2) vjerojatno patogeni: CNV-i između 1 i 3Mb ili CNV ≥300 kb koji nose OMIM (engl. *Online Mendelian Inheritance in Man*) patogene gene ili su naslijeđeni od roditelja sa sličnim fenotipom (Tablica 1) (45).

Tablica 1. Povezanost CNV i idiopatskog niskog rasta iz različitih studija

Prvi autor [Ref.]	**Bolesnici (n)**		**aCGH / SNPa***	**Selekcijski kriteriji**
	Ukupan broj	**S patogenim CNV-om***		
Zahnleiter et al., 2013 (4)	200	20 (10%)	SNPa	Idiopatski niski rast, normalna porođajna masa ili premali za gestacijsku dob, dismorfološke karakteristike i/ili mentalno zaostajanje, ali bez kriterija za dijagnozu nekog poznatog sindroma
van Duyvenvoorde et al., 2014 (20)	142	17 (12%)	SNPa	Idiopatski niski rast, normalna porođajna masa ili premali za gestacijsku dob
Canton et al., 2014 (21)	51	8 (16%)	aCGH	Prenatalni i postnatalni poremećaj rasta povezan sa dismorfološkim karakteristikama i/ili mentalnim zaostajanje, ali bez kriterija za dijagnozu nekog poznatog sindroma
Wit et al., 2014 (22)	49	8 (16%)	SNPa	Niski bolesnici rođeni premali za gestacijsku dob
Thais K. Homma et al., 2017 (45)	229	34 (15%)	aCGH / SNPa	Idiopatski niski rast, normalna porođajna masa ili premali za gestacijsku dob, dismorfološke karakteristike i/ili mentalno zaostajanje, ali bez kriterija za dijagnozu nekog poznatog sindroma

*Ref.=referenca; CNV-engl. *copy number variation*; CGH-engl. *comparative genomic hybridization*; SNP-engl. *single nucleotide polymorphim*

Najviše CNV-a identificirano je u deleciji 22q11. Opisana je delecija 22q11 povezana s DiGeorge sindromom (OMIM #188400)/velokardiofacijalnim sindromom (OMIM #192439). U studijama ispitivanja djece s idiopatskim niskim rastom u kojima su identificirani bolesnici s delecijom 22q11 nitko od ispitanika nije imao tipična fenotipska obilježja povezana s ovim sindromom (48-49). Nekoliko bolesnika imalo je neke nespecifične nalaze povezane s delecijom 22q11 (dismorfiju lica, poremećaj postnatalnog rasta, mikrocefaliju, razvojno i intelektualno zaostajanje, psihijatrijske i/ili probleme u ponašanju), a koji su se mogli povezati i s drugim sindromima sa sličnim fenotipom.

Još jedan CNV identificiran je u aberaciji 15q26. Gen za receptor za inzulinu sličan faktor rasta-1 (engl. *insulin-like growth factor receptor 1*, IGF1R), dobro je poznat gen vezan uz put rasta i nalazi se na kromosomu 15q26.3. Haploinsuficijencija gena IGF1R (OMIM #147370) povezana je s oštećenim prenatalnim i postnatalnim rastom (50).

Aberacija Xp22.23 u kojoj je smješten *SHOX* gen za koji se zna da je povezan s niskim rastom. Pretpostavlja se da je heterozigotni gubitak gena *SHOX* odgovoran za Leri-Weill-ovu dishondrosteozu (OMIM #127300), dok homozigotni gubitak dovodi do Langerove mezomelne displazije (OMIM #249700), a oba sindroma karakterizira disproporcionalni niski rast (16, 51). Mutacije na *SHOX* genu također su identificirane u idiopatskom niskom rastu (52-53).

Među najčešće opisivanim genetskim poremećajima su dva CNV-a u delecijama na kromosomu 1, 1p36 (OMIM #607872) i 1q21.1 (OMIM #612474). Deleciju 1p36 karakterizira kraniofacijalni dismorfizam, kašnjenje u razvoju i intelektualni deficit (54), dok je u deleciji 1q21.1 prisutna psihijatrijska patologija ili promjene ponašanja i prirođene srčane greške (54-55). Neke kliničke karakteristike poput razvojnog zaostajanja, prirođenih srčanih grešaka, konvulzija, anomalija koštanog sustava i niskog rasta opisane su u oba sindroma (54-58).

Dva CNV-a pronađena su u aberacijama 17p13.3 i 2q24.2. Delecija na kratkom kraku kromosoma 17, 17p13.3 opisana je u Miller-Diekerovu sindromu (OMIM #247200). Ovaj sindrom karakteriziraju lizencefalija, dismorfija lica, mikrocefalija, niski rast, konvulzije, prirođene srčane greške (59-60). Što se tiče preraspodjele 2q24.2, postoji samo nekoliko studija koje opisuju bolesnike s razvojnim zaostajanjem, generaliziranom hipotonijom, konvulzijama, karakterističnom dismorfijom i zastojem rasta (Tablica 2) (61).

Tablica 2. Ponavljajući CNV klasificiran kao patogen/vjerojatno patogen identificiran u 5 studija koje su istraživale niski rast nepoznatog uzroka

Broj ispitanika, *n* (%)	Lokus	Zajednička regija	Veličina, Mb*	Kodiranje proteina / OMIM*, n	Glavni geni kandidati	Ref.*
9 (10,3)	22q11.21	chr22:21,011,217-21,440,656	4,3	9/9	*LZTR1, SNAP29*	4, 20, 21, 22
8 (9,2)	15q26	chr15:98,456,575-101,003,122	2,5	10/5	*IGF1R*	20, 22
3 (3,4)	Xp22.33	chrX:61,396-612,228	0,5	4/4	*SHOX*	20, 22
3 (3,4)	1p36.33	chr1:1,018,337-2,188,572	1,2	43/30	*B3GALT6, DVL1*	4
3 (3,4)	UPD14	NA	NA	NA	*NA*	22
2 (2,3)	1q21.1	chr1:146,101,228-147,831,171	1,7	10/10	*GJA5, GJA8, CHD1L, BCL9*	4
2 (2,3)	2q24.2	chr2:161,229,701-163,169,595	1,9	9/9	*IFIH1*	45
2 (2,3)	17p13.3	chr17:148,092-2,294,143	2,1	37/33	*SERPINF1, DPH1, YWHAE, WDR81, VPS53*	45

