

# GENETINĖS DIAGNOZĖS NUSTATYMAS ESANT INTELEKTINEI NEGALIAI: PHELAN-MCDERMID SINDROMO PAVYZDYS

*EGLĖ PREIKŠAITIENĖ<sup>1,2</sup>, ALGIRDAS UTKUS<sup>1,2</sup>, ŽIVILĖ ČIULADAITĖ<sup>1,2</sup>,  
JŪRATĖ KASNAUSKIENĖ<sup>1</sup>, VAIDUTIS KUČINSKAS<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra,

<sup>2</sup>Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Medicininės genetikos centras

**Raktažodžiai:** *Phelan-McDermid sindromas, intelektualinė negalia, vektorinė lyginamoji genomo hibridizacija.*

## **Santrauka**

*Dviem trečdaliams pacientų intelektualinės negalios priežastys – genetinės. Diagnostikai pradėjus taikyti molekulinis citogenetinius metodus, pastebima, kad chromosomų aberacijos yra dažniausia žinoma intelektualinės negalios priežastis. Vektorine lyginamąja genomo hibridizacija daugiau nei 15% pacientų su intelektine negalia ir normaliu kariotipo tyrimo rezultatu nustatomi submikroskopiniai persitvarkymai ir dalis anksčiau idiopatinių intelektualinės negalios formų dabar klasifikuojamos kaip sindrominės būklės su kliniškai atpažįstamu fenotipu. Straipsnyje aprašomas Phelan-McDermid sindromo klinikinis atvejis ir ankstyvas genetinės diagnozės nustatymas taikant vektorinės lyginamosios genomo hibridizacijos metodą bei aptariama genetinės diagnozės žinojimo svarba paciento priežiūrai, gydymui bei šeimos genetiniam konsultavimui prognozės klausimu.*

## **[VADAS**

Heterogeninė centrinės nervų sistemos disfunkcija, lemianti raidos/protinį atsilikimą, kitaip vadinama intelektine negalia (IN), pasireiškia 1-3% bendros populiacijos [1]. Dviem trečdaliams pacientų IN priežastys – genetinės [2]. Aplinkos veiksniai lemia apie 20% vidutinio bei sunkaus protinio atsilikimo ir 10% lengvo protinio atsilikimo atvejų: dažniausiai prenataliai arba ankstyvoje kūdikystėje pažeidžiamos galvos smegenys dėl infekcijos, neišnešiotumo, perinatalinės anoksijos, hipotiroidizmo, alkoholio vartojimo nėštumo metu ir kitų priežasčių [2]. Manoma, kad kultūrinę-šeiminę IN lemia tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai [3].

Nepaisant mokslo pažangos ir diagnostinių tyrimų

gausos, iki 50% pacientų IN priežastis lieka nežinoma [4]. IN diagnostikai pradėjus taikyti molekulinis citogenetinius metodus [5], pastebima, kad chromosomų aberacijos yra dažniausia žinoma IN priežastis (1 lentelė). Dažniau chromosominiai persitvarkymai aptinkami esant sunkiam protiniam atsilikimui kartu su įgimtomis anomalijoms bei dismorfinais požymiais [6]. Naujų genetinių technologijų pagalba per pastaruosius metus daliai pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuota idiopatinė IN, nustatyti nauji chromosominiai persitvarkymai, kurie dabar klasifikuojami kaip sindrominiai atvejai su būdingais kliniškai atpažįstamais fenotipais [6,7].

Genetinės diagnozės nustatymas svarbus pacientui, jo šeimai ir gydytojui. Pacientui kai kuriais atvejais gali būti skirtas gydymas, tam tikros intervencijos, konsultacijos, išankstinis patikrinimas dėl galimų ligos komplikacijų ir funkcinų sutrikimų, sudarytas mokymo planavimas bei išvengiama įvairių nereikalingų tyrimų. Šeimai naudingas ligos nešiotųjų išaiškinimas, prognozės šeimai pateikimas, efektyvi prenatalinė diagnostika, jungimasis į atitinkamas medicininės, socialinės, paramos organizacijas, konkretus mokymas ir bendravimas su tokią pat diagnozę turinčiomis šeimomis. Gydytojui diagnozė svarbi tam, kad žinotų ligos prognozę, genetinį mechanizmą, pasikartojimo riziką šeimai, gydymo galimybes, galėtų išvengti nereikalingų tyrimų skyrimo, suteikti kokybišką informaciją dėl asmens su IN priežiūros ir rekomendacijas, užtikrintų paramą šeimai ir galėtų sekti mokslo pažangą bei naujas mokymo galimybes, koreguoti priežiūrą, suteikti gydymą [8].

