

# Mikrodelecija 8q23.3-q24.11 povezana sa sindromima Langer-Giedion i Cornelia de Lange-4

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

*Mikrodelecija kromosomske regije 8q23.3-q24.11 povezuje se sa sindromom Langer-Giedion ili trihorinofalangealnim sindromom tipa II., rijetkim genetičkim poremećajem uzrokovanim prvenstveno delecijom gena TRPS1 i EXT1. Fenotip je sukladan trihorinofalangealnom sindromu tipa I, ali uključuje i višestruke osteohondrome tipa 1. Kako je riječ o sindromu delecije susjednih gena, klinička slika varira ovisno o veličini deletirane regije. U navedenoj se regiji nalazi i gen RAD21, čije se heterozigotne delecije i mutacije povezuju sa sindromom Cornelia de Lange-4. U ovom radu prikazujemo dva bolesnika s delecijom koja obuhvaća kromosomsku regiju 8q23.3-q24.11, kod kojih je molekularnom i citogenetskom analizom utvrđeno da imaju dva različita poremećaja – sindrom Langer Giedion i sindrom Cornelia de Lange-4.*

**Ključne riječi:** delecija 8q23.3-q24.11; sindrom Cornelia de Lange-4; CdLS-4; sindrom Langer-Giedion; LGS; RAD21; TRPS1; EXT1; kromosomalni microarray; CMA

## UVOD

Sindrom Langer-Giedion (LGS) ili trihorinofalangealni sindrom (TRPS) tipa 2 (MIM #150230) 1969. godine, neovisno jedan o drugom, prvi su put opisali A. Giedion i L.O. Langer. LGS je rijedak autosomno dominantan genetički poremećaj čija klinička manifestacija obuhvaća dismorfiju sukladnu TRPS-u 1 uz višestruke nasljedne osteohondrome tipa 1 (1-3).

Kao što i sam naziv sugerira, TRPS1 fenotip se najviše odražava na kosi, obrvama, nosu te kostima prstiju ruku i nogu. Osobe s fenotipom TRPS1 imaju nizak rast, mikrocefaliju, proriješeno vlasništvo, spor rast kose, lateralno rijetke obrve, kruškolik izgled nosa, mesnate i loše oblikovane uške, dugačak i izravnat filtrum, čunjasto oblikovane epifize i intelektualne poteškoće (4-6).

Osteohondromi su hrskavične izrasline na kostima. Najčešće se pojavljuju na dugim kostima, ali mogu se naći i na onim plosnatim, kralješcima i rebrima. Rastu istodobno s kostima do puberteta, kad prestaje rast kostiju i završava okoštavanje (5). Kod LGS-a osteohondromi se mogu pojaviti u prvoj godini života, ali se katkad ne razviju sve do pete godine života (7).

LGS uzrokuje delecija susjednih gena unutar kritične kromosomske regije 8q23.3-q24.11, veličine 2 Mb, koja uključuje gene *TRPS1*, *EIF3H*, *RAD21*, *TNFRSF11B*, *COL14A1* i *EXT1* (8). Haploinsuficijencija gena *TRPS1* (MIM \*604386) povezuje se s razvojem fenotipa TRPS1, dok se haploinsuficijencija gena *EXT1* (MIM \*608177) povezuje s razvojem višestrukih osteohondroma tipa 1. Mjesta lomova variraju, pa težina simptoma LGS-a varira ovisno o veličini delecije i gubitku dodatnih gena u deletiranoj regiji (6, 9).

U ovom radu prikazujemo dva bolesnika s delecijama koje obuhvaćaju kromosomsku regiju 8q23.3-q24.11, kod kojih je molekularnom i citogenetskom analizom postavljena točna dijagnoza.

---

\* Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10000 Zagreb  
Istraživanje provedeno u Zavodu za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, 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, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: Ana-Maria.Ivankov@kdb.hr

Primljeno/Received: 19. 9. 2016., Prihvaćeno/Accepted: 20. 10. 2016.

