

De novo složena kromosomska preraspodjela u regiji 2q32q35

Ana-Maria Ivankov, Adriana Bobinec, Ljubica Boban, Ivona Sansović, Ingeborg Barišić*

Složene kromosomske preraspodjele su rijetke strukturne kromosomske aberacije koje uključuju tri ili više mjesta lomova u jednom ili više kromosoma. Ako pokazuju lokalizaciju i nedostatak homologije na mjestima lomova, najvjerojatnije su nastale mehanizmom zvanim kromotripsis. Kromotripsis je katastrofalan događaj u stanicama koji uzrokuje razlamanje dijela kromosoma, cijelog kromosoma ili nekoliko njih i ponovno nausmično spajanje razlomljenih dijelova. U ovom radu prikazujemo 5,5-godišnjeg dječaka s izraženom dismorfijom, operiranim rascjepom nepca, anomalijom zubi, otvorenim ductusom arteriosus Botalli, slabijom uhranjenosti i globalnim razvojnim zaostajanjem. Klasičnom citogenetikom i kromosomskim microarrayem otkrivena je složena kromosomska preraspodjela u regiji 2q32q35. Temeljem kliničke slike i genetičkog nalaza dječaku je postavljena dijagnoza sindroma Glass. S obzirom na lokaliziranost preraspodjele, mehanizam nastanka je vjerojatno kromotripsis. Za potvrdu je potrebna dodatna analiza metodama sekvenciranja druge generacije.

Ključne riječi: kromosomske preraspodjele; kromotripsis; kromosomski *microarray*; sindrom Glass

UVOD

Složene kromosomske preraspodjele (CCR, eng. *Complex Chromosomal Rearrangement*) rijetke su strukturne kromosomske aberacije koje uključuju tri ili više mjesta lomova u jednom ili više kromosoma (1, 2). Mogu biti balansirane ili nebalansirane, naslijeđene ili *de novo*, povezane s normalnim ili patološkim fenotipom (2). Prisutni su različiti tipovi preraspodjela: translokacije, inverzije, delecije, duplikacije i/ili insercije. Klinički fenotip može biti rezultat neravnoteže ili skraćanja jednog ili više gena ovisnih o dozaži, spajanja dvaju gena koje uzrokuje njihovu novu ulogu i narušavanja regulatornih regija gena (1). Stoga je vrlo bitno dobro okarakterizirati CCR kako bi se dobio točan opis svih promjena povezanih s kliničkim fenotipom (3).

Stephans i sur. su 2011. godine prvi opisali fenomen kromotripsis (CTH, eng. *Chromotripsis*) (grč. *chromo* – kromosom, *boja* i *thrypsis* – razlamanje) kako bi objasnili mehanizam nastanka CCR-ova u stanicama raka. Zapazili su da se u nekim tumorskim tkivima mjesta lomova lokaliziraju u relativno malim genomskim regijama, u kojima broj kopija oscilira uglavnom između dviju ili jedne kopije (delecije). Predložili su novi mehanizam nastanka takvih CCR-ova, suprotan tadašnjem progresivnom modelu nakupljanja mutacija kroz

više staničnih ciklusa. Prema novom modelu dovoljan je samo jedan katastrofalan događaj u jednom staničnom ciklusu diferencirane somatske stanice (4). CCR-ovi s lokaliziranim mjestima lomova zamijećeni su i kod genetičkih poremećaja. Mehanizam nastanka takvih CCR-ova nazvan je kromotripsis zametne linije (G-CTH, eng. *Germline Chromotripsis*), jer se smatra da se događa tijekom gametogeneze kod roditelja, u zigoti ili u ranom postzigotnom razvoju (5).

Sindrom Glass (MIM #612313) uzrokuju heterozigotne delecije kromosomske regije 2q32q33 ili mutacije u genu *SATB2* (MIM *608148) (6, 7). Glavna fenotipska obilježja su smanjen rast, mikrocefalija, dismorfija lica, rascjep/visoko nepce, nedostaci u formiranju vilice, abnormalna denticija, razvojno

* Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Istraživanje provedeno u Zavodu za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje i Klinici za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Ana-Maria Ivankov, mag. biol. mol., Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail Ana-Maria.Ivankov@kdb.hr

Primljeno/Received: 9. 5. 2017., Prihvaćeno/Accepted: 13. 6. 2017.

zaostajanje s naglaskom na kašnjenje u razvoju govora, poteškoće hranjenja i problemi u ponašanju (6, 8, 9).