**Tyrimo tikslas:** nustatyti genetinę intelektualinės negalios priežastį taikant vektorinės lyginamosios genomo hibridizacijos metodą.

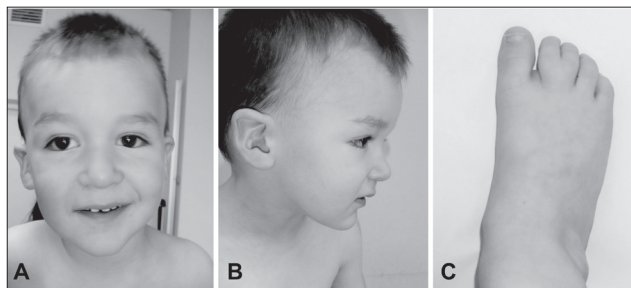
## **TIRIAMASIS IR TYRIMO METODAI**

Dvejų metų berniukas konsultuotas gydytojo genetikos dėl vėluojančios psichomotorinės ir kalbinės raidos. Probandas gimęs iš III nekomplikuoto nėštumo,

1 lentelė. IN priežastys [2]

IN priežastis	%
Nežinoma	30-50
Chromosominė	4-28
Atpažįstami sindromai	3-7
Žinomi monogeniniai sindromai	3-9
Laikiniai unikalūs, monogeniniai sindromai	1-5
Kultūrinė-šeiminė	3-12
Struktūriniai CNS defektai	7-17
Metabolinė/ endokrininė	1-5
Neišnešiotumo komplikacijos	2-10
Vaisiaus alkoholinis sindromas	0,5-1
Aplinkos/teratogeninė	5-13

kurio metu žinomo fizinio, cheminio ar biologinio žalingo poveikio vaisiui nebuvo. Ultragaršiniu vaisiaus tyrimu patologijos neįtarta. Probandas gimė 40 gest. sav., natūraliais gimdymo takais, 4312 g svorio, 54 cm ūgio. Gimdymas buvo ilgas, naujagimis gimė pridusęs, kelias valandas po gimimo buvo slaugomas inkubatoriuje. Tolesnis neonatalinis laikotarpis buvo sklandus. Nuo 6 mėn. sulėtėjo probando svorio augimas, stebėta raumenų hipotonija. Ankstyva motorinė raida nežymiai vėlavo, berniukas savarankiškai vaikščioti pradėjo būdamas 14 mėn. amžiaus. Būdamas dviejų metų tarė kelis garsažodžius. Stebėti elgesio ypatumai – daiktų graužimas, dėmesio nekoncentravimas, autistinis elgesys. Įvertinus raidą, nustatyta sutrikusi psichomotorinė raida visose srityse. Atliktas galvos smegenų MRT tyrimas, stebėta išorinė ir vidinė hidrocefalija, smegenėlių hipoplazija. Probandui būdavo dažnos kvėpavimo takų uždegiminės ligos, 1,5 metų amžiuje įtarta bronchų astma. Gydytojo genetikos apžiūros metu berniuko ūgis buvo 94 cm (95 %), svoris 13 kg (50 %), ūgio/svorio



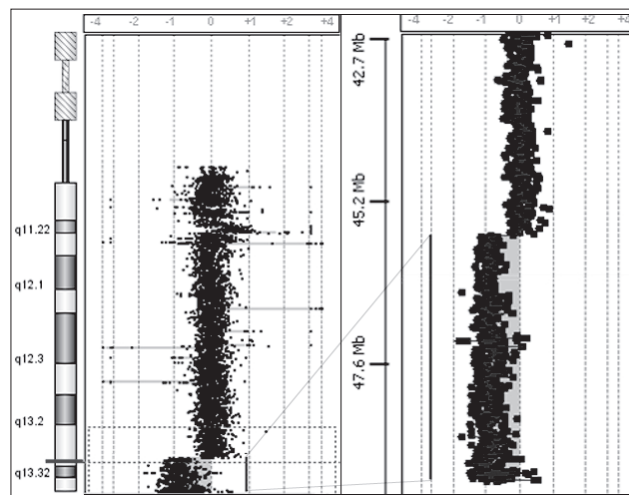
1 pav. Pacientui su del22q13.31-q13.33 būdingi fenotipiniai ypatumai: nežymiai įstriži aukštyn vokų plyšiai, reti dantys, smailas smakras (A), iškili kakta, reti plaukai temporalinėse srityse, nusmailėjantys ausų kaušeliai (B), dešinės kojos II-III pirštų odinė dalinė sindaktilija (C)

