

# Mikroduplikacja regionu 7q11.23 krytycznego dla zespołu Williamsa-Beurena – problemy diagnostyczne przedstawione na podstawie opisu przypadku rozpoznanego u 11-miesięcznej dziewczynki

## Microduplication of the region 7q11.23 critical for Williams-Beuren syndrome – diagnostic problems presented on the base of the case of an eleven-month-old girl

Robert Śmigiel<sup>1</sup>, Izabela Łaczmńska<sup>1</sup>, Maria Wojdyło<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Genetyki, Akademia Medyczna we Wrocławiu

<sup>2</sup> Wrocławskie Centrum Zdrowia, SPZOZ, Poradnia Neurologiczna „Puchatek”

### STRESZCZENIE

Autorzy przedstawiają opis przypadku dziewczynki z opóźnionym rozwojem psychoruchowym i dysmorfia twarzoczaszkową, u której rozpoznano zespół mikroduplikacyjny obejmujący region 7q11.23, krytyczny dla zespołu Williamsa-Beurena. Rozpoznanie u probanta postawiono na podstawie badania MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) oraz badania FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*). Ponadto opisano objawy chorobowe i naturalny przebieg zespołu mikroduplikacyjnego obejmującego region 7q11.23. W artykule przedstawiono także mechanizm powstania zespołów z mikroaberracją chromosomową z wyszczególnieniem mikroduplikacji regionu 7q11.23 oraz zwrócono uwagę na konieczność wykonywania konsultacji genetycznych u pacjentów z nieprawidłowym rozwojem psychoruchowym o nieokreślonym podłożu i/lub cechami dysmorficznymi.

**Słowa kluczowe:** zespół dysmorficzny, mikroduplikacja, 7q11.23, MLPA

### ABSTRACT

Authors present a case of a young girl with psychomotor delay and facial dysmorphism. Microduplication syndrome of 7q11.23 region critical for Williams-Beuren syndrome was diagnosed in proband using MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) assay and FISH (fluorescent *in situ* hybridization) test. Additionally, the clinical course of 7q11.23 microduplication syndrome was described. Moreover, pathomechanism underlying chromosomal microaberration, especially microduplication of region 7q11.23 was presented in the article. The authors paid attention to the necessity of genetic counseling in patients with abnormal psychomotor development resulting from unknown reason or/and with dysmorphic features.

**Key words:** dysmorphic syndrome, microduplication, 7q.11.23, MLPA

### WSTĘP

Częstość występowania wrodzonych wad rozwojowych wśród żywo urodzonych dzieci wynosi około 3%. Od kilku dekad wady rozwojowe stanowią ważną przyczynę śmierci noworodków i niemowląt [1,2]. Jednocześnie wzrasta liczba pacjentów z wadami rozwojowymi oraz zaburzeniami w rozwoju psychoruchowym i/lub intelektualnym w opiece ogólnopediatrycznej, stanowiąc coraz poważniejszy problem kliniczny, zarówno diagnostyczny i terapeutyczny, jak też społeczny.

Etiologia zaburzeń rozwojowych może być różnorodna, ale aż w około 40–60% przypadków nie można ustalić przyczyny ich powstania. Około 35% wszystkich wad o znanej etiologii jest uwarunkowanych genetycz-

nie. W obrębie tej grupy istotną rolę odgrywają liczbowe i strukturalne zaburzenia chromosomowe. Częstość ich występowania wynosi 9 na 1000 żywych urodzeń. Rzeczywista liczba jest jednak wielokrotnie wyższa, gdyż większość płodów z aberracjami ulega poronieniu lub obumarciu w okresie życia wewnątrzmacicznego [1,2,4]. Ponadto faktyczna liczba aberracji rozpoznawanych u żywo urodzonych noworodków rośnie wraz z postępem technik genetycznych i wzrostem czułości badań cytogenetycznych i molekularnych [3,4].