U ovom radu prikazujemo dječaka u dobi od pet i pol godina s fenotipom Glassovog sindroma i *de novo* CCR-om u regiji 2q32q35.

PRIKAZ BOLESNIKA

Dječak je prvi put primljen na obradu u Kliniku za dječje bolesti Zagreb u dobi od 22 mjeseca. Upućen je zbog izražene dismorfije, slabije uhranjenosti, operiranog rascjepa nepca, provodne naglušnosti (~ 40 dB), otvorenog *ductusa arteriosus Botalli* (DAB) i razvojnog zaostajanja. Rođen je iz treće, blizanačke trudnoće, kao drugi blizanac, zdravih, nekonsagvinih roditelja, terminski, niske rodne mase (2380 g). Prva trudnoća je bila izvanmaternična. Ima tri godine starijeg brata i sestru blizanku koji se uredno razvijaju. Ima izražene poteškoće hranjenja s posljedičnim slabijim prirastom na tjelesnoj masi. Multidisciplinski se prati od rođenja, kardiološki zbog DAB-a, koji je operiran u prvoj godini života, gastroenterološki zbog gastroezofagusnog refluksa. U dobi od 15 mjeseci obavljena je operacija korekcije rascjepa nepca. Neuropedijatrijski se prati zbog motoričkog deficita, intraventrikularnog krvarenja i periventrikulske leukomalacije.

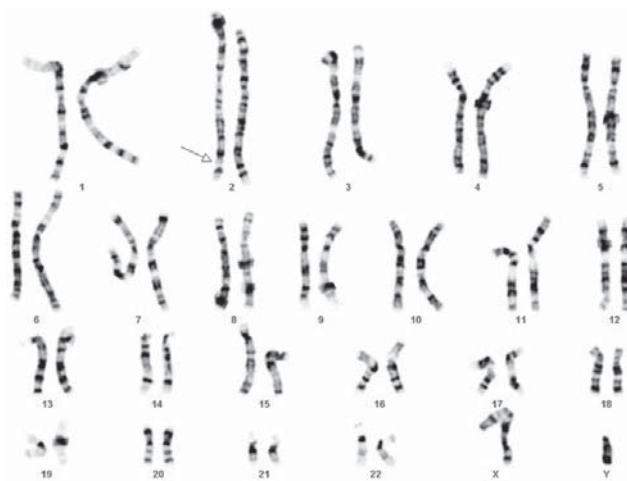
Zbog poteškoća iz autističnog spektra poremećaja, od nepune druge godine života uključen je u rehabilitacijski proces. Razvojno zaostajanje je globalno, ali neujednačeno, s najizraženijim zaostajanjem u području razvoja govora, komunikacije i socijalnog kontakta. Govor potpuno izostaje, prisutno je samo stereotipno ispuštanje zvukova. Izostaje pokazivanje prstom, a ono što želi postiže povlačenjem prema predmetu. Hoda samostalno, ali nespretnije. Kontrola tijela i gruba motorika su u blažem zaostajanju, fina motorika/okulomotorika je u granici prosjeka, a vidna percepcija i razumijevanje su u širem prosijeku za dob. Pozornost mu je smanjena, povremeno je nervozan, bez usvojenog ritma sna i budnosti. Kontrola sfinktera nije uspostavljena.

Ima izražene dismorfične crte koje uključuju usko lice, visoko izbočeno čelo, lošije oblikovane uške, uže očne rasporke, epikantus, udubljen korijen nosa, hipoplastičnu maksilu, rascijepljenu donju desnu jedinicu (mliječna) i stanje nakon operacije rascjepa nepca (Slika 1). Također ima neobične široke palčeve na stopalima, neobične nokte, od kojih su neki ušiljeni, valgus profil potkoljenica i korektibilni planovalgus stopala.