## PRIKAZ BOLESNIKA

### Bolesnik 1

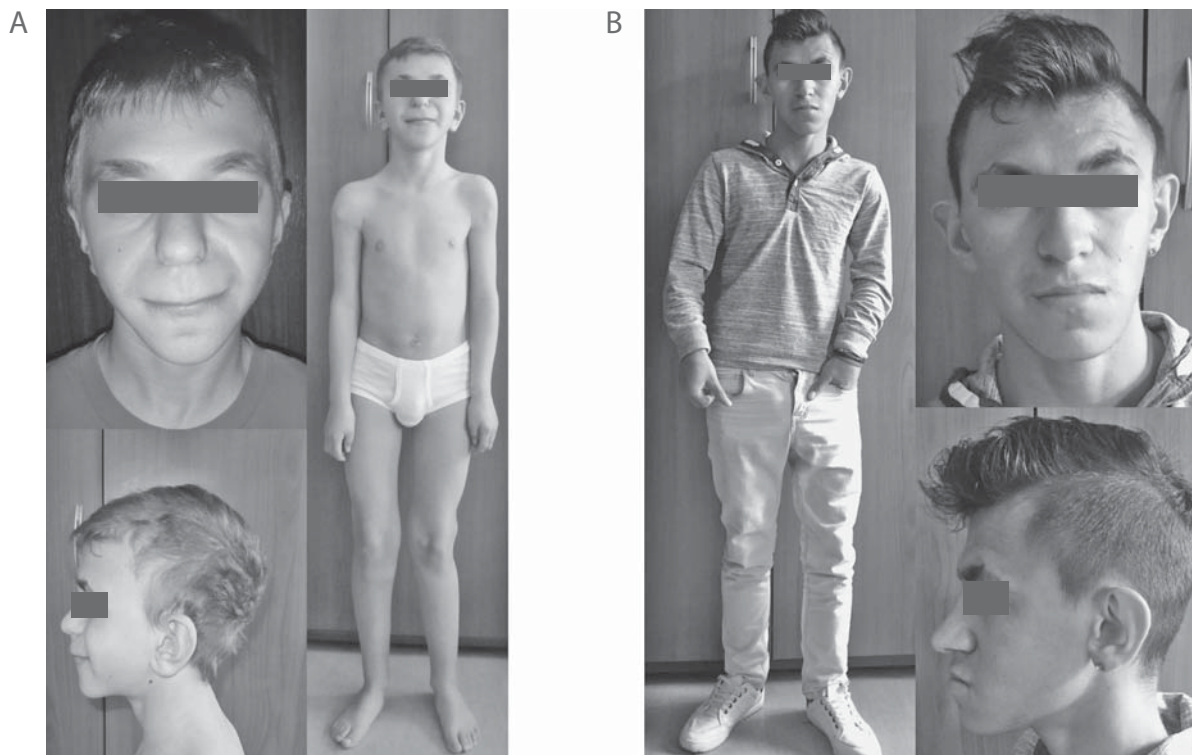
Dječak s usporenim tjelesnim rastom (< 3. c.), mikrocefalijom, dismorfijom i višestrukim osteohondromima prvi je put primljen na obradu u Kliniku za dječje bolesti (KDB) Zagreb sa šest godina i devet mjeseci, zbog sumnje na sindrom Cornelia de Lange (CdLS) (MIM #122470). Na temelju karakteristične kliničke slike postavljena mu je dijagnoza LGS-a.

Rođen iz četvrte uredne trudnoće, zdravih, nekonsagvinih roditelja, terminski, niske rodne mase (< 2500 g). Tijekom razvoja perzistira proporcionalno zaostajanje u rastu. Facijalna dismorfija je prisutna od novorođenačke dobi, a rast kose i obrva počinje oko prve godine života. Fenotipski vidljiva tanka i rijetka kosa, ptoza lijevog kapka, izraženije obrve nepravilnog rasta, velike i nisko položene uške, izražen nos kruškolikog oblika s hipoplastičnim nosnim krilima, dug i izravnani filtrum i tanka gornja usna (Slika 1 A). Također su prisutni kamptodaktilija petog prsta obostrano, brahidaktilija, pojačana elastičnost zglobova, višestruki osteohondromi po rebrima i dugim kostima te mobilan lijevi testis. Bolesnik pokazuje lakše/umjereno globalno razvojno zaostajanje, prohodao je sa 16 mjeseci, a prve jednostavne riječi izgovara oko druge godine života. Razvoj govora je bio usporen. Skraćene je i smanjene pozornosti te usporenog so-