Większość rearanżacji (aberracji) chromosomowych identyfikowanych w chorobach genomowych mieści się w zakresie od 30 Kbp do 4 Mbp [5]. Zaburzenia rozwojowe uwarunkowane obecnością mikroskopowych zmian

określonego segmentu chromosomu zawierają wiele tzw. przyległych genów, z których każdy w sposób niezależny może potencjalnie wpływać na skutki fenotypowe. Fenotyp jest wynikiem braku (mikrodelecja) lub zwiększenia liczby (mikroduplikacja) genów wrażliwych na dawkę zlokalizowanych w tzw. regionie krytycznym [5,6].

Zaburzenia w liczbie oraz strukturze chromosomów stanowią jedną z przyczyn występowania zaburzeń rozwojowych oraz opóźnienia rozwoju psychomotorycznego u dzieci. Ustalenie właściwego rozpoznania u dziecka z nieprawidłowością w obrębie chromosomów jest korzystne nie tylko z punktu widzenia poradnictwa genetycznego i dalszych planów prokreacyjnych rodziców, ale także, a może przede wszystkim, z punktu widzenia dalszego postępowania diagnostycznego, terapeutycznego i rehabilitacyjnego wobec pacjenta [1,2].

Celem artykułu jest przedstawienie przypadku dziewczynki z opóźnionym rozwojem psychoruchowym i nieznacznie wyrażoną dysmorfia twarzoczaszkową, u której rozpoznano zespół mikroduplikacyjny obejmujący region 7q11.23, którego delecja jest krytyczna dla zespołu Williamsa-Beurena (WBS). Jednocześnie autorzy artykułu przedstawili mechanizm powstania zespołów uwarunkowanych mikroaberracją chromosomową z wyszczególnieniem mikroduplikacji regionu 7q11.23. Autorzy zwracają też uwagę na konieczność kierowania pacjentów z nieprawidłowym rozwojem psychoruchowym o nieokreślonym podłożu i/lub cechami dysmorficznymi do Poradni Genetycznej.

## MATERIAŁY I METODY

### Opis kliniczny przypadku

Do Poradni Genetycznej została przyjęta 11-miesięczna pacjentka z opóźnionym rozwojem psychoruchowym, skierowana z Poradni Neurologicznej celem konsultacji i diagnostyki. Z wywiadu uzyskanego od rodziców wynikało, że dziewczynka urodziła się z CII,PI w 38 hbd z masą ciała 3250 g w stanie dobrym (10 pkt Apgar, 53 cm długości, 36 cm obwód głowy). Wywiad prenatalny i rodzinny był nieobciążony. Po urodzeniu nie obserwowano nieprawidłowości. Rozwój psychoruchowy w okresie niemowlęcym był opóźniony. W badaniu USG przeciemięczkowym obserwowana była niewielka asymetria komór bocznych mózgu; w NMR głowy – poszerzenie układu komór bocznych. W badaniu EEG uwidocznił się nieprawidłowy zapis. Od 4 mies. życia dziewczynka jest rehabilitowana. W badaniu okulistycznym bez zmian, USG brzucha – bez zmian. W badaniach dodatkowych wykluczono główne infekcje z grupy TORCH.

W badaniu fizykalnym w wieku 11 miesięcy wykazano wzrost i masę ciała na poziomie 75 centyla, obwód głowy 48 cm (1 cm powyżej 97 centyla), obserwowano cechy dysmorficzne twarzoczaszki, takie jak: makrocefalia, wydatne guzy czołowe, szerokie czoło, zwężenie dwuskroniowe, wydatna nasada nosa, zez, hiperteloryzm, wysokie podniebienie, poza tym obserwowano hipoplazyczne zewnętrzne narządy płciowe (Fot. 1a i 1b).

W wieku 14 miesięcy u dziecka wystąpił napad drgawkowy w przebiegu infekcji gorączkowej. Dziewczynka hospitalizowana była w oddziale niemowlęcym z rozpoznaniem infekcji układu oddechowego oraz drgawek



**Fot. 1 a i b.** Fenotyp 11-miesięcznej dziewczynki z zespołem mikroduplikacyjnym regionu 7q11.23 *Phenotype of an eleven-month-old girl with microduplication syndrome of 7q11.23 region*

gorączkowych. Kontrolne badanie EEG wykazało utrzymujący się zapis nieprawidłowy.