Genetička analiza bolesnika započeta je MLPA analizom s kompletom sondi SALSA P245-B1 za probir najčešćih mikrodelecijskih sindroma i kompletima sondi SALSA P036-E1 i P070-B2 za probir subtelomernih kromosomskih područja te MS-MLPA analizom s kompletom sondi SLASA ME039-B2 za određivanje promjena broja kopija gena *FMR1* i *AFF2* i



SLIKA 1. Prikaz bolesnika, u dobi od pet i pol godina, na kojem se vide dismorfične crte lica.

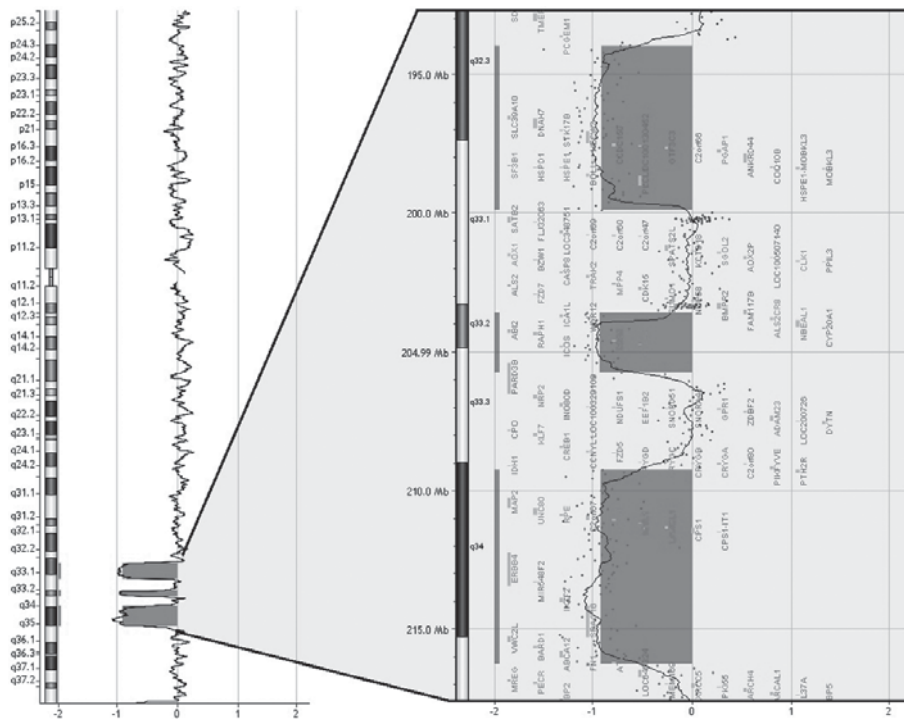


SLIKA 2. Aberantan muški kariotip 46,XX,del(2)(q34) nađen kod dječaka. Strjelicom je označeno mjesto na kojem se nalazi promjena.

metilacijskog statusa njihovih promotorskih regija. Sve tri analize su dale uredan nalaz. Klasičnom citogenetikom, G-pruganjem prometafaznih kromosoma iz uzorka periferne krvi, utvrđen je aberantan muški kariotip 46,XY,del(2)(q34) (Slika 2). Analiza kromosomskim *microarrayem* (CMA, eng. *Chromosomal Microarray Analysis*) otkriva tri uzastopne delecije na dugom kraku kromosoma 2: deleciju regije 2q32.3q33.1 veličine 5903 kb, deleciju regije 2q33.2q33.3 veličine 2149 kb i deleciju regije 2q34q35 veličine 7002 kb (arr[GRCh37] 2q32.3q33.1(193987239_199889760)x1,2q33.2q33.3(203583507_205732083)x1,2q34q35(209245201_216247586)x1 prema ISCN 2016) (Slika 3). Roditeljima je klasičnom citogenetikom utvrđen normalan kariotip, a CMA analizom nisu otkrivene promjene od kliničkog značenja.