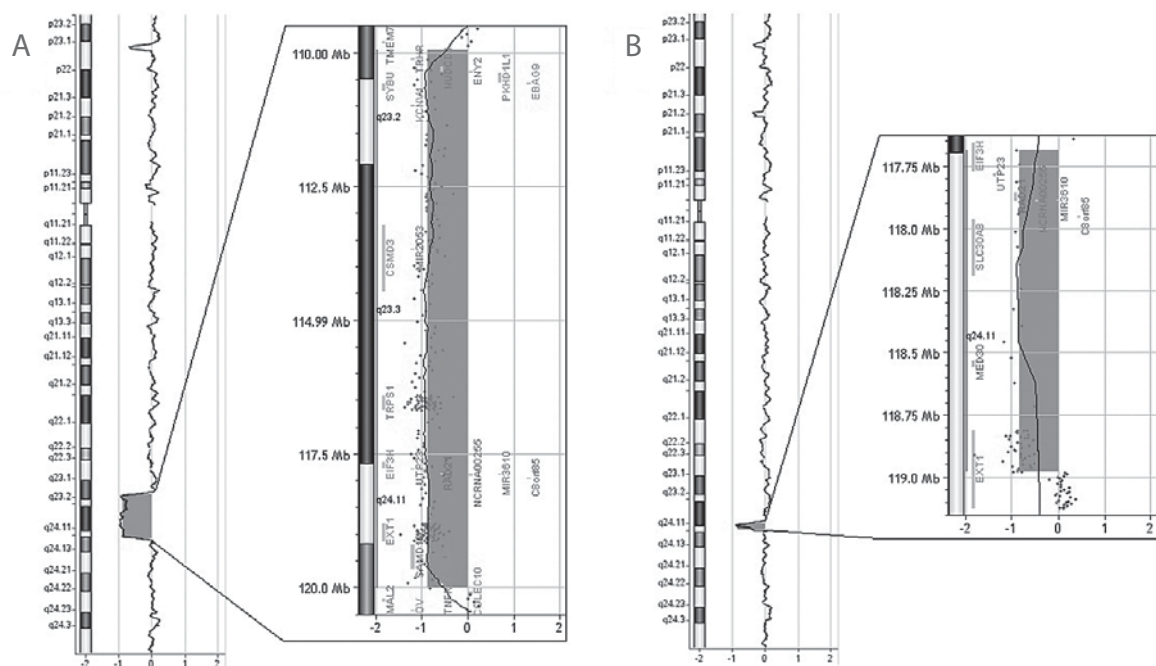
cijalnog razvoja. Od devete godine uključen je u nastavni program s prilagodbom, postupno boljeg ponašanja i nešto boljeg govora uz prisutnu dislaliju i omisije. Sa 15 godina prestaje sa školovanjem zbog smetnji u ponašanju u obliku autoagresije i heteroagresije. Samostalan je u obavljanju svakodnevnih aktivnosti.

Osteohondromi na rebrima (desno u prednjoj aksilarnoj liniji), dugim kostima (proksimalni dio humerusa obostrano, distalni i medijalni dio desnog femura, proksimalni dio lijeve tibije) i šakama (distalni dio oba radijusa, osobito lijevo) prvi su put zamijećeni u dobi od dvije godine. U devetoj godini života opaženi su novi osteohondromi na trećem prstu lijeve ruke i u području lijevog ručnog zgloba. RTG obiju šaka je pokazao zaostajanje u koštanom sazrijevanju, reducirane zglobne prostore, difuzno smanjenu strukturu i mineralizaciju kostiju i čunjaste falangealne epifize. Densitometrija pokazuje da je vrijednost mineralne gustoće kostiju za 2,58 SD niža od srednje vrijednosti populacije vršnjaka. Osteohondromi bolesniku izazivaju funkcijske probleme i ograničenu pokretljivost. Imao je tri operacije osteohondroma lijevog koljena i gležnja zbog valgus položaja.

Genetička analiza bolesnika započeta je klasičnom citogenetikom, G-pruganjem prometafaznih kromosoma. Utvrđen je normalan muški kariotip (46, XY). Zbog sumnje na LGS, napravljena je MLPA analiza s kompletnom sondi SALSA P245-A2 koji uključuje sondu karakterističnu za LGS. Utvr-



SLIKA 1. Prikaz bolesnika 1 A i bolesnika 2 B s glavnim fenotipskim obilježjima.