priklausomybė 10-25 %, galvos apimtis 49,5 cm (50 %). Stebėti fenotipo ypatumai: iškila kakta, reti plaukai temporalinėse srityse, nusmailėjantys ausų kaušeliai, nežymiai įstriži aukštyn vokų plyšiai, reti dantys, smailas smakras, dešinės kojos II-III pirštų odinė dalinė sindaktilija, didelės pėdos (1 paveikslas). Po apžiūros įtarta chromosominė patologija, tačiau klinikinė diagnozė nenustatyta.

**Kariotipo tyrimas.** Periferinio kraujo limfocitai kultivuojami 37°C temperatūroje (72 val.) RPMI 1640 mitybinėje terpėje praturtintoje veršelio serumu ir fitohemaglutininu, kuris stimuliuoja ląstelių dalijimąsi. Siekiant gauti labiau ruožutas chromosomas, naudojamas timidinas. Likus 30 min. iki fiksacijos į mėgintuvėlį įdedama kolchicino, kuris sustabdo achromatinės verpstės siūlų formavimąsi. Prieš veikimą Karnua fiksatoriumi - ledinės acto rūgšties ir metanolio mišiniu (santykiu 1:3) ląstelių kultūra apdorojama hipotoniniu tirpalu.

Chromosomų preparatai dažomi G dažymo metodu - gaunamas 400-550 balų ruožuotumas. Nudažyti metafazinių chromosomų preparatai analizuojami šviesiniu mikroskopu, naudojant 10x okuliarą ir didįjį mikroskopo objektyvą (padidinimas 1000x) bei kompiuterinę vaizdų analizės programą.

**Vektorinė lyginamoji genomo hibridizacija (vLGH).** DNR išskiriama iš 3 ml periferinio kraujo naudojant fenolio chloroformo metodą. Koncentracija nustatoma spektrofotometru, matuojant tirpalo optinį tankį 260 ir



2 pav. Vektorinė lyginamosios hibridizacijos metodu nustatyta 3,694 Mb dydžio *de novo* 22-os chromosomos ilgojo peties delecija, del22q13.31-q13.33(Arr cgh 22q13.31-q13.33 (45834903-49529400)x1dn (NCBI build 36))

280 nm bangos ilgiu ir vertinant 260/280 santykį. Ti0 riamoji ir referentinė DNR skaidomos restrikcijos endonukleazėmis AluI ir RsaI, pažymimos skirtingais fluorescuojančiais dažais (tiriamoji- cyanine-5' (raudona), referentinė- cyanine-3' (mėlyna) ir inkubuojamos 37°C bei 65°C temperatūroje, atitinkamai 2 val. ir 10 min. Po inkubacijos žymėtoji DNR valoma naudojant TE buferį ir celiuliozinį filtrą. Išvalytos tiriamosios ir referentinės DNR mišinys hibridizuojamas ant mikrolusto (16 val). Hibridizacija bei mikrolustų atplovimas atliekamas automatiškai naudojant TECAN hibridizacijos įrangą. Po hibridizacijos mikrolustas skenuojamas genominiame skaitytuve. Kompiuterinė programa Feature Extraction V.9.5.3.1 konvertuoja skenuotus vaizdus į FE formatą. Duomenys FE formatu įkeliami į Genomics workbench Standart Editon 5.0.14 programą ir atliekamas molekulinis kariotipavimas. Analizuojama kiekviena chromosoma (22 autosomos ir lytinės chromosomos X bei Y). Vertinamas hibridizacijos taškų išsidėstymas pagal tiriamosios ir referentinės DNR fluorescencijos intensyvumo logR santykį. Kiekvienas hibridizacijos taškas atitinka tam tikrą hibridizacijos žymenį. Jeigu keturių ir daugiau greta esančių hibridizacijos taškų LogR tarp 0 ir -1, fiksuojama DNR fragmento delecija, jeigu tarp 0 ir +1 – duplikacija.