*Mb=mega baza; OMIM-engl. *Online Mendelian Inheritance in Man*; Ref.-reference

Etiologija sindromskog niskog rasta istraživana tehnikom CMA identificirana je u 13% ispitanika kojima klinički pristup nije mogao postaviti dijagnozu zbog relativno nespecifičnih karakteristika ili blagog fenotipa. Pronađeno je 40,2% ukupnog patogenog ili vjerojatno patogenog CNV-a opisanog u svim studijama u kojima je fenotip niskog rasta bio glavni naglašeni fenotip. Među tim CNV-ima identificirane su delecije koje uključuju gene koji su jasno povezani s fenotipom niskog rasta: *IGF1R i SHOX* (56-57).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi istraživanja

1. Odrediti učestalost poremećaja rasta u populaciji djece s mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromima i njihovim kombinacijama.
2. Odrediti učestalost ispitanika s prenatalnim poremećajem rasta u mikrodelecijskim, mikroduplikacijskim sindromioma i njihovim kombinacijama.
3. Izdvojiti najčešći oblik postnatalnog poremećaja rasta u mikrodelecijskim, mikroduplikacijskim sindromima i njihovim kombinacijama.
4. Izdvojiti najučestalije specifične mikrodelecijske sindrome s niskim rastom.
5. Usporediti dobnu distribuciju ispitanika s poremećajem rasta i bez poremećaja rasta u populaciji djece s mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromima i njihovim kombinacijama.

2.2. Hipoteza

U mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromima poremećaji u prenatalnom i/ili postnatalnom rastu učestaliji su u ranijoj životnoj dobi.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici

Uključeno je 87 bolesnika u kojih je standardnom kariotipizacijom, kromosomskim microarry-em (CMA) ili FISH-om dokazan specifični mikrodelecijski ili mikroduplikacijski sindrom.

Isključeni su bolesnici sa sindromom Down, Edwards, Patau i Turner.

3.2. Ustroj istraživanja

Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje analiziranjem podataka 87 bolesnika s rijetkim mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromom pri Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1.1.2016. do 31.12.2019.

3.3. Metode prikupljanja podataka

Podatci su prikupljeni iz digitalne arhive Klinike za dječje bolesti KBC-a Split pri Ambulanti medicinske genetike i Citogenetičkog laboratorija u kojoj je u protekle 4 godine pregledano 2300 bolesnika i provedeno genetičko testiranje prema indikacijama kliničkog genetičara.

3.4. Mjerenja i druga opažanja

Promatrani podatci su:

a) spol i životna dob ispitanika,
b) nalazi FISH-A, standardnog i molekularnog kariotipa,
c) prenatalni parametri: gestacijska dob, porođajna duljina u centrimetrima, porođajna masa u gramima, centila prenatalnog rasta
d) postnatalni parametri: tjelesna visina pri zadnjem pregledu u centimetrima, centila tjelesne visine, standardna devijacija tjelesne visine, tjelesna masa u kilogramima pri zadnjem pregledu, centila tjelesne mase, standardna devijacija tjelesne mase, okcipitofrontalni opseg (OFC) glave u centimetrima, centila opsega glave, standardna devijacija opsega glave

Ispitanici su prema genetičkim nalazima podijeljeni u 3 skupine strukturnih poremećaja genoma: mikrodelecije, mikroduplikacije te kombinacija istih. Utvrđena je učestalost prenatalnih i/ili postnatalnih poremećaja rasta.

Kriteriji primijenjeni za prenatalni poremećaj rasta: prenatalna duljina ili masa koja pada ispod 10. centile ili iznad 90. centile smatra se hipertrofijom odnosno hipotrofijom.

Kriteriji primijenjeni za postnatalni poremećaj rasta su:

1) visina, opseg glave ili masa koja pada ispod 3. centile ili iznad 97. smatra se znatim odstupanjem od visine, opsega ili mase djece iste dobi,
2) z-vrijednost od -2 predstavlja pothranjenost, -3 jaku pothranjenost, +2 preuhranjenost, odnosno prekomjernu tjelesnu masu, a z-vrijednost +3 označava pretilost.

3.5. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Pristupnica i njen mentor uputili su zamolbu Etičkom povjerenstvu KBC-a Split za odobrenje provedbe naslovnog istraživanja, koje je studiju odobrilo rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-12.

3.6. Statistička analiza podataka

Statistička analiza provedena je softverskim paketom SPSS for Windows ® (verzija 25.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA) i Microsoft Excel za Windows Version 11.0 (Microsoft Corporation). Kolmogorov-Smirnovim testom normalnosti testirali smo normalnost distribucije ispitanika po dobi. Rezultati su se interpretirali na razini značajnosti $p \leq 0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 87 ispitanika s rijetkim strukturnim poremećajima genoma.Među njima je bilo 55 ispitanika s mikrodelecijama, 25 s mikroduplikacijama i 7 s kombinacijom tih poremećaja. Raspodjela ispitanika prema spolu i broju u skupinama prikazana je u Tablici 3.

Tablica 3. Distribucija ispitanika prema broju i spolu u skupinama

Karakteristike skupine	**Mikrodelecije**	**Mikroduplikacije**	**Kombinacija**	**Ukupno**
Broj ispitanika (No)	55 (63%)	25 (29%)	7 (8%)	87 (100%)
Spol M/Ž* (No) (%)	33 (60%)/ 22 (40%)	13 (52%)/ 12 (48%)	4 (58%)/ 3 (42%)	50 (57,5%)/ 37 (42,5%)

*M=muško; Ž=žensko

U ispitivanoj skupini najčešće su dijagosticirani mikrodelecijski sindromi (63%). U sve 3 skupine zastupljeniji su ispitanici muškog spola, a najučestalije se pojavljuju u mikrodelecijskim sindromima (60%).

Tablica 4. Učestalost poremećaja rasta u mikroduplikacijskim i mikrodelecijskim sindromima te njihovoj kombinaciji

Karakteristike skupine	**Mikrodelecije**	**Mikroduplikacije**	**Kombinacija**	**Ukupno**
Poremećaj rasta (No) (%)	36 (41%)	13 (15%)	6 (7%)	55 (63%)
Bez poremećaja (No) (%)	19 (22%)	12 (14%)	1 (1%)	32 (37%)
Ukupno (No) (%)	55 (63%)	25 (29%)	7 (9%)	87 (100%)
Spol M/Ž* (No) (%)	19 (38%)/ 17 (46%)	7 (14%)/ 6 (16%)	4 (8%)/ 2 (5%)	30 (60%)/ 25 (67%)

*M=muško; Ž=žensko

U 55 (63%) ispitanika s rijetkom strukturnom kromosomskom aberacijom pronađen je poremećaj rasta. Prevladali su ispitanici s mikrodelecijom kojih je 36, dok je onih s mikroduplikacijom 13 i s kombinacijom 6. Poremećaj rasta zastupljeniji je u muškom spolu u sve 3 skupine (Tablica 4).