SLIKA 2. Prikaz rezultata CMA analize: A - mikrodelecija 8q23.1-q24.12, veličine 10 084 kb, u bolesnika 1, s uvećanim prikazom obuhvaćenih gena, B - mikrodelecija 8q23.3-q24.11, veličine 1293 kb, u bolesnika 2 s uvećanim prikazom obuhvaćenih gena.

đena je delecija kromosomske regije 8q24. Ovaj nalaz je potvrđen MLPA analizom s kompletom sonde SALSA P371. Kromosomski *microarray* (CMA, eng. *Chromosomal Microarray Analysis*) je pokazao mikrodeleciju na dugom kraku kromosoma 8 u regiji q23.1-q24.12, približne veličine 10,1 Mb (arr[GRCh37] 8q23.1q24.12(109937640-120021371)x1, prema ISCN-u 2016.) (Slika 2 A). Delecija obuhvaća 21 gen, od kojih su geni *TRHR*, *CSMD3*, *TRPS1*, *RAD21*, *SLC30A8*, *EXT1* i *TNFRSF11B* patogeni prema bazama podataka OMIM (eng. *Online Mendelian Inheritance in Man*, <http://www.omim.org/>) i DECIPHER (eng. *Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources*, <http://decipher.sanger.ac.uk>) (10, 11).

### Bolesnik 2

Dječak romskog podrijetla prvi se put prima u KDB Zagreb sa šest godina, zbog višestrukih osteohondroma, smanjenog rasta, usporenog koštanog dozrijevanja, dislalije i disharmoničnog razvojnog profila. Dotadašnja bolesnikova i obiteljska anamneza je slabo poznata. Prema navodima bolesnikova djeda rođen je prijevremeno iz treće trudnoće, koja nije bila urednog tijeka. Djed se prisjeća da je nešto kasnije prohodao i progovorio. Praćen je endokrinološki zbog smanjenog rasta te je zamijećen izostanak podlaktične supinacije. Ortopedskim pregledom nalaze se višestruki osteohondromi na prednjem desnom dijelu rebara, ručnim zglobovima i na leđima (lijeva skapula). Endokrinološkom obradom isključen je deficit hormona rasta, disfunk-

cija štitnjače i hipofize te glutenska enteropatija, nakon čega se upućuje genetičaru.

Kod dječaka je uočen izrazito smanjen rast (< 5. c.), bez karakterističnog fenotipa LGS-a ili nekog drugog sindroma praćenog osteohondromima. Opseg glave bio je malen, ali u skladu s njegovom tjelesnom visinom. Blaža dismorfija uključivala je trokutasto lice, duge trepavice, naglašene guste obrve, sinofris, veće odstojeće nepravilne uške i manju mandibulu (Slika 1 B). Ostale fenotipske karakteristike su brazda četvrtog prsta na lijevom dlanu, konkavna koljena i spuštenu stopala. Radiološkom obradom nalazi se zaostajanje u koštanom sazrijevanju, deformacija segmenta Th5-Th11, skraćene distalne falange drugog prsta lijeve šake i srednje falange petog prsta. Osim smanjenog rasta, prisutna je i blaže neproporcionalna građa zbog kraćih udova koji su u kontrakturi. Uz već opisane osteohondrome, dodatni su zamijećeni u području tuberozitasa tibije lijevo i uz lateralni kondil desnog koljena. Urednog je motoričkog funkcioniranja, kad se u obzir uzmu višestruki osteohondromi i funkcijski deficit ruku koji oni uzrokuju. Intelektualni razvoj bolesnika je u granicama normale uz blaže smetnje u govornom razvoju.