### Metody badań genetycznych

**Kariotyp** Badania cytogenetyczne u dziecka wykonano techniką GTG na limfocytach krwi obwodowej stymulowanych fitohemaglutyniną według standardowej procedury z rozdzielczością 400–550 prążków.

**Badanie MLPA** U probanda wykonano badanie techniką MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Ampli-*

fication) z zastosowaniem zestawu P064B MR1 (*Mental Retardation 1*) firmy MRC-Holland składającego się z 43 sond molekularnych dla 9 różnych zespołów mikrodelecyjnych, w tym zespołu Williamsa-Beurena (MIM 194050). Dla tego zespołu przebadano 6 regionów obejmujących następujące geny: FZD9, STX1A, ELN, LIMK4, CYLN2 (2 sondy). U dziecka stwierdzono duplikację wszystkich regionów krytycznych dla WBS. Badanie wykonano według procedury producenta odczynników.

**Analiza FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*)** Badanie FISH zostało wykonane według procedury dołączonej do sondy *Williams-Beuren Syndrome Region Probe with Control* firmy *Appligene Oncor*. Analizowano 301 jąder komórkowych.

#### Wynik badań genetycznych

Badanie cytogenetyczne u probanda wykazało prawidłowy kariotyp żeński. W wykonanym badaniu MLPA u pacjentki stwierdzono zwielokrotnienie sygnału z regionu 7q11.23, krytycznego dla zespołu Williamsa-Beurena w stosunku do próby kontrolnej. Stwierdzone nieprawidłowości zostały potwierdzone w badaniu FISH. Stwierdzono obecność dwóch linii komórkowych (postać mozaikową mikroaberracji): linii z trzema sygnałami dla badanego regionu (162 jądra interfazalne – 53,8%) oraz prawidłowej z dwoma sygnałami (139 jąder interfazalnych). Wyniki badania FISH rodziców dziecka z zastosowaniem powyższej sondy były prawidłowe.

Biorąc pod uwagę całość obrazu chorobowego i wykonanych badań diagnostycznych, stwierdzone u dziecka nieprawidłowości rozwojowe wynikają z mikroduplikacji w regionie chromosomowym 7q11.23. U dziecka rozpoznano zespół dysmorficzny wywołany chromosomową aberracją strukturalną w postaci mozaikowej.

#### DYSKUSJA

W katalogu McKusicka oraz w bazie internetowej OMIM opisanych jest około 7 tysięcy chorób genetycznych, w których obrazie klinicznym występują zaburzenia rozwojowe u dzieci, w tym opóźnienie rozwoju psychoruchowego i intelektualnego (OMIM, *Online Mendelian Inheritance In Man*, [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). Niejednokrotnie opisywane trudności w diagnostyce zespołów genetycznych wynikają zazwyczaj z braku wiedzy o tym, jaki region genomu i/lub jakie geny odpowiedzialne są za cechy kliniczne stwierdzone u pacjentów. Dobrym modelem badawczym do tego typu poszukiwań są submikroskopowe aberracje chromosomowe, które zawierają niewiele genów, co umożliwia odniesienie ich funkcji do określonych cech fenotypowych pacjenta.

#### Zespół Williamsa-Beurena – mikrodelecja 7q11.23

Zespół Williamsa-Beurena (WBS), wynikający z mikrodelecji *de novo* regionu 7q11.23, jest jednym z najlepiej scharakteryzowanych zespołów mikrodelecyjnych, występując z częstością 1: 20 000–50 000 [7,8]. Objawy zespołu Williamsa-Beurena obejmują hipotrofię wewnątrzmaciczną i postnatalną, trudności w karmieniu, refluks żołądkowo-