Tablica 5. Prenatalni poremećaj rasta u ukupnom broju ispitanika

Karakteristike skupine	Mikrodelecije	Mikroduplikacije	Kombinacije	Ukupno
Hipertrofija (No) (%)	3 (3,4%)	3 (3,4%)	0	6 (6,8%)
Hipotrofija (No) (%)	3 (3,4%)	4 (4,5%)	0	7 (7,9%)
Bez poremećaja rasta (No) (%)	49 (56,3%)	18 (21%)	7 (8%)	74 (85,3%)
Ukupno (No) (%)	55 (63,1%)	25 (28,9%)	7 (8%)	87 (100%)

Među 87 ispitanika pronađeno je 13 (14,7%) s prenatalnim poremećajem rasta, a veći dio ispitanika imao je hipotrofiju, njih 7 (7,9%). Prenatalni poremećaj rasta bio je podjednako zastupljen u ispitanika s mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromima, dok u onih s kombinacijom sindroma nije pronađen (Tablica 5).

Tablica 6. Postnatalni poremećaj rasta u visinu u ukupnom broju ispitanika

Karakteristike skupine	Mikrodelecije	Mikroduplikacije	Kombinacije	Ukupno
Visoki (No) (%)	2 (2%)	1 (1,2%)	0	3 (3,2%)
Niski (No) (%)	10 (12%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)	12 (14,4%)
Bez poremećaja u rastu (No) (%)	43 (49%)	23 (26,4%)	6 (7%)	72 (82,4%)
Ukupno (No) (%)	55 (63%)	25 (28,8%)	7 (8,2%)	87 (100%)

Postnatalni poremećaj rasta u visinu pronađen je u 17,6% ispitanika. Najučestaliji poremećaj rasta bio je niski rast (14,4%), a prevladavao je u ispitanika s mikrodelecijskim sindromima (12%) (Tablica 6).

Tablica 7. Postnatalni poremećaj tjelesne mase u ukupnom broju ispitanika

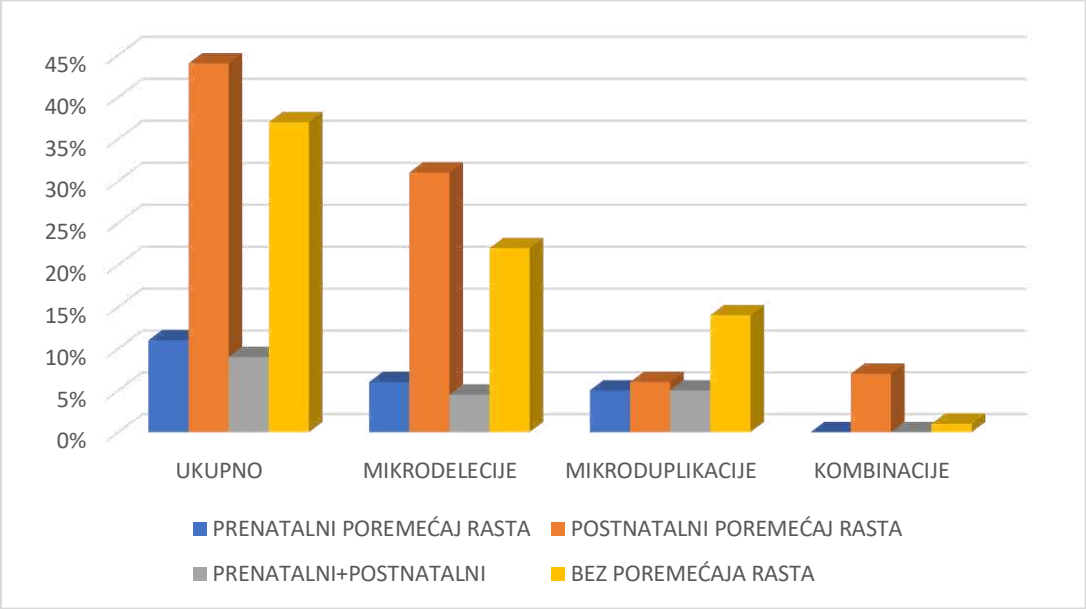
Karakteristike skupine	Mikrodelecije	Mikroduplikacije	Kombinacije	Ukupno
Preuhranjeni (No) (%)	2 (2,3%)	1 (1,1%)	0	3 (3,3%)
Pretili (No) (%)	3 (3%)	2 (2,3%)	0	5 (5,3%)
Pothranjeni (No) (%)	5 (6%)	1 (1,1%)	1 (1,1%)	7 (8,2%)
Jako pothranjeni (No) (%)	5 (6%)	0	1 (1,1%)	6 (7,1%)
Bez poremećaja u rastu (No) (%)	40 (46%)	21 (24%)	5 (6%)	66 (76%)
Ukupno (No) (%)	55 (63,3%)	25 (28,5%)	7 (8,2%)	87 (100%)

Postnatalni poremećaj tjelesne mase pronađen je u 21 (24%) ispitanika. Među njima je bilo najviše pothranjenih, njih 7 (8,2%), a većina pothranjenih je imala mikrodeleciju (6%) (Tablica 7).

Tablica 8. Postnatalni poremećaj okcipitofrontalnog opsega glave u ukupnom broju ispitanika

Karakteristike skupine	Mikrodelecije	Mikroduplikacije	Kombinacije	Ukupno
Makrokranija (No) (%)	4 (4,5%)	3 (3,4%)	2 (2,3%)	9 (10,2%)
Mikrocefalija (No) (%)	18 (21%)	2 (2,3%)	4 (4,5%)	24 (27,8%)
Bez poremećaja u rastu (No) (%)	33 (38%)	20 (23%)	1 (1%)	54 (62%)
Ukupno (No) (%)	55 (63,5%)	25 (28,7%)	7 (7,8%)	87 (100%)

Odstupanje u OFC glave imalo je 33 (38%) ispitanika od kojih je najviše bilo onih s mikrocefalijom, njih 24 (27,8%). Među njima najviše su bili zastupljeni ispitanici u kojih su potvrđeni mikrodelecijski sindromi, njih 18 (21%).



Slika 4. Učestalost ispitanika prema bilo kojem obliku poremećaja rasta u mikroduplikacijskim i mikrodelecijskim sindromima te njihovoj kombinaciji.