Genetička analiza bolesnika započeta je klasičnom citogenetikom, G-pruganjem prometafaznih kromosoma. Utvrđen je normalan muški kariotip (46, XY). Zbog višestrukih osteohondroma napravljena je MLPA analiza s kompletom sonde SALSA P228-A2, koji uključuje specifične sonde za gen *EXT1*. Utvrđena je delecija gena *EIF3H* i *EXT1* u kromo-

somskoj regiji 8q23.2-q24.11. Kako bi se utvrdila točna veličina delecije i sadržaj deletiranih gena, provedena je CMA analiza. Utvrđena je monosomija na dugom kraku kromosoma 8 u regiji q23.3-q24.11, približne veličine 1,3 Mb (arr[GRCh37] 8q23.3-q24.11(117686699-118979640), prema ISCN-u 2016.) (Slika 2 B). Delecija obuhvaća devet gena, od kojih su geni *RAD21*, *SLC30A8* i *EXT1* patogeni prema bazama podataka OMIM (eng. *Online Mendelian Inheritance in Man*, <http://www.omim.org/>) i DECIPHER (eng. *Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources*, <http://decipher.sanger.ac.uk>) (10, 11). Na osnovi nalaza CMA analize bolesniku je postavljena dijagnoza sindroma Cornelia de Lange-4 (CdLS-4) (MIM #614701).

## RASPRAVA

U ovom radu prikazujemo dva bolesnika s delecijom koja obuhvaća kromosomsku regiju 8q23.3-q24.11. Oba bolesnika imaju nizak rast i višestruke osteohondrome. Nakon kompletne genetičke analize, koja je uključivala citogenetske (kariotipizacija) i molekularne (MLPA, CMA) metode, bolesniku 1 potvrđena dijagnoza LGS-a, a bolesniku 2 utvrđena dijagnoza CdLS-4.

Dijagnostički kriteriji za LGS su prisutnost dismorfičnih crta i koštanih abnormalnosti (čunjasto oblikovane epifize) sukladnih TRPS-u 1 te višestruki osteohondromi (7). Klinička slika bolesnika 1 potpuno zadovoljava dijagnostičke kriterije LGS-a, pa je dijagnoza postavljena odmah klinički. Osim čunjasto oblikovanih falangealnih epifiza i višestrukih osteohondroma, njegove dismorfične crte odgovaraju fenotipu TRPS1. Kod bolesnika 2 nedostaju glavna obilježja sindroma TRPS1, a to su rijetka i tanka kosa, rijetke obrve, kruškolik oblik nosa, tanka gornja usna te dug i izravnat filtrum, pa je stoga bio praćen pod dijagnozom višestrukih nasljednih osteohondroma i dismorfije. Obje su dijagnoze potvrđene MLPA analizom.

CMA analizom je utvrđeno da bolesnik 1 ima mnogo veću deleciju od bolesnika 2, što objašnjava njegov blaži fenotip. Kod bolesnika 1 prisutna je haploinsuficijencija gena *TRPS1*, *RAD21* i *EXT1*. Gen *TRPS1* se nalazi u kromosomskoj regiji 8q23.3 i kodira za transkripcijski čimbenik uključen u diferencijaciju enhondralne hrskavice i epitelno/mezenhimsku staničnu interakciju u folikulima dlake (12). Gen *RAD21* (MIM \*606462) kodira za protein RAD21 koji ima važnu strukturnu i funkcijsku ulogu u kohezinskom kompleksu. Kohezinski kompleks sudjeluje u regulaciji povezivanja sestrinskih kromatida tijekom mitoze/mejoze, u globalnoj regulaciji transkripcije i popravku dvolančanih lomova molekule DNA (13). Gen *RAD21* nalazi se nizvodno od gena *TRPS1* u kromosomskoj regiji 8q24.11 (14, 5). U istoj kromosomskoj regiji smješten je i tumor supresorski gen *EXT1* koji kodira za

TABLICA 1. Usporedba kliničkih obilježja sindroma CdLS-4 s fenotipom LGS i kliničkom slikom bolesnika 2.

Klinička obilježja CdLS-4	Poklapanje s LGS fenotipom	Bolesnik 2
Glavna obilježja		
Nizak rast	X	X
Mikrocefalija	X	X
Dugačak izravnat filtrum	X	
Guste obrve		X
Sinofris		X
Obrve u obliku luka		
Duge trepavice		X
Širok korijen nosa	X	
Tanka gornja usna	X	
Hirzutizam		
Umjereno/blago intelektualno zaostajanje	X	
Obilježja prisutna kod nekih bolesnika		
Kongenitalne srčane grješke		
Rascjep nepca (rijetko)		
Gastroezofagusni refluks (rijetko)		
Rascjepi kralježaka		
Hemivertebre		
Osteohondromi (ako je uključen <i>EXT1</i> )	X	X
Brahidaktilija i sindaktilija	X	
Cutis marmorata		

CdLS-4 – sindrom Cornelia de Lange-4  
LGS – sindrom Langer Giedion

egzostozin 1. Egzostozin 1 sudjeluje u regulaciji diferencijacije hondrocita, osifikaciji i apoptozi (15).