RASPRAVA

Delecije otkrivene CMA analizom obuhvaćaju regiju odgovornu za razvoj Glassovog sindroma (6). Klinička slika dječaka



SLIKA 3. Prikaz rezultata CMA analize: tri uzastopne delecije na kromosomu 2. S lijeve strane je prikazan cijeli kromosom, a s desne strane je prikaz regije u kojoj su pronađene promjene.

ka odgovara fenotipskim obilježjima navedenog sindroma: izražena dismorfija koja uključuje visoko čelo i lošije oblikovane uške, rascjep nepca, abnormalnu dentaciju, poteškoće hranjenja, razvojno zaostajanje s nerazvijenim govorom, psihomotorno zaostajanje i poteškoće iz autističnog spektra (6, 8, 9, 14).

Sve tri delecije zajedno obuhvaćaju 47 protein-kodirajućih gena, od kojih je njih 14 opisano kao patogeno prema bazama podataka OMIM i DECIPHER (10, 11). U regiji 2q32.3q33.1 deletirani su gen *PGAP1* (MIM *611655), koji se povezuje s nedostatcima u kraniofacijalnom razvoju i s rascjepom nepca, i gen *STK17B* (MIM *604727), koji se povezuje s neurološkim fenotipom, odnosno s autističnim ponašanjem (8, 12, 13). U regiji 2q33.2q33.3 deletirani su geni *AB12* (MIM *606442) i *CYP20A1*, koji se smatraju odgovornima za poteškoće u ponašanju, ponajviše hiperaktivnost (14). U regiji 2q34q35 deletirani su geni *LANCL1* (MIM *604155) i *UNC80* (MIM *612636), koji se povezuju s autističnim simptomima, te gen *MAP2* (MIM *157130), koji se povezuje s osobinama karakterističnim za sindrom Rett (15).

Zanimljivo je da niti jedna delecija ne obuhvaća gen *SATB2*, čija se haploinsuficijencija smatra odgovornom za rascjep/visoko nepce i većinu ostalih obilježja sindroma Glass. *SATB2* kodira protein koji sudjeluje u regulaciji transkripcije i remodeliranju kromatina. Pokazuje evolucijsku očuvanost među vrstama, pa se drži da njegova delecija utječe na više različitih sustava u organizmu (7-9). Postoji mogućnost da je kod našeg bolesnika došlo do pozicijskog učinka i funkcionalne haploinsuficijencije gena *SATB2*, jer se distalni lom delecije u

regiji 2q32.3q33.1 nalazi u neposrednoj blizini *SATB2*, udaljen samo 244 kb. Također se ne smije zanemariti učinak ostalih gena na fenotip Glassovog sindroma, jer je riječ o sindromu delecije susjednih gena, ne isključivo *SATB2* (9).

Delecije otkrivene u regiji 2q32q35 podrazumijevaju minimalno šest mjesta lomova lokaliziranih u relativno maloj genomskoj regiji jednog kromosoma, što znači da je riječ o CCR-u. Broj kopija oscilira između dviju kopija (norm) i jedne kopije (del) ovim redoslijedom: del – norm – del – norm – del. Ove činjenice upućuju na to da je mehanizam nastanka G-CTH.

CTH je fenomen razlamanja dijela kromosoma, cijelog kromosoma ili nekoliko njih, tijekom jednog katastrofalnog događaja u stanici (4). Postoji nekoliko potencijalnih uzroka CTH-a koji objašnjavaju nastanak lokaliziranih mjesta lomova: ionizirajuće zračenje, skraćivanje telomera, neuspjela apoptoza, endogene endonukleaze, pogriješke u mitozu itd. (4, 16). Nakon CTH-a razlomljeni dijelovi kromosoma se ponovo nasumično spajaju. Pretpostavka je da se fragmenti spajaju mehanizmima popravka poput nehomolognog spajanja krajeva (NHEJ, eng. *Non-Homologous End-Joining*), jer je zamijećeno da na mjestima lomova najčešće nema homologije ili je prisutna tek mikrohomologija. Tijekom fragmentacije i ponovnog nasumičnog spajanja dolazi do translokacija, inverzija i delecija te nastanka CCR-ova (4, 17).