przełykowy, kolki jelitowe; niski wzrost; lekki stopień niepełnosprawności intelektualnej (IQ może być na poziomie przeciętnym); wady serca (SVAS w 75% wszystkich przypadków, PPS, przerost komór, nadciśnienie, arytmie, nagłe zgony sercowe, u dorosłych: wypadanie zastawki mitralnej); zaburzenia tkanki łącznej: szorstki głos, przepukliny pachwinowe, przepuklinę pępkową, uchyłki pęcherza moczowego, wiotkość więzadłową, delikatną elastyczną skórę; idiopatyczną hiperkalcemię (30%), hiperkalcurię (15%); zaparcia; specyficzny typ osobowości – „coctail party manner”, empatię; specyficzne cechy dysmorfii (określaną jako „twarz elfa” – charakterystyczne małżowiny uszne, szerokie czoło, długa rynienka nosowo-wargowa, grube wargi, pogłębiona nasada nosa); opóźnienie rozwoju mowy; zaburzenia zachowania: nadwrażliwość, lęki, fobie, persewacje; nadwrażliwość na hałas; przewlekłe bóle brzucha; przewlekłe zapalenia uszu; wady wzroku (50%); wady układu moczowego – zwężenie tętnic nerkowych oraz kamica (5%) [7,8]. WBS rozpoznaje się na podstawie obrazu klinicznego oraz wyników badania genetycznego. Celowym badaniem potwierdzającym podejrzenie zespołu Williamsa-Beurena jest analiza metodą FISH z użyciem specyficznej sondy dla regionu krytycznego WBS [7,8].

#### Mikroduplikacja regionu 7q11.23

Znanych jest niewiele zespołów dysmorficznych wynikających z mikroduplikacji regionów chromosomowych. W piśmiennictwie opisywane są zespoły mikroduplikacyjne obejmujące różne regiony chromosomowe, z reguły mające swoje odpowiedniki mikrodelecyjne (tab. I).

Fenotyp pacjenta związany z mikroduplikacją regionu krytycznego dla WBS nie jest charakterystyczny. Ten rodzaj mikroaberracji występuje z częstością od 1:13 000 do 1:20 000 [9]. Pierwszy pacjent z mikroduplikacją *de novo* został opisany w 2005 roku przez Somerville'a i wsp. [10]. U pacjenta stwierdzono znaczne opóźnienie rozwoju mowy, hipotonię we wczesnym okresie niemowlęcym, lekki stopień niepełnosprawności intelektualnej oraz nieznaczne cechy dysmorficzne, takie jak: twarz asymetryczna, wydatna nasada nosa, cienkie wargi, krótka rynienka nosowo-wargowa [10]. Kolejne opisywane przypadki z mikroduplikacją regionu 7q11.23 były rozpoznawane w wyniku badań przesiewowych u pacjentów z opóźnieniem rozwoju intelektualnego, cechami autystycznopodobnymi, padaczką lub nieprawidłowościami kory mózgowej. Opisywane były zarówno przypadki mikroduplikacji powstałe sporadycznie, czyli *de novo*, jak i dziedziczne od jednego z rodziców [10–12]. W przypadkach rodzinnych objawy mogą być łagodne (prawidłowy rozwój intelektualny, obciążony wywiad opóźnionym rozwojem psychoruchowym z hipotonią, opóźnionym rozwojem mowy, zachowaniem autystycznopodobnym).

Dotychczas opisane przypadki pacjentów z mikroduplikacją regionu 7q11.23 charakteryzują się najczęściej opóźnieniem rozwoju mowy, różnego stopnia opóźnieniem psychoruchowym, zaburzeniami zachowania autystycznopodobnymi, deficytem uwagi oraz zaburzeniami koordynacji ruchowej; wieloma różnorodnymi i łagodnymi cechami dysmorficznymi ze słabo wyrażoną ekspresją twarzy;