Identifikuoti genomo pokyčiai (delecijos/duplikacijos) analizuojami naudojant tarptautines duomenų bazes. Pirminė duomenų analizė atliekama tarptautinėje duomenų bazėje *Database of Genomic Variants*, siekiant įvertinti polimorfizmą ar sekos variantų dažnumą pokytį apimančioje genetinėje srityje ir atmesti žinomus sekos variantus bei įvertinti genetinį kontekstą. Nepolimorfiniai genomo pokyčiai analizuojami DECIPHER duomenų bazėje (*Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources*), siekiant palyginti klinikinius požymius bei delecijos/duplikacijos dydį su aprašytais žinomais mikrodeleciniais/mikroduplikaciniais sindromais. NCBI (*National center of biotechnology information*) duomenų bazėje atliekama genų, kurie įtraukti į nustatytą pokytį, funkcijų analizė. Su ligomis siejamų genų analizė priklausomai nuo tiriamojo asmens klinikinio fenotipo atliekama OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) duomenų bazėje.

**Fluorescencinė in situ hibridizacija (FISH).** Pagal standartinę periferinio kraujo limfocitų kultivavimo ir fiksavimo metodiką paruošiamas chromosomų preparatas. Naudojant subtelomerinių zondų rinkinį su 22-ai chromosomai specifiniu zonu atliekama hibridizacija. Pirmiausia, chromosomų preparatas ir žymėtųjų

zondų mišinys denatūruojami aukštoje temperatūroje formamido/druskų tirpale, atskirai. Denatūravusių zondų mišinys užnešamas ant chromosominio preparato ir paliekama hibridizacijai (16-18 val., 37°C temperatūroje). Po hibridizacijos atliekamas nesihibridizavusių zondų atplovimas.

Analizė atliekama naudojant epifluorescencinį mikroskopą ir citogenetinę kompiuterinę programą. Vertinamas fluorescuojančių signalų skaičius metafazinėje plokštumoje arba interfaziniame branduolyje.

#### TYRIMO REZULTATAI

Citogenetinis kariotipo tyrimas identifikavo normalų vyriškąjį kariotipą- 46, XY.

Siekiant nustatyti smulkius chromosomų struktūros pokyčius bei jų kilmę, buvo atliktas vektorinės lyginamosios genomo hibridizacijos (vLGH) tyrimas probandui ir sveikiems tėvams, naudojant *Human CNV association Microarray* genominių lūstų su 400000 oligonukleotidinių probių.

Probandui nustatyta 3,694 Mb dydžio *de novo* 22-os chromosomos ilgojo peties delecija (del22q13.31-q13.33), apimanti žinomo mikrodelecinio sindromo (Phelan-McDermid) sritį. Chromosominis pokytis patvirtintas FISH metodu (2 paveikslas).

#### APTARIMAS

22q13.3 delecijos sindromą, taip pat žinomą kaip Phelan-McDermid sindromas (OMIM #606232), lemia įvairaus dydžio delecijos 22 chromosomos ilgojo peties terminalinėje dalyje. Pacientams su IN šis chromosominis pokytis yra antrasis pagal dažnumą subtelomerinis nesubalansuotumas, po 1p36 delecijos [9]. Iki šiol literatūroje aprašyta daugiau nei 100 Phelan-McDermid sindromo atvejų, kurį lemiančių delecijų dydžiai skirtingi, nuo 100 kb iki 9 Mb [10]. Akivaizdu, kad šio sindromo diagnostika nepakankama tiek klinikiniam, tiek laboratorijos lygmenyse. Standartiniu kariotipavimu pokytis nustatomas, jeigu jis yra ne mažesnis, nei šio metodo skiriamoji geba – 5-10 Mb), tačiau FISH ir vLGH diagnostinių metodų taikymas reikšmingai padidino šios delecijos aptikimo dažnį. FISH metodu galima nustatyti ir nedidelę deleciją, tačiau turi būti klinikinis šio sindromo įtarimas. Ankstyvame amžiuje Phelan-McDermid sindromo diferencinė diagnostika yra sudėtinga, kadangi specifiniai klinikiniai požymiai išryškėja vėliau. Smulkių chromosomų pokyčių diagnostikai ypatingai tinkamas vLGH metodas.