Postoje tri dokaza koji podupiru teoriju da je CTH samo jedan katastrofalni događaj, a ne niz progresivnih nepovezanih događaja. Prvi dokaz odnosi se na broj kopija koji oscilira između

dviju i jedne kopije, a kad bi bila riječ o progresivnom modelu, očekivano bi se broj kopija povećavao s brojem lomova. Drugi dokaz je heterozogotnost koja ostaje očuvana u regijama s dvije kopije. Progresivni modeli uključuju delecije i duplikacije te bi delecije koje se dogode u ranim fazama uzrokovale gubitak heterozigotnosti. Naposljetku, uključenost kromosoma (haplotipa) samo jednog roditelja potvrđuje da je riječ o samo jednom događaju (4, 16).

CTH se obično veže za tumorska tkiva i nastaje u diferenciranim somatskim stanicama (4). CTH koji se dogodi tijekom gametogeneze, u zigoti ili u ranom postzigotnom razvoju, naziva se G-CTH i uzrokuje CCR-ove kod genetičkih poremećaja (5, 18). Tumorski CTH uzrokuje mnogo složenije CCR-ove s većim brojem lomova nego G-CTH, jer stanica u ranom embrionalnom razvoju ne može podnijeti toliku količinu promjena koliko i diferencirana somatska stanica (19). Opisani CCR nalazi se na dugom kraku jednog kromosoma 2 i kod dječaka je uzrokovao genetički poremećaj. Također znamo da je riječ o CCR-u koji je nastao *de novo*, jer su kariotipovi roditelja uredni, kao i rezultati CMA analize. Iz navedenih dokaza proizlazi da se G-CTH kod ovog bolesnika dogodio tijekom gametogeneze kod jednog od roditelja ili u zigoti. CCR-ovi nastali *de novo* većinom su očevo podrijetlo, pa možemo pretpostaviti da se G-CTH dogodio tijekom spermatogeneze (2).

CCR-ovi se najčešće otkrivaju klasičnim citogenetičkim metodama, ali se njima ne mogu otkriti strukturne promjene na molekularnoj razini. CMA analiza omogućava otkrivanje neravnoteža u genomu povezanih s CCR-ovima. Tako je bilo i kod ovog bolesnika: promjena na dugom kraku kromosoma 2 otkrivena je kariotipizacijom, dok su delecije na istome mjestu otkrivene CMA analizom. No delecije najvjerojatnije nisu jedine promjene koje su nastale nakon G-CTH-a. Primjenom molekularnih citogenetičkih metoda, kao što je fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH), moguća je detaljnija analiza CCR-ova i otkrivanje potencijalnih translokacija, duplikacija, inverzija te samim time dodatnih mjesta lomova. Određene varijante sekvenciranja sljedeće generacije (NGS, eng. *Next-Generation Sequencing*) omogućuju analizu mjesta lomova velike rezolucije, gotovo na razini nukleotida. NGS-om se tako mogu otkriti promjene koje nisu vidljive ostalim metodama, što omogućava potpunu rekonstrukciju CTH-a, odnosno G-CTH-a, koji je doveo do nastanka CCR-a (3). Postoji mogućnost da su kod našeg bolesnika prisutne promjene koje nisu vidljive primijenjenim metodama, koje također utječu na njegov klinički fenotip.

Postoji još jedan mehanizam, sličan CTH-u, kojim također nastaju CCR-ovi u jednom staničnom ciklusu: kromoanastiteza. Zajednički naziv za ova dva fenomena je kromoanastiteza. Kromoanastiteza je posljedica pogriješka tijekom replikacije. Za razliku od CTH-a kod kromoanastiteze su, osim

delecija, prisutne duplikacije i triplikacije te homologija na mjestima lomova (19). Kod našeg bolesnika nisu prisutne duplikacije, stoga možemo s velikom pouzdanošću isključiti kromoanastitezu kao mehanizam nastanka CCR-a na kromosomu 2.