**Tabela I.** Wybrane przykłady zespołów mikrodelecyjnych i odpowiadających im zespołów mikroduplikacyjnych *Chosen examples of microduplication syndromes and related microdeletion syndromes*

| Region chromosomowy<br>Chromosomal region | Zespół mikrodelecyjny<br>Microdeletion syndrome   | Objawy zespołu mikroduplikacyjnego<br>Symptoms of microduplication syndrome  |
|---|---|--|
| 22q11.2                                   | Zespół DiGeorgea<br>DiGeorge syndrome – DGS<br>Zespół podniebieno-sercowo-twarzowy<br>Velo-cardio-facial syndrome – VCFS  | objawy kliniczne podobne do objawów mikrodelecji tego regionu<br>symptoms similar to microdeletion syndrome                            |
| 7q11.23                                   | Zespół Williamsa–Beurena<br>Williams–Beuren syndrome – WBS  | znaczne upośledzenie rozwoju mowy, zachowanie autystyczno-podobne<br>severe speech delay, autism-like behaviour                        |
| 15q11-13                                  | Zespół Pradera-Williego<br>Prader-Willi syndrome- PWS<br>Zespół Angelmana<br>Angelman syndrome – AS                       | autyzm, opóźnienie mowy<br>autism, speech delay  |
| 17p11.2                                   | Zespół Smitha-Magenisa<br>Smith-Magenis syndrome – SMS  | Zespół Potocki – Lupski<br>Potocki – Lupski syndrome   |
| 6q24-q27                                  | -   | otyłość, niepełnosprawność intelektualna<br>obesity, intellectual disability   |
| Xq28                                      | Zespół monogenowy – gen MECP2 krytyczny dla zespołu Retta<br>Monogenic syndrome – MECP2 gene – critical for Rett syndrome | Niepełnosprawność intelektualna, brak rozwoju mowy, hipotonia, infekcje<br>intellectual disability, speech delay, hypotony, infections |

sporadycznie wadami mózgowia obejmującymi korę mózgową; kraniosynostozą; rozszczepem podniebienia oraz innymi zaburzeniami neurologicznymi, które wynikają z zaburzenia w migracji neuronów. Sprawność intelektualna może być w normie lub jest zaburzona w stopniu lekkim. Opiswane zaburzenia nie pozwalają na ustalenie charakterystycznego fenotypu dla mikroduplikacji 7q11.23 [10–13].

#### Mechanizm powstawania mikrodelecji i mikroduplikacji

Mikroaberracje chromosomowe najczęściej powstają podczas rekombinacji pomiędzy sekwencjami o wysokiej homologii (tzw. duplikonami), które otaczają (flankują) małe regiony wielkości około 5 Mbp, co prowadzi do delekcji lub duplikacji tych regionów [9,14]. Mikroaberracje chromosomowe są skutkiem nieallelicznej homologicznej rekombinacji (NAHR, *non allelic homologous recombination*) pomiędzy regionami zawierającymi powtórzenia o niewielkiej liczbie kopii (LCRs, *low-copy repeats*) w jednym chromosomie (intrachromosomalna NAHR) lub w dwóch homologicznych chromosomach (interchromosomalna NAHR) [9,14]. Zależnie od ułożenia LCRs (orientacja prosta lub odwrócona) po rekombinacji mogą powstawać mikrodelecje i/lub mikroduplikacje lub może dochodzić do inwersji obszaru pomiędzy LCRs [9,14].

Ocenia się, że interstycjalne mikroduplikacje występują z częstością 1 na 4 000 przypadków, przy czym częstość ta nie jest dokładnie znana. Skutki fenotypowe mikroduplikacji są zwykle łagodniejsze niż mikrodelecji. Zarówno jedno, jak i drugie mogą powstać *de novo* lub jako wynik rearanżacji chromosomowych (translokacje, inwersje)

uwarunkowanych rodzinnie lub występujących sporadycznie [5,10–12].