Klinička slika LGS-a može varirati ovisno o gubitku dodatnih gena u deletiranoj regiji. Jedna od dodatnih karakteristika LGS-a, koja ovisi o veličini delecije, je i intelektualno zaostajanje koje može biti blago do umjereno (4). Pretpostavlja se da se geni odgovorni za razvoj intelektualnih smetnji nalaze izvan intervala *TRPS1-EXT1*, zato što osobe s LGS-om i malom delecijom pokazuju normalan intelektualni razvoj, dok osobe s većim intelektualnim poteškoćama imaju veće proksimalne delecije (16). Gen *CSMD3* (MIM \*608399) nalazi se proksimalno od gena *TRPS1*. Primarno se eksprimira u fetalnom i odraslom mozgu te je zasad glavni kandidat za patogenezu intelektualnih smetnji kod LGS-a (17, 18). Uz gene *TRPS1*, *RAD21* i *EXT1* gen *CSMD3* je također deletiran kod bolesnika 1, što objašnjava njegove intelektualne smetnje.

Bolesnik 2 ima haploinsuficijenciju samo gena *EXT1* i *RAD21*, zbog čega su prisutni višestruki osteohondromi bez fenotipa TRPS1 i intelektualnih smetnji. Heterozigotne mutacije i delecije gena *RAD21* se odnedavno povezuju s razvojem



sindroma CdLS-4, blažim oblikom sindroma CdLS. Fenotip CdLS-4 uključuje nizak rast, naglašene obrve, sinofris, udubljen korijen nosa i antevertirane nosnice, mikrognatiju, brahidaktiliju, vertebralne anomalije i blago intelektualno zaostajanje. Mutacije koje dovode do gubitka funkcije proteina i delecije uzrokuju blažu kliničku sliku od mutacija krivog smisla (13). Klinička slika bolesnika 2 suglasna je s fenotipom CdLS-4.

Prognoza bolesnika sa sindromima koji uključuju višestruke osteohondrome podrazumijeva koštano-zglobne ortopedске probleme koji se nastavljaju cijeli život. Najčešći problemi u odrasloj dobi su skolioza, ortopedске poteškoće nastale zbog povećane elastičnosti zglobova, nepovoljnog položaja osteohondroma koji mogu pritiskati druge strukture poput zglobova i živaca, Perthesova bolest (idiopatska aseptična nekroza epifize glave femura), asimetrija nogu i nepokretljivost zglobova. Postoji i mogućnost da benigni osteohondromi prijeđu u maligne, iako još nije zabilježen takav slučaj kad je riječ o deleciji gena *EXT1* (19).

Zaključno, fenotipovi TRPS1, LGS i CdLS-4, premda dijelom slični, mogu se jasno razlikovati, što je vidljivo iz primjera analiziranih bolesnika (Tablica 1). Detaljna genetička analiza omogućila je bolje razumijevanje prirode poremećaja i postavljanje točne dijagnoze, prvenstveno u slučaju bolesnika 2. Važno je navrijeme posumnjati da je riječ o genetičkom poremećaju te bolesnika uputiti na genetičku analizu kliničkom genetičaru.

#### Kratice:

- LGS – sindrom Langer-Giedion (eng. *Langer-Giedion Syndrome*)
- TRPS – trihorinofalangealni sindrom (eng. *Trichorhinophalangeal Syndrome*)
- CdLS – sindrom Cornelia de Lange (eng. *Cornelia de Lange Syndrome*)
- CdLS-4 – sindrom Cornelia de Lange tip 4 (eng. *Cornelia de Lange Syndrome type 4*)
- MLPA – metoda višestrukog umnažanja vezanih sonda (eng. *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*)
- CMA – Kromosomska *microarray* analiza (eng. *Chromosomal Microarray Analysis*)
- ISCN – međunarodni sustav nazivlja u humanoј citogenetici (eng. *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*)
- arr – kratica za kromosomski *microarray* (CMA, eng. *Chromosomal Microarray Analysis*) pri pisanju nalaza prema ISCN-u 2016. (eng. *An Internatio-*