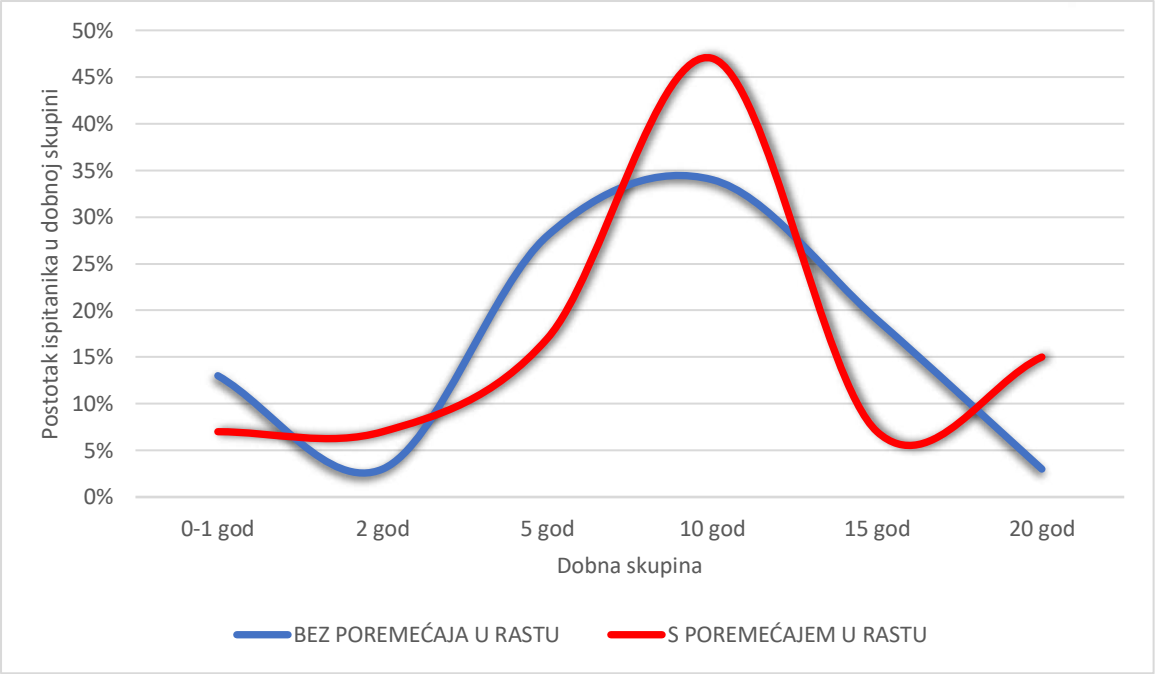
Slika 4 prikazuje distribuciju prenatalnog i postnatalnog poremećaja rasta kao i njihove kombinacije te ispitanike bez poremećaja rasta, a koji imaju rijetku strukturnu kromosomsku aberaciju. Od ukupnog broja ispitanika prenatalni poremećaj rasta zastupljen je u 10% ispitanika, postnatalni poremećaj rasta u 44% njih, a 9% ih ima i prenatalni i postnatalni poremećaj rasta. 37% ispitanika nema poremećaj rasta, ali ima strukturnu kromosomsku aberaciju.

Tablica 9. Citogenetske karakteristike najčešćih mikrodelecijskih sindroma s niskim rastom

No	Lokus	MD* sindrom	Klasifikacija varijante	Spol*
1.	(7q11.23)x1	Williams	Patogena	M
2.	(8p12p11.22)x1	8p delecijski s.	VUS	Ž
3.	(22q11.21)x1	DiGeorge	Patogena	M
4.	(7q11.23)x1	Williams	Patogena	Ž
5.	(18p11.32-p11.21)x1	Monosomija 18p	VUS	Ž
6.	(3p26.3p26.2)x1	3p delecijski s.	Vjerojatno patogena	Ž
7.	(22q11.21)x1	DiGeorge	Patogena	M
8.	(3p26.3p25.3)x1	3p delecijski s.	Vjerojatno patogena	M
9.	(1p36.33-p36.32)x1	1p delecijski s.	Vjerojatno patogena	Ž

*MD=mikrodelecijski; M=muško; Ž=žensko; VUS-engl. *Variants of uncertain significance*

Tablica 9 prikazuje citogenetske karakteristike najčešćih specifičnih mikrodelecijskih sindroma s niskim rastom. WBS, DiGeorge i 3p delecijski sindrom pojavljuju se 2 puta, a 8p delecijski, Monosomija 18p i 1p delecijski sindrom pojavljuju se jedanput.



Slika 5. Dobna distribucija ispitanika s poremećajem rasta i bez poremećaja rasta.

Slika 5 prikazuje dobnu distribuciju ispitanika s poremećajem rasta u usporedbi s ispitanicima koji nemaju poremećaj rasta. U skupini ispitanika s poremećajem rasta najviše je onih u dobnoj skupini od oko 10 godina, nakon čega se javlja pad udjela ispitanika pa opet nagli porast u dobnoj skupini starijih od 15 godina. Skupina ispitanika bez poremećaja rasta ima najviše ispitanika u dobi između 5 i 15 godina , ali i u dobnoj skupini od 0 do 1 godine.

Kolmogorov-Smirnovim testom normalnosti utvrđena je unimodalna i simetrična distribucija po dobi (P=0,138). Medijan dobi ispitanika s prenatalnim i/ili postnatalnim poremećajem rasta je 6,3 godina. Ispitanici koji su u ranijoj životnoj dobi značajno učestalije imaju prenatalni i/ili postnatalni poremećaj rasta (medijan=5,8 godina) nego nešto stariji ispitanici (medijan=15,8 godina). U skupinu ranije životne dobi uvršteni su ispitanici do 10 godina. Neuparenim dvosmjernim Studentovim T-testom dobivena je statistički značajna razlika P<0,00001.

5. RASPRAVA

U populaciji djece kojoj je dijagnosticiran široki spektar mikrodelecijskih i/ili mikroduplikacijskih sindroma studija je pokazala poremećaj rasta u više od polovine ispitanika (63%), što sukladno drugim istraživanjima potvrđuje činjenicu da poremećaj genomske ravnoteže utječe na rast (1). Najučestaliji poremećaj rasta bilo je odstupanje okcipitofrontalnog opsega glave koje je pronađeno u 33 (38%) ispitanika, a najviše je bilo onih s mikrocefalijom, čak 24 (27,8%). Važno je istaknuti da je istraživanje učinjeno na skupini ispitanika koji su u svom fenotipu imali višestruke kongenitalne anomalije uz različite stupnjeve razvojnog i kognitivnog zaostajanja, a neki od njih i simptome iz autističnog spektra poremećaja.