Mokslinėje literatūroje vis daugiau aprašant pacientų su 22q13.3 delecijomis, išryškėjo sindromui būdingi

klinikiniai požymiai, tai ilgos blakstienos, neįprastos sandaros ausys, santykinai didelės plaštakos ir pėdos, displastiški kojų pirštų nagai, dolichocefalija, pilni žandai, smailas smakras [11]. Vienintelė indikacija genetiniam tyrimui gali būti naujagimio hipotonija. Phelan-McDermid sindromas turi būti įtrauktas į visas diferencinės diagnostikos schemas, kai stebima nežinomos etiologijos hipotonija naujagimystėje [11]. Sindromui būdingi elgesio ypatumai, kaip akių kontakto nebuvimas, stereotipiniai judesiai, kalbos raidos sutrikimas, nevalgomų daiktų graužimas, agresyvus elgesys [12]. Phelan-McDermid sindromas dažniausiai diferencijuojamas su sutrikimais, kuriems būdinga hipotonija naujagimystėje, raidos atsilikimas, ypatingai kalbos raidos atsilikimas, autistinis elgesys, pvz. Prader-Willi s., Angelman s., autizmo spektro sutrikimais, cerebriniu paralyžiumi, velokardiofacialiniu s., Williams s., trichorinofalanginiu s., Smith-Magenis s., FG s., Sotos s. ir kt. [11].

Tradiciskai genetinė diagnostika atliekama vadovaujantis principu „pirma fenotipas“: įvertinus šeimos bei asmeninę anamnezę, genealogijos ir fizinio ištyrimo duomenis, iškeliami klinikinė diagnozė, kuri grindžiama vaizduojamaisiais bei laboratoriniais tyrimais. Kai kurie sindromai (Down, Rett ir kitos gerai žinomos būklės) nesunkiai įtariami dėl būdingų dismorfinių požymių ar elgesio ypatumų ir klinikinė diagnozė patvirtinama kryptingai atliekant specifinius genetinius molekulinis ar citogenetinius tyrimus. Tačiau didelei daliai vaikų su IN fenotipiniai požymiai nebūna tiek išskirtiniai, kad būtų kliniskai įtartas žinomas genetinis sutrikimas, ypač ankstyvame amžiuje.

Pastaraisiais metais pacientų su IN tyrimo principus griaua vektorinės lyginamosios hibridizacijos (vLGH) metodas, suteikiantis galimybę vienu metu analizuoti genetinės medžiagos submikroskopinį nesubalansuotumą visame genome [5]. Šio metodo diagnostinis efektyvumas – daugiau nei 15%, tyrimą atliekant pacientams, kuriems vadovaujantis principu „pirmiausia fenotipas“ IN priežastis liko nežinoma [13]. Iš tikrųjų, kai klinikiniai požymiai nekelia specifinio genetinio sutrikimo įtarimo, vLGH ne tik efektyviai nustatoma molekulinė diagnozė, bet ir identifikuojami neseniai atrasti, pasikartojantys mikrodeleciniai bei mikroduplicaciniai sindromai [14-16]. Tai lėmė „pirmiausia fenotipas“ principo genetiniame diagnostiniame ištyrime pakeitimu alternatyviu „pirma fenotipas“, kuris prasideda naujo genetinio sutrikimo identifikavimu vienam pacientui su IN, po to kryptingai ieškant šio chromosominio persitvarkymo didelėje pacientų su IN kohortoje [17].

Nepaisant to, kad 22q13.3 delecija yra vienas iš dažniausių subtelomerinių pokyčių, mūsų aprašomas pacientas – pirmasis Lietuvoje, kuriam diagnozuotas Phelan-McDermid sindromas. Identifikavus šį sindromą, pacientui tikslingai sudarytas gydytojų specialistų konsultacijų planas, suteikta informacija apie vaiko mokymo bei priežiūros ypatumus. Išvengta papildomų, dažnai skausmingų tyrimų skyrimo (raumenų biopsijos, galvos smegenų MRT tyrimo bei kitų). Kadangi chromosominio persitvarkymo kilmė *de novo*, paciento tėvams pateikta informacija apie palankią genetinę prognozę palikuonims – sutrikimo pasikartojimo rizika šeimoje artima populiacinei (1% rizika dėl galimo gonadų mozaicizmo) – bei prenatalinės diagnostikos galimybę. Suteikta informacija apie susikūrusias organizacijas, vienijančias Phelan-McDermid sindromu sergančių asmenų šeimas. Genetinės diagnozės žinojimas suteikė galimybę gydytojui genetikui bei šeimai sekti mokslo naujoves bei progresą Phelan-McDermid sindromu sergančiųjų priežiūros bei gydymo srityje.