Zaključno, dječaku je temeljem kliničkog fenotipa i genetičke analize, koja je uključivala citogenetičke (kariotipizacija) i molekularne (MLPA, MS-MLPA i CMA) metode, utvrđena dijagnoza sindroma Glass. Promjena otkrivena u regiji 2q32q35 je okarakterizirana kao CCR koji je najvjerojatnije nastao mehanizmom G-CTH-a tijekom spermatogeneze kod oca. Za potvrdu ove pretpostavke, potrebna je dodatna analiza metodom NGS. To bi omogućilo potpunu karakterizaciju CCR-a, otkrivanje potencijalnih dodatnih promjena i mjesta lomova povezanih s kliničkim fenotipom dječaka te roditeljsko podrijetlo promjene. Također bi određivanjem homologije na mjestima lomova mogli dobiti konačnu potvrdu da je riječ o G-CTH-u, a ne o kromoanastitezi ili nekom drugom mehanizmu nastanka.

Kratice:

CCR	– složene kromosomske preraspodjele (eng. <i>Complex Chromosomal Rearrangements</i>)
CTH	– kromotripsis (eng. <i>Chromothripsis</i>)
G-CTH	– kromotripsis zametne linije (eng. <i>Germline Chromothripsis</i>).
DAB	– lat. <i>Ductus Arteriosus Botalli</i>
MLPA	– metoda višestrukog umnažanja vezanih sonda (eng. <i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>)
MS-MLPA	– metilacijski-specifična metoda višestrukog umnažanja vezanih sonda (eng. <i>Methylation-Specific Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>)
CMA	– kromosomska <i>microarray</i> analiza (eng. <i>Chromosomal Microarray Analysis</i>)
arr	– kromosomski <i>microarray</i> (CMA, eng. <i>Chromosomal Microarray Analysis</i>)
GRCh37	– (eng. <i>the Genome Reference Consortium human genome (build 37)</i>) genomski karta čovjeka na kojoj se temelji nalaz
ISCN	– međunarodni sustav nazivlja u humanoj citogenetici (eng. <i>International System for Human Cytogenetic Nomenclature</i>)
OMIM®	– (eng. <i>Online Mendelian Inheritance in Man®</i>) besplatno dostupna i svakodnevno ažurirana sveobuhvatna, autoritativna zbirka ljudskih gena i genetskih fenotipova. Sadrži informacije o svim poznatim poremećajima koji se nasljeđuju po Mendelu i o više od 15000 gena
DECIPHER	– baza podataka o genomskim varijacijama i čovjekovom fenotipu temeljena prema Ensembl izvoru (eng. <i>Databases of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources</i>) interaktivna je mrežna baza podataka, koja uključuje skup alata za tumačenje genomskih varijanti
Norm	– normalno, dvije kopije u genomu
Del	– delecija, jedna kopija u genomu
NHEJ	– nehomologno spajanje krajeva (eng. <i>Non-Homologous End-Joining</i>)
FISH	– fluorescentna <i>in situ</i> hibridizacija
NGS	– sekvenciranje sljedeće generacije (eng. <i>Next-Generation Sequencing</i>)