Među ispitanicima sa strukturnim poremećajima genoma mikrodelecijski sindromi bili su učestaliji (41%) u odnosu na mikroduplikacijske sindrome (15%) i njihove kombinacije (7%), što je sukladno s podatcima iz literature (44). Wit i suradnici ustanovili su da su mikrodelecije, u usporedbi s mikroduplikacijama, češće u djece niskog rasta nego u djece s normalnim rastom. Niski rast u ovoj studiji je pronađen je u 12 (14,4%) ispitanika, i to uglavnom u skupini s mikrodelecijom gdje je bilo njih 10 (12%), što podupiru i druga istraživanja (4, 20, 21, 22, 23).

U ovom istraživanju praćeno je i odstupanje u tjelesnoj masi te je pronađeno odstupanje u 21 ispitanika (24%). Među njima je bilo najviše pothranjenih (8,2%), a većina ih je imala neki od mikrodelecijskih sindroma (6%). Nekoliko studija identificiralo je patogene CNV u 10-16% bolesnika s idiopatskim niskim rastom uz pridružene malformacije i/ili neurorazvojne poremećaje i time pokazalo da rijetki CNV značajno doprinosi otkrivanju genetičkih uzroka rasta. Međutim, i dalje ostaje otvoreno pitanje uzrokuje li pronađeni CNV poremećaj rasta (4, 20, 21, 22, 23).

Istraživanje je pokazalo heterogenu distribuciju među specifičnim mikrodelcijskim sindromima u kojima je pronađen niski rast, a to su: 2 ispitanika s Williams sindromom, 2 ispitanika s DiGeorge sindromom, 2 ispitanika s 3p delecijskim sindromom i po 1 ispitanik s 8p12 delecijom, monosomijom 18p i 1p delecijskim sindromom. Među ovim sindromima neke studije pronašle su kandidatne gene koji potencijalno doprinose niskom rastu. Tako se za deleciju 22q11 povezanu s DiGeorge sindromom kao kandidatni geni, odgovorni za niski rast, navode *LZTR1, SNAP29* (45). Nadalje, analizom većih studija koje su istraživale niski rast kao glavno fenotipsko obilježje utvrđeno je 40,2% patogenih ili vjerojatno patogenih CNV-a među kojima su bile i delecije koje uključuju gene *IGF1R i SHOX*, za koje se zna da su povezani s niskim rastom (56, 57).

Od ukupno 11 ispitanika s DiGeorge sindromom, 2 su imala niski rast što čini 18% od ukupnog broja ispitanika s DiGeorge sindromom. Tarquinio i suradnici utvrdili su da 25-50% djece sa sindromom DiGeorge raste ispod 2. centile u odnosu na zdravu populaciju te da je konačna visina odrasle osobe obično normalna, ali se ipak u nekim slučajevima visina odraslih pokazala nižom (ispod 2. centile) u odnosu na zdravu populaciju (26). Rezultati ove studije su pokazali da

18% djece s DiGeorge sindromom raste ispod 2. centile. Međutim, treba uzeti u obzir i ograničenja ove studije u vidu malog broja ispitanika i nedostataka svih potrebnih parametara.

Istraživanje je uključilo 5 ispitanika s Williams sindromom, od kojih su 2 ispitanika imala niski rast što čini 40% od ukupnog broja ispitanika s Williams sindromom. Druge studije navode da se niski rast može pojaviti u čak 50% bolesnika s WBS-om (36). Nadalje, Kuijrs i suradnici utvrdili su da se postnatalni zastoj rasta u WBS-u najviše očituje u prve 4 godine. Potom slijedi ubrzanje rasta, ali konačna visina ostaje niža u usporedbi sa zdravom populacijom. Kao moguća etiologija niskog rasta navodi se nekoliko čimbenika, među kojima je i raniji početak puberteta u odnosu na zdravu populaciju (39).

Od ukupno 2 ispitanika s 3p delecijskim sindromom koji su bili uključeni u istraživanje, oba su imala niski rast što je u korelaciji s navodima drugih studija koje opisuju da je u fenotip tog sindroma, uz polidaktiliju, mikrocefaliju i dismorfiju lica, uključen i usporen rast (43).

Uzevši u obzir kriterije za određivanje prenatalnog poremećaja rasta utvrđeno je da je od 87 ispitanika njih 13 (14,7%) imalo neki oblik prenatalnog poremećaja rasta, a veći dio ispitanika imao je hipotrofiju, njih 7 (7,9%). Poznato je da je oko 19% fetalnog zastoja rasta povezano s kromosomskim anomalijama (62). U ovom istraživanju prenatalni poremećaj rasta pokazao je približno jednaku raspodjelu u ispitanika s mikrodelecijama (6,8%) i mikroduplikacijama (7,9%). Naime, postoji povezanost između prenatalnog zastoja rasta i kromosomskih aberacija budući da fetusi s poremećajima kromosoma, uključujući aneuploidiju, duplikacije i delecije, često imaju zastoj rasta (63). Borell i suradnici su u svojoj meta-analizi pokazali da se učestalost prenatalnog zastoja rasta u ispitanika s pridruženim kongenitalnim anomalijama kreće od 4 do 21% (62).

Ovo istraživanje pokazalo je da je poremećaj rasta u mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromima najučestaliji u dobnoj skupini od oko 10 godina. To potkrijepljuju druge studije koje navode da je stopa rasta kroz dojenačko razdoblje i djetinjstvo, u skupini ispitanika s kromosomskim aberacijama, sporija od stope rasta normalne populacije. Također navode da je razlog sporije stope rasta u toj dobnoj skupini vjerojatno povezan s poteškoćama u hranjenju, poremećajima prehrane, lošim kalorijskim unosom i povećanim metaboličkim potrebama (26, 36).

Studija je pokazala statistički značajnu razliku (P<0,00001) učestalosti prenatalnog i/ili postnatalnog poremećaja rasta u ranijoj životnoj dobi u ispitanika sa specifičnim mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromima. Kao kriterij za raniju životnu dob uzet je u obzir pubertet, odnosno vrijeme prije puberteta (mlađi od 10 godina), budući da se u pubertetu javlja ubrzanje rasta. Ispitanici u ranijoj životnoj dobi imali su znatno učestaliji poremećaj rasta sukladno s

rezultatima drugih studija koje navode da se zastoj rasta posebno javlja u dojenačkoj dobi i ranom djetinjstvu, dok konačna visina može biti i normalna (26).