Pastaraisiais metais atliekami klinikiniai tyrimai, pacientams su Phelan-McDermid sindromu skiriant ilgalaikę intranazalinę insulino terapiją [18]. Tyrimo išvados rodo, kad šis gydymas gali pagerinti pacientų motorinę raidą, kognityvines funkcijas ir spontaninį aktyvumą. Manoma, kad kritinio Phelan-McDermid sindromo geno *ProSAP2/Shank3* raiška pagrįdė vyksta smegenų žievėje, smegenėlėse ir hipokampe. Genas koduoja baltymą, svarbų jaudinančių neuronų postsinapsinio tankio stabilumui. Todėl *ProSAP2/Shank3* geno haplonepakankamumas, esant 22q13 delecijai, gali susilpninti dendritinių ataugų formavimąsi ir netgi lemti sinapsių degradaciją, o tai pasireiškia kognityvinių ir motorinių funkcijų sutrikimu. Insulinas ne tik dalyvauja gliukozės metabolizme, bet veikia ir kaip neuropeptidas, susijęs su atminties procesais centrinėje nervų sistemoje. Skiriant intranazaliai, insulinas pasiekia cerebrospinalinį skystį bei veikia smegenis, galima bent iš dalies kompensuojamas *ProSAP2/Shank3* haplonepakankamumo lemiamą kognityvinį deficitą. Laukiama labiau sistematizuotų tyrimų, patvirtinančių, kad šio tyrimo rezultatais gautas teigiamas gydymo insuliniu efektas stebimas ir didesnei pacientų su 22q13 delecijos sindromu imčiai [18].

#### IŠVADOS

Šis klinikinis atvejis demonstruoja naujo molekulinės citogenetikos tyrimo metodo – vLGH – efektyvumą ankstyvam genetinės diagnozės nustatymui asmenims su IN. Molekulinis kariotipavimas genetinė diagnozė

nustatoma daugiau nei 15% pacientų su nežinomos kilmės IN. Diagnozė svarbi pacientui, šeimai ir gydančiam gydytojui ir suteikia galimybes maksimaliai efektyviai paciento priežiūrai, o kai kuriais atvejais – gydymui.

*Mokslinis tyrimas finansuojamas Lietuvos mokslo tarybos pagal Nacionalinę programą „Lėtinės neinfekcinės ligos“ (PROGENET projektas, Nr. LIG-12/2010).*