*nal System for Human Cytogenomic Nomenclature* (2016))

- GRCh37 – (eng. *the Genome Reference Consortium human genome (build 37)*) genomska karta čovjeka na kojoj se temelji nalaz
- OMIM® – (eng. *Online Mendelian Inheritance in Man*®) besplatno dostupna i svakodnevno ažurirana sveobuhvatna, autoritativna zbirka ljudskih gena i genetskih fenotipova. Sadrži informacije o svim poznatim poremećajima koji se nasljeđuju prema Mendelu i o više od 15000 gena
- DECIPHER – Baza podataka o genomskim varijacijama i fenotipu čovjeka temeljena prema Ensembl izvoru (eng. *Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources*) interaktivna je mrežna baza podataka, koja uključuje skup alata za tumačenje genomskih varijanti.

#### 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](http://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](http://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

- Giedion A. Das tricho-rhino-phalangeale syndrome. *Helv Paediatr Acta*. 1966;21:475-82.
- Langer Jr LO. The thoracic pelvic phalangeal dystrophy. *Birth Defects*. 1969;5:55-64. doi: <http://dx.doi.org/10.1148/91.3.447>
- Hall BD, Langer LO, Giedion A, et al. Langer-Giedion syndrome. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1974;10:147-64.
- Selenti N, Tzetzis M, Braoudaki M, Gianikou K, Kitsiou-Tzeli S, Fryssira H. An interstitial deletion at 8q23.1-q24.12 associated with Langer-Giedion syndrome/ Trichorhinophalangeal syndrome (TRPS) type II and Cornelia de Lange syndrome 4. *Mol Cytogenet*. 2015;8:64. doi: 10.1186/s13039-015-0169-9
- George R, Najmuddin F, Rai R, Lahiri K. Langer-Giedion syndrome: A distinct phenotype. *Iran J Pediatr*. 2014;24:656-64.
- Chen CP, Lin MH, Chen YY, et al. Prenatal diagnosis and array comparative genomic hybridization characterization of interstitial deletions of 8q23.3-q24.11 and 8q24.13 associated with Langer-Giedion syndrome, Cornelia de Lange syndrome and haploinsufficiency of TRPS1, RAD21 and EXT1. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54:592-6. doi: 10.1016/j.tjog.2015.08.013

7. Langer LO Jr, Krassikoff N, Laxova R, et al. The tricho-rhino-phalangeal syndrome with exostoses (or Langer-Giedion syndrome): four additional patients without mental retardation and review of the literature. *Am J Med Genet.* 1984;19:81-112. doi: 10.1002/ajmg.1320190110
8. Lüdecke HJ, Johnson C, Wagner MJ, et al. Molecular definition of the shortest region of deletion overlap in the Langer-Giedion syndrome. *Am J Hum Genet.* 1991;49:1197-206.
9. Maas SM, Shaw AC, Bikker H, et al. Phenotype and genotype in 103 patients with tricho-rhino-phalangeal syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015;58:279-92. doi: 10.1016/j.ejmg.2015.03.002
10. 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>.
11. 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
12. Napierala D, Sam K, Morello R, et al. Uncoupling of chondrocyte differentiation and perichondrial mineralization underlies the skeletal dysplasia in tricho-rhino-phalangeal syndrome. *Hum Mol Genet.* 2008;17:2244-54. doi: 10.1093/hmg/ddn125
13. Deardorff MA, Wilde JJ, Albrecht M, et al. RAD21 mutations cause a human cohesinopathy. *Am J Hum Genet.* 2012;90:1014-27. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.04.019
14. Perez N, Severinski S, Ostojic S, et al. Cornelia de Lange syndrome caused by heterozygous deletions of chromosome 8q24: comments on the article by Perez et al. [2012]. *Am J Med Genet A.* 2015;167:1426-7. doi: 10.1002/ajmg.a.36974
15. Heinritz W, Hüffmeier U, Strenge S, et al. New mutations of EXT1 and EXT2 genes in German patients with multiple osteochondromas. *Ann Hum Genet.* 2009;73:283-91. doi: 10.1111/j.1469-1809.2009.00508.x
16. Lüdecke