Na samom kraju bitno je naglasiti da istraživanje ima i svoja ograničenja. Naime, istraživanje je retrospektivno i ne daje jasnu sliku o promatranim parametrima u sadašnjosti. Ispitanici uključeni u istraživanje čine heterogenu skupinu i malen uzorak za promatranje što ograničava usporedbe s drugim studijama. Bitan ograničavajući čimbenik je i manjak literature o predmetu istraživanja jer je, općenito gledano, otkriven i opisan mali broj sličnih slučajeva. Također je važno naglasiti nedostatnost medicinske dokumentacije, posebice o prenatalnim parametrima, što je dodatno utjecalo na veličinu promatranog uzorka bolesnika. Nadalje, ispitanicima s varijantama nepoznatog kliničkog značenja i dalje ostaje nerazjašnjena etiologija fenotipa.

6. ZAKLJUČCI

Hipoteza ovog istraživanja je potvrđena.

1. Učestalost poremećaja rasta u populaciji djece s mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromima i njihovim kombinacijama iznosi 63%.
2. Učestalost ispitanika sa prenatalnim poremećajem rasta u mikrodelecijskim, mikroduplikacijskim sindromima i njihovim kombinacijama iznosi 14,7%.
3. Najčešći oblik postnatalnog poremećaja rasta u mikrodelecijskim, mikroduplikacijskim sindromioma i njihovim kombinacijama je odstupanje u okcipitofrontalnom opsegu glave, odnosno mikrocefalija s učestalošću od 27,8%.
4. Najučestaliji specifični mikrodelecijski sindromi s niskim rastom su: DiGeorge sindrom, Williams sindrom i 3p delecijski sindrom.
5. U skupini ispitanika s poremećajem rasta najviše je bilo onih u dobnoj skupini od oko 10 godina u odnosu na one bez poremećaja rasta, gdje je taj raspon nešto širi i proteže se između 5 i 15 godina.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Banićević M, Joksimović I, Zdravković D. Uzroci niskog rasta kod dece. Srp Arh Celok Lek 1987; 115:269-79.
2. Zdravković D, Banićević M, Petrović O. Novi standardi rasta i uhranjenosti dece i adolescenata – priručnik za pedijatre i saradnike u primarnoj zdravstvenoj zaštiti dece i adolescenata. Beograd: Udruženje pedijatara Srbije. 2009; str. 87-9.
3. Mardešić D. Nasljedne i prenatalno stečene bolesti. U: Mardešić D i sur. Pedijatrija. 8. prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016; str. 76-7.
4. Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, Hoyer J, Wiesener A, Wieczorek D, i sur. Rare copy number variants are a common cause of short stature. PLoS Genet. 2013;14;9(3):e1003365.
5. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, i sur. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. Nat Genet. 1997;16: 54-3.
6. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, i sur. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87: 1402-6.
7. Seaver LH, Irons M. ACMG practice guideline: genetic evaluation of short stature. Genet Med. 2009;11: 465-0.
8. Voss LD, Mulligan J, Betts PR, Wilkin TJ. Poor growth in school entrants as an index of organic disease: the Wessex growth study. BMJ. 1992;305: 1400-2.
9. Ahmed ML, Allen AD, Sharma A, Macfarlane JA, Dunger DB. Evaluation of a district growth screening programme: the Oxford growth study. Arch Dis Child. 1993;69: 361-5.
10. Oostdijk W, Grote FK, de Muinck Keizer-Schrama SM, Wit JM. Diagnostic approach in children with short stature. Horm Res. 2009; 72: 206-7.
11. Sansović I, Ivankov AM, Bobinec A, Barišić I. Kromosomski microarray u kliničkoj dijagnostici osoba s razvojnim poremećajima. Paediatr Croat. 2016; 60 (Supl 1): 58-4.
12. Levitsky LL, Luria AH, Hayes FJ, Lin AE. Turner syndrome: update on biology and management across the life span. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22(1):65-2.
13. Utermann B, Riegel M, Leistritz D, Karall T, Wisser J, Meisner L, i sur. Pre- and postnatal findings in trisomy 17 mosaicism. Am J Med Genet A. 2006; 140:1628-6. doi:10.1002/ajmg.a.31319.
14. Petković IS. Molekularna citogenetika u dijagnostici mikrodelecijskih sindroma. Paediatr Croat. 2004;48(Supl 1):143-9.
15. Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr. 2011;75(2):81-9.

16. Jorge AA, Funari MF, Nishi MY, Mendonca BB. Short stature caused by isolated SHOX gene haploinsufficiency: update on the diagnosis and treatment. Pediatr Endocrinol Rev. 2010;8(2):79-5.
17. Meins M, Burfeind P, Motsch S, Trappe R, Bartmus D, Langer S, i sur. Partial trisomy of chromosome 22 resulting from an interstitial duplication of 22q11.2 in a child with typical cat eye syndrome. J Med Genet. 2003;40(5):e62.
18. Melo C, Gama-de-Sousa S, Almeida F, Rendeiro P, Tavares P, Cardoso H, i sur. Cat eye syndrome and growth hormone deficiency with pituitary anomalies: a case report and review of the literature. Gene. 2013;529(1):186-9.
19. Sebat J, Lakshmi B, Troge J, Alexander J, Young J, Lundin P, i sur. Large-scale copy number polymorphism in the human genome. Science. 2004;305(5683):525-8.
20. van Duyvenvoorde HA, Lui JC, Kant SG, Oostdijk W, Gijsbers ACJ, Hoffer MJV, i sur. Copy number variants in patients with short stature. Eur J Hum Genet. 2014;22(5):602-9.
21. Canton AP, Costa SS, Rodrigues TC, Bertola DR, Malaquias AC, Correa FA, i sur. Genome-wide screening of copy number variants in children born small for gestational age reveals several candidate genes involved in growth pathways. Eur J Endocrinol. 2014;171(2):253-2.
22. Wit JM, van Duyvenvoorde HA, van Klinken JB, Caliebe J, Bosch CAJ, Lui JC i sur. Copy number variants in short children born small for gestational age. Horm Res Paediatr. 2014;82(5):310-8.
23. Dauber A, Yu Y, Turchin MC, Chiang CW, Meng YA, Demerath EW, i sur. Genome-wide association of copy-number variation reveals an association between short stature and the presence of low-frequency genomic deletions. Am J Hum Genet. 2011;89: 751-9.
24. Lupski JR, Stankiewicz P. Genomic disorders: Molecular mechanism for rearrangements and conveyed phenotypes. PLoS Genet. 2005;1:e-49.
25. Nevado J, Mergener R, Palomares-Bralo M, Souza KR, Vallespín E, Mena R, i sur. New microdeletion and microduplication syndromes: a comprehensive review. Genet Mol Biol. 2014;37(1 suppl 1):210-9.
26. Tarquinio DC, Jones MC, Jones KL, Bird LM. Growth charts for 22q11 deletion syndrome. Am J Med Genet A. 2012;158A(11):2672-1.
27. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge Syndrome/velocardiofacial Syndrome). Medicine (Baltimore). 2011;90(1):1-18.
28. Weinzimer SA, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, Emanuel BS, Zackai EH, Moshang T. Growth hormone deficiency in patients with a 22q11.2 deletion: Expanding the phenotype. Pediatr. 1998;101:929-2.

29. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2001;3:19-2.
30. Dunham I, Shimizu N, Roe BA, Chissoe S, Hunt AR, Collins JE, i sur. The DNA sequence of human chromosome 22. Nature. 1999;402:489-5.
31. Baumer A, Riegel M, Schinzel A. Non-random asynchronous replication at 22q11.2 favours unequal meiotic crossovers leading to the human 22q11.2 deletion. J Med Genet. 2004;41:413-0.
32. Kelley RI, Zackai EH, Emanuel BS, Kistenmacher M, Greenberg F, Punnett HH. The association of the DiGeorge anomalad with partial monosomy of chromosome 22. J Pediatr. 1982;101:197-0.
33. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. J Child Neurol. 2002;17(4):269-1.
34. de Souza HD. Estudo clínico-genético e citogenética molecular pela técnica da hibridização in situ por fluorescência (FISH) em pacientes com síndrome de Williams-Beuren [thesis]. São Paulo: Universidade de São Paulo. 2001;30-2
35. Stein RA. Smith's recognizable patterns of human malformation, 6th ed. Arch Dis Child. 2007;92(6):562.
36. Negrão Nogueira RJ, Zimmerman LF, Franco Moreno YM, Comparini CR, Viana DV, Paiva Vieira TA, i sur. Anthropometric and body-mass composition suggests an intrinsic feature in Williams-Beuren syndrome. Rev Assoc Médica Bras Engl Ed. 2011;57(6):667-1.
37. Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenhein R, Wessel A, i sur. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. J Pediatr. 1999;134(1):82-9.
38. Pankau R, Partsch CJ, Gosch A, Oppermann HC, Wessel A. Statural growth in Williams-Beuren syndrome. Eur J Pediatr. 1992;151(10):751-5.
39. Kuijpers GMC, De Vroede M, Knol HE, Jansen M. Growth hormone treatment in a child with Williams-Beuren syndrome: a case report. Eur J Pediatr. 1999;158(6):451-4.
40. Verjaal M, De Nef J. A patient with a partial deletion of the short arm of chromosome 3: karyotype: 46, XY, del(3)(p25). Am J Dis Child. 1978;132:43-5.
41. Kellogg G, Sum J, Wallerstein R. Deletion of 3p25.3 in a patient with intellectual disability and dysmorphic features with further definition of a critical region. Am J Med Genet A. 2013; 161A(6):1405-8.

42. Malmgren H, Sahlén S, Wide K, Lundvall M, Blennow E. Distal 3p deletion syndrome: detailed molecular cytogenetic and clinical characterization of three small distal deletions and review. Am J Med Genet A. 2007;143A(18):2143-9.
43. Cuoco C, Ronchetto P, Gimelli S, Béna F, Divizia MT, Lerone M, i sur. Microarray based analysis of an inherited terminal 3p26.3 deletion, containing only the CHL1 gene, from a normal father to his two affected children. Orphanet J Rare Dis. 2011;6:12.
44. Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, van Duyvenvoorde HA, Ruivenkamp CAL, Kant SG. Mechanisms in endocrinology: Novel genetic causes of short stature. Eur J Endocrinol. 2016;174(4):145-73.
45. Homma TK, Krepischi ACV, Furuya TK, Honjo RS, Malaquias AC, Bertola DR, i sur. Recurrent copy number variants associated with syndromic short stature of unknown cause. Horm Res Paediatr. 2018;89(1):13-1.
46. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, i sur. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet. 2010; 86: 749-64.
47. Kearney HM, Thorland EC, Brown KK, Quintero-Rivera F, South ST. Committee WGotACoMGLQA: American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. Genet Med. 2011; 13: 680-5.
48. Burnside RD. 22q11.21 deletion syndromes: a review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. Cytogenet Genome Res. 2015; 146: 89-9.
49. Fung WL, Butcher NJ, Costain G, Andrade DM, Boot E, Chow EW, i sur. Practical guidelines for managing adults with 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med. 2015; 17: 599-9.
50. Klammt J, Kiess W, Pfäffle R. IGF1R mutations as cause of SGA. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25: 191-6.
51. Jorge AA, Souza SC, Nishi MY, Billerbeck AE, Libório DC, Kim CA, i sur. SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 66: 130-5.
52. Fukami M, Seki A, Ogata T. SHOX haploinsufficiency as a cause of syndromic and nonsyndromic short stature. Mol Syndromol. 2016; 7: 3-1.
53. Shima H, Tanaka T, Kamimaki T, Dateki S, Muroya K, Horikawa R, i sur. Japanese SHOX study group: Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. J Hum Genet. 2016; 61: 585-1.

54. Giannikou K, Fryssira H, Oikonomakis V, Syrmou A, Kosma K, Tzetis M, i sur. Further delineation of novel 1p36 rearrangements by array-CGH analysis: narrowing the breakpoints and clarifying the “extended” phenotype. Gene. 2012; 506: 360-8.
55. Bernier R, Steinman KJ, Reilly B, Wallace AS, Sherr EH, Pojman N, i sur. Simons VIP consortium: Clinical phenotype of the recurrent 1q21.1 copy-number variant. Genet Med. 2016; 18:341-9.
56. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C, Itsara A, Jiang Z, Buysse K, i sur. Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. N Engl J Med. 2008; 359: 1685-99.
57. Watanabe M, Hayabuchi Y, Ono A, Naruto T, Horikawa H, Kohmoto T, i sur. Detection of 1p36 deletion by clinical exome-first diagnostic approach. Hum Genome Var. 2016; 3: 16006.
58. Bello S, Rodríguez-Moreno A. An updated review of 1p36 deletion (monosomy) syndrome (in Spanish). Rev Chil Pediatr. 2016; 87: 411-1.
59. Herman TE, Siegel MJ. Miller-Dieker syndrome, type 1 lissencephaly. J Perinatol. 2008; 28: 313-5.
60. Dobyns WB, Curry CJ, Hoyme HE, Turlington L, Ledbetter DH. Clinical and molecular diagnosis of Miller-Dieker syndrome. Am J Hum Genet. 1991; 48: 584-4.
61. Magri C, Piovani G, Pilotta A, Michele T, Buzi F, Barlati S. De novo deletion of chromosome 2q24.2 region in a mentally retarded boy with muscular hypotonia. Eur J Med Genet. 2011; 54: 361-4.
62. Borrell A, Grande M, Pauta M, Rodriguez-Revenga L, Figueras F. Chromosomal microarray analysis in fetuses with growth restriction and normal karyotype: A systematic review and meta-Analysis. Fetal Diagn Ther. 2018;44:1-9.
63. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, i sur. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. Prenat Diagn. 2012;32(10):986-5.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je odrediti učestalost prenatalnog i/ili postnatalnog poremećaja rasta u ispitanika s mikrodelecijom i/ili mikroduplikacijom te utvrditi u kojoj se životnoj dobi češće javlja.