#### Literatūra

1. Vissers LE, de Vries BB, Veltman JA. Genomic microarrays in mental retardation: from CNV to gene, from research to diagnosis. *J Med Genet* 2010;47(5):289-297.
2. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D, Byrne J, Carey JC, Cassidy S, Cunniff C, Graham JM Jr, Jones MC, Kaback MM, Moeschler J, Schaefer GB, Schwartz S, Tarleton J, Opitz J. Evaluation of mental retardation: recommendations of a Consensus Conference: American College of Medical Genetics. *Am J Med Genet*. 1997;72(4):468-477.
3. Moog U. The outcome of diagnostic studies on the etiology of mental retardation: considerations on the classification of the causes. *Am J Med Genet A*. 2005;137(2):228-231.
4. Bernardini L, Alesi V, Loddo S, Novelli A, Bottillo I, Battaglia A, Digilio MC, Zampino G, Ertel A, Fortina P, Surrey S, Dallapiccola B: High-resolution SNP arrays in mental retardation diagnostics: how much do we gain? *Eur J Hum Genet*. 2010;18:178-185.
5. Preikšaitienė E., Kučinskas V. Molekulinės citogenetikos klinikinis pritaikymas nustatant protinio atsilikimo etiologiją. *Laboratorinė medicina*, 2010;3(47):132-136.
6. Stankiewicz P, Beaudet AL. Use of array CGH in the evaluation of dysmorphology, malformations, developmental delay, and idiopathic mental retardation. *Curr Opin Genet Dev*. 2007;17(3):182-192.
7. Li MM, Andersson HC: Clinical application of microarray-based molecular cytogenetics: an emerging new era of genomic medicine. *J Pediatr*. 2009; 155(3):311-317.
8. Knight SJ, Regan R, Nicod A, Horsley SW, Kearney L, et al: Subtle chromosomal rearrangements in children with unexplained mental retardation. *Lancet*. 1999;354:1676-1681.
9. Ravnan JB, Tepperberg JH, Papenhausen P, Lamb AN, Hedrick J, Eash D, Ledbetter DH, Martin CL. Subtelomere FISH analysis of 11 688 cases: an evaluation of the frequency and pattern of subtelomere rearrangements in individuals with developmental disabilities. *J Med Genet*. 2006;43(6):478-489.
10. Dhar SU, del Gaudio D, German JR, Peters SU, Ou Z, Bader PI, Berg JS, Blazo M, Brown CW, Graham BH, Grebe TA, Lalani S, Irons M, Sparagana S, Williams M, Phillips JA 3rd, Beaudet AL, Stankiewicz P, Patel A, Cheung SW, Sahoo T. 22q13.3 deletion syndrome: clinical and molecular analysis using array CGH. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(3):573-581.
11. Phelan MC: Deletion 22q13.3 syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;27:3-14.
12. Manning MA, Cassidy SB, Clericuzio C, Cherry AM, Schwartz S, Hudgins L, Enns GM, Hoyme HE: Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum. *Pediatrics*. 2004;114:451-457.
13. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, Church DM, Crolla JA, Eichler EE, Epstein CJ, Faucett WA, Feuk L, Friedman JM, Hamosh A, Jackson L, Kaminsky EB, Kok K, Krantz ID, Kuhn RM, Lee C, Ostell JM, Rosenberg C, Scherer SW, Spinner NB, Stavropoulos DJ, Tepperberg JH, Thorland EC, Vermeesch JR, Waggoner DJ, Watson MS, Martin CL, Ledbetter DH: 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(5):749-764.
14. Aradhya S, Cherry AM: Array-based comparative genomic hybridization: clinical contexts for targeted and whole-genome designs. *Genet Med*. 2007;9:553-559.
15. Shaffer LG, Bejjani BA, Torchia B, Kirkpatrick S, Coppinger J, Ballif BC: The identification of microdeletion syndromes and other chromosomal abnormalities: cytogenetic methods of the past, new technologies for the future. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145:335-345.
16. Shaikh TH: Oligonucleotide arrays for high-resolution analysis of copy number alteration in mental retardation/multiple congenital anomalies. *Genet Med*. 2007;9:617-625.
17. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA, Firth HV, Knight SJL, et al: Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet*. 2008;45:710-720.
18. Schmidt H, Kern W, Giese R, Hallschmid M, Enders A. Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *J Med Genet*. 2009;46(4):217-222.

#### *ESTABLISHING THE GENETIC DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH INTELLECTUAL DISABILITY: A CASE REPORT OF PHELAN-MCDERMID SYNDROME*

*Eglė Preikšaitienė, Algirdas Utkus, Živilė Čiuladaitė, Jūratė Kasnauskienė, Vaidutis Kučinskas*

#### *Summary*

*Key words: Phelan-McDermid syndrome, intellectual disability, array comparative genomic hybridization.*

*In two thirds of patients the cause of intellectual disability is genetical. Introduction of new molecular cytogenetic methods into the diagnostics of intellectual disability demonstrated that the main cause of unknown etiology intellectual disability is chromosomal abnormalities. Array-Comparative Genomic Hybridization reveals submicroscopic aberrations in more than 15% of patients with intellectual disability with normal results from prior conventional cytogenetic testing and number of intellectual disability cases considered as idiopathic forms are now classified as syndromic conditions with clinical recognizable phenotypes. In this article we present the clinical case of Phelan-McDermid syndrome and it's early diagnostics by array comparative genome hybridization technique. We discuss the importance of knowing the genetic diagnosis to patient's management, treatment and reproductive counselling of the family and prenatal diagnosis.*

**Correspondence to:** [eglepreiksaitiene@gmail.com](mailto:eglepreiksaitiene@gmail.com)

Gauta 2011-11-29