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

- Zhang F, Carvalho CM, Lupski JR. Complex human chromosomal and genomic rearrangements. *Trends Genet.* 2009;25:298-307. doi: 10.1016/j.tig.2009.05.005.
- Batista DA, Pai GS, Stetten G. Molecular analysis of a complex chromosomal rearrangement and a review of familial cases. *Am J Med Genet.* 1994;53:255-63. doi: 10.1002/ajmg.1320530311
- Nazaryan L, Stefanou EG, Hansen C et al. The strength of combined cytogenetic and mate-pair sequencing techniques illustrated by a germline chromothripsis rearrangement involving FOXP2. *Eur J Hum Genet.* 2014;22:338-43. doi: 10.1038/ejhg.2013.147.
- Stephens PJ, Greenman CD, Fu B et al. Massive genomic rearrangement acquired in a single catastrophic event during cancer development. *Cell.* 2011;144:27-40. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.055.
- Kloosterman WP, Guryev V, van Roosmalen M et al. Chromothripsis as a mechanism driving complex *de novo* structural rearrangements in the germline. *Hum Mol Genet.* 2011;20:1916-24. doi: 10.1093/hmg/ddr073.
- Glass IA, Swindlehurst CA, Aitken DA, McCrea W, Boyd E. Interstitial deletion of the long arm of chromosome 2 with normal levels of isocitrate dehydrogenase. *J Med Genet.* 1989;26:127-30.
- Leoyklang P, Suphapeetiporn K, Srichomthong C et al. Disorders with similar clinical phenotypes reveal underlying genetic interaction: SATB2 acts as an activator of the UPF3B gene. *Hum Genet.* 2013;132:1383-93. doi: 10.1007/s00439-013-1345-9.
- Urquhart J, Black GC, Clayton-Smith J. 4.5 Mb microdeletion in chromosome band 2q33.1 associated with learning disability and cleft palate. *Eur J Med Genet.* 2009;52:454-7. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.06.003.
- Rosenfeld JA, Ballif BC, Lucas A et al. Small deletions of SATB2 cause some of the clinical features of the 2q33.1 microdeletion syndrome. *PLoS One.* 2009;4:e6568. doi: 10.1371/journal.pone.0006568.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {17.10.2016}. World Wide Web URL: <http://omim.org>.
- Firth HV, Richards SM, Bevan AP, et al. DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet.* 2009;84:524-33. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.03.010
- FitzPatrick DR, Carr IM, McLaren L et al. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32-q33. *Hum Mol Genet.* 2003;12:2491-501. doi: 10.1093/hmg/ddg248.
- Rabionet R, Jaworski JM, Ashley-Koch AE et al. Analysis of the autism chromosome 2 linkage region: GAD1 and other candidate genes. *Neurosci Lett.* 2004;372:209-14. doi: 10.1016/j.neulet.2004.09.037.
- Mencarelli MA, Caselli R, Pescucci C et al. Clinical and molecular characterization of a patient with a 2q31.2-32.3 deletion identified by array-CGH. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:858-65. doi: 10.1002/ajmg.a.31602.
- Jang DH, Chae H, Kim M. Autistic and Rett-like features associated with 2q33.3-q34 interstitial deletion. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:2213-8. doi: 10.1002/ajmg.a.37119.
- Nazaryan-Petersen L, Tommerup N. Chromothripsis and human genetic disease. eLS. John Wiley & Sons, Ltd 2016; 1-10. doi: 10.1002/9780470015902.a0024627.
- Kloosterman WP, Tavakoli-Yaraki M, van Roosmalen MJ et al. Constitutional chromothripsis rearrangements involve clustered double-stranded DNA breaks and nonhomologous repair mechanisms. *Cell Rep.* 2012;1:648-55. doi: 10.1016/j.celrep.2012.05.009.
- Voet T, Vanneste E, Vermeesch JR. The human cleavage stage embryo is a cradle of chromosomal rearrangements. *Cytogenet Genome Res.* 2011;133:160-8. doi: 10.1159/000324235.
- Liu P, Erez A, Nagamani SC et al. Chromosome catastrophes involve replication mechanisms generating complex genomic rearrangements. *Cell.* 2011;146:889-903. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.042.

SUMMARY

De novo complex chromosomal rearrangement in region 2q32q35

Ana-Maria Ivankov, Adriana Bobinec, Ljubica Boban, Ivona Sansović, Ingeborg Barišić

Complex chromosomal rearrangements are rare events involving three or more cytogenetic breaks, generally on two or more chromosomes. If breakpoints are localized and show lack of homology, they are most likely formed by the mechanism called chromothripsis. Chromothripsis is a single catastrophic event where a part or an entire chromosome, or few chromosomes are fragmented into multiple pieces and reassembled in a random order. Here we report on a 5.5-year-old boy with characteristic dysmorphism, cleft palate, dental anomaly, patent ductus arteriosus, feeding difficulties and global developmental delay. Conventional cytogenetic analysis and chromosomal microarray analysis revealed complex chromosomal rearrangement in region 2q32q35. The boy was diagnosed with Glass syndrome, based on clinical phenotypic features and results of genetic analysis. Considering the localization of rearrangements, the mechanism of origin could be chromothripsis. To confirm the mechanism, additional research with next-generation sequencing methods is required.

Key words: chromosomal rearrangements; chromothripsis; chromosomal microarray; Glass syndrome