Ispitanici i metode: Provedeno je retrospektivno presječno istraživanje analiziranjem podataka 87 bolesnika s rijetkim mikrodelecijskim i mikroduplikacijskim sindromom pri Klinici za dječje bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1.1.2016. do 31.12.2019. Prikazani su podatci o spolu, dobi, lokusu, kariotipu i tipu prenatalnog i/ili postnatalnog poremećaja rasta.

Rezultati: Od 87 ispitanika s rijetkim strukturnim poremećajima genoma 55 (63%) je imalo neki oblik poremećaja rasta. Prenatalni poremećaj rasta pronađen je u njih 13 (14,7%), a veći dio ispitanika imao je hipotrofiju, njih 7 (7,9%). Postnatalni poremećaj rasta u visinu pronađen je u 17,6% ispitanika. Od toga je najviše bilo niskog rasta (14,4%), a prevladavao je u ispitanika s mikrodelecijskim sindromima (12%). Među postnatalnim poremećajima tjelesne mase najviše je bilo pothranjenih (8,2%), a većina pothranjenih je imala mikrodeleciju (6%). U postnatalnim poremećajima rasta najviše je bilo odstupanja u opsegu glave gdje su prevladavale mikrocefalije (27,8%), a od toga najviše onih s potvrđenim mikrodelecijskim sindromom (21%). Najčešći specifični mikrodelecijski sindromi s niskim rastom su WBS, DiGeorge i 3p delecijski sindrom. Ispitanika s poremećajem rasta najviše je bilo u dobnoj skupini od oko 10 godina, a onih bez u skupini između 5 i 15 godina. Medijan dobi ispitanika s prenatalnim i/ili postnatalnim poremećajem rasta je 6,3 godina. Ispitanici koji su u ranijoj životnoj dobi značajno učestalije imaju prenatalni i/ili postnatalni poremećaj rasta (medijan=5,8 godina) nego nešto stariji ispitanici (medijan=15,8 godina). Neuparenim dvosmjernim Studentovim T-testom dobivena je statistički značajna razlika $P<0,00001$.

Zaključci: U populaciji djece sa strukturnim poremećajem genoma poremećaj rasta jedan je od najvažnijih simptoma, kako u prenatalnom, tako i u postnatalnom razdoblju. To potkrijepljuje tvrdnju da genetski čimbenici imaju bitan utjecaj na rast i razvoj. Svi oblici postnatalnog poremećaja rasta učestaliji su u mikrodelecijskim sindromima, u odnosu na mikroduplikacijske sindrome, dok je zastoj rasta, u općenitom smislu, učestaliji u ranom djetinjstvu sukladno s podatcima iz dosadašnje literature.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Clinical features of growth in children with microduplication and microdeletion syndromes

Objectives: The aim of the study was to determine the frequency of prenatal and/or postnatal growth disorder in subjects with microdeletion and/or microduplication and to determine at what age it occurs more often.

Materials and methods: A retrospective cross-sectional study was conducted by analyzing the data of 87 patients with rare microdeletion and microduplication syndrome at the Clinic for Children's Diseases of the University Hospital of Split in the period from 1 January 2016 to 31 December 2019. Data on sex, age, locus, karyotype, and type of prenatal and/or postnatal growth disorder are presented.

Results: Of the 87 subjects with rare structural genome disorders, 55 (63%) had some form of growth disorder. Prenatal growth disorder was found in 13 of them (14.7%), and the majority of subjects had hypotrophy, 7 of them (7.9%). Postnatal growth disorder was found in 17.6% of subjects. Of these, most were of low growth (14.4%), and it was prevalent in subjects with microdeletion syndromes (12%). Among postnatal weight disorders, 7 (8.2%) were the most malnourished, and most of the malnourished had microdeletion (6%). In postnatal growth disorders, there were the most deviations in the head circumference where microcephaly prevailed (27.8%), and most of those with confirmed microdeletion syndrome (21%). The most common specific low-growth microdeletion syndromes are WBS, DiGeorge, and 3p deletion syndrome. Subjects with growth disorders were mostly in the age group of about 10 years, and those without growth disorders in the group were between 5 and 15 years. The median age of subjects with prenatal and/or postnatal growth disorder was 6.3 years. Subjects at an earlier age had a significantly higher incidence of prenatal and/or postnatal growth disorder (median=5.8 years) than slightly older subjects (median=15.8 years). A statistically significant difference $P < 0.00001$ was obtained by unpaired two-way Student's T test.

Conclusion: Among children with structural genome disorder, growth disorder is one of the most important symptoms, both in the prenatal and postnatal period. This supports the claim that genetic factors have a significant impact on growth and development. All forms of postnatal growth disorder are more common in microdeletion syndromes, compared to microduplication syndromes, while growth retardation, in general, is more common in early childhood, according to the literature.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNE INFORMACIJE:

Ime i prezime: Ivana Stanišić

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 13. rujna 1994., Zagreb

e-mail: ivana.94.stanisic@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2001.-2009. Osnovna škola „Julija Kempfa“, Požega

2009.-2013. Gimnazija Požega, Požega

2013.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno služenje engleskim jezikom.

Vozačka dozvola kategorije B.

Sportsko penjanje, rukomet.

OSTALO:

1996.-2006. aktivno bavljenje baletom i mažuretkinjama

2006.-2011. aktivno bavljenje rukometom

2009. pa do danas članica HPD „Mališćak“ uz položen ispit planinarske škole

2019. položen ispit iz sportskog penjanja