#### Diagnostyka genetyczna w zespołach z mikroaberracją

Standardową metodą stosowaną w przypadku zaburzeń rozwojowych i niepełnosprawności intelektualnej jest technika cytogenetyki klasycznej GTG (*G bands by trypsin using Giemsa*), pozwalająca na ocenę kariotypu pacjenta, w tym analizę aberracji liczbowych oraz aberracji strukturalnych chromosomów. Metoda GTG pozwala na uzyskanie rozdzielczości od 400 do 550 prążków na haploidalny zestaw chromosomów, co umożliwia detekcję aberracji strukturalnych chromosomów wielkości 5–10 Mbp. W wielu przypadkach badanie to nie pozwala na ustalenie rozpoznania i konieczne jest zastosowanie technik cytogenetyki molekularnej np. FISH (*Fluorescence in situ Hybridization*), w której stosuje się specyficzne, wyznakowane fluorescencyjnie sondy, hybrydujące ze ściśle określonym regionem, pozwalające na detekcję zmian rzędu od 40 kbp do 250 kbp. Wybór sondy do badania FISH zależy od rozpoznania klinicznego postawionego przez lekarza i wskazania możliwych zmian genetycznych u pacjenta [15]. Alternatywną techniką badania mikroaberracji może być stosunkowo nowa (stworzona w 2002 roku) technika MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*), która umożliwia detekcję delekcji i duplikacji pojedynczych eksonów. Zestawy produkowane przez firmę MRC-Holland obejmują zwykle 40–50 sond, umożliwiających przesiewową diagnostykę np. zespołów mikrodelecyjnych, jak zestaw MR1 składający się z sond dla zespołów: delekcji 1p, Williamsa, Smitha-Magenisa, Millera-Diekera, DiGeorge’a, Pradera-Willego, Alagille’a,

Seathre-Chotzena i Sotosa. Badanie MLPA jest badaniem tanim, wymagającym zastosowania sprzętu zwykle dostępnego w laboratoriach genetycznych (termocykler, sekwencjator). Pozytywny wynik badania MLPA, która jest badaniem naukowym, wymaga zawsze potwierdzenia inną techniką, ale taki schemat postępowania diagnostycznego umożliwia przebadanie większej grupy pacjentów oraz większej liczby regionów krytycznych w krótszym czasie [5,9,15].

Detekcja małych (3 Mpz–5 Mpz) aberracji chromosomowych może być prowadzona również przy użyciu techniki CGH (*Comparative Genomic Hybridization* – porównawcza hybrydyzacja genomowa), która nie wymaga prowadzenia hodowli komórkowej. Znakowane fluorescencyjnie DNA pacjenta oraz DNA kontrolne hybrydują do prawidłowych chromosomów, a różnice w ilości DNA kontrolnego oraz badanego analizowane są przy pomocy specjalistycznego oprogramowania. Rozdzielczość CGH można zwiększyć zastępując płytki metafazalne mikromacierzami, na których osadzone są badane fragmenty genomu. Umożliwia to określenie delecji lub amplifikacji niewielkich obszarów (rzędu Kpz). Metodą array-CGH (CGH do mikromacierzy) można badać od kilku do kilkunastu tysięcy sekwencji [5,9,15].

Zastosowanie w badaniach diagnostycznych nowoczesnych metod cytogenetyki i biologii molekularnej umożliwia wyjaśnienie etiologii wielu zaburzeń fenotypowych u pacjentów, u których stwierdzany jest prawidłowy kariotyp.

## ZAKOŃCZENIE

Optymalna opieka nad dzieckiem z zaburzeniem rozwoju, opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i niepełnosprawnością intelektualną powinna polegać na skoordynowanym działaniu lekarzy wielu specjalności. Znajomość przyczyny zaburzenia pozwala ustalić odpowiedni schemat postępowania rehabilitacyjnego. Właściwe rozpoznanie choroby genetycznej ma istotne znaczenie także dla poradnictwa genetycznego obejmującego zarówno pacjenta, jak i jego rodzinę. Błędne rozpoznanie kliniczne choroby niepotwierdzonej obiektywnym badaniem skutkuje z jednej strony niewłaściwie prowadzoną terapią, a z drugiej brakiem możliwości opracowania właściwej porady genetycznej dla członków rodziny pacjenta z zaburzeniem genetycznym. Dlatego niezwykle istotnym problemem jest potrzeba kierowania na badania genetyczne każdego dziecka, u którego wystąpił zespół cech dysmorficznych i/lub wad wrodzonych, opóźnienie w rozwoju psychoruchowego i/lub intelektualnego.

Dzieci z zespołami mikroaberracji, tak jak w przypadku większości innych niezrównoważonych zmian chromosomowych, także wymagają stałej opieki wielu specjalistów. Systematyczna ocena (*follow-up*) prowadzona według określonego schematu kompleksowej opieki, specyficznej dla każdego zespołu, pozwala na lepsze poznanie historii naturalnej zespołu jak i pośrednio lepsze zrozumienie mechanizmów choroby. Gromadzona w ten sposób informacja jest drogocenna dla lekarzy pierwszego kontaktu oraz specjalistów, ale także dla pacjentów i ich rodzin, gdyż pozwala podwyższyć standard opieki nad pacjentami z rzadkimi chorobami uwarunkowanymi genetycznie.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Latos-Bieleńska A. (red.) i Zespół ds. PRWWR: Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych. OWN, Poznań 1998.
- [2] McLean S.D.: Congenital Anomalies. [in]: Neonatology. Pathophysiology and management of the newborn. Avery G.B., Fletcher M.A., MacDonald M.G. (ed.), wyd. V, Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 839–858.
- [3] Jacobs P.A., Browne C., Gregson N. et al.: Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992 Feb; 29(2): 103–108.
- [4] Mc Neil N., Ried T.: Novel molecular cytogenetic techniques for identifying complex chromosomal rearrangements: technology and applications in molecular medicine. *Exp Rev Mol Med* 2000; 8: 3–16.
- [5] Stankiewicz P., Lupski J.R.: The Genomic Basis of Disease, Mechanisms and Assays for Genomic Disorders. *Genome Dyn* 2006; 1: 1–16.
- [6] Lupski J.R., Stankiewicz P.: Genomic disorders: molecular mechanisms for rearrangements and conveyed phenotypes. *PLoS Genet* 2005; 1: 6, 49.
- [7] Spodar K., Gutkowska A., Gajdulewicz M. et al.: Dziecko z zespołem Williamsa – wyzwanie dla pediatri: jak postawić trafne rozpoznanie i właściwie opiekować się pacjentem? *Standardy Med* 2006; 3: 420–429.
- [8] Torniero C., Dalla Bernardina B., Novara F. et al.: Dysmorphic features, simplified gyral pattern and 7q11.23 duplication reciprocal to the Williams-Beuren deletion. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 8, 880–887.
- [9] Inoue K., Lupski J.R.: Molecular mechanisms for genomic disorders. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2002; 3: 199–242.
- [10] Somerville M.J., Mervis C.B., Young E.J. et al.: Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 2005; 353: 16, 1694–1701.
- [11] Van der Aa N., Rooms L., Vandeweyer G. et al.: Fourteen new cases contribute to the characterization of the 7q11.23 microduplication syndrome. *Eur J Med Genet* 2009; [Epub ahead of print].
- [12] Berg J.S., Brunetti-Pierrri N., Peters S.U. et al.: Speech delay and autism spectrum behaviors are frequently associated with duplication of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome region. *Genet Med* 2007; 9: 7, 427–441.
- [13] Depienne C., Heron D., Betancur C. et al.: Autism, language delay and mental retardation in a patient with 7q11 duplication. *J Med Genet* 2007; 44: 7, 452–458.
- [14] Osborne L.R., Mervis C.B.: Rearrangements of the Williams-Beuren syndrome locus: molecular basis and implications for speech and language development. *Expert Rev Mol Med* 2007; 9: 15, 1–16.
- [15] Kozłowska J., Łączmańska I.: Badania cytogenetyczne i molekularne wykorzystywane w diagnostyce chorób uwarunkowanych genetycznie. *Diag Lab* 2008; 44: 3, 379.

### Adres do korespondencji:

Robert Śmigiel, Katedra Genetyki, ul. Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław, smigiel@gen.am.wroc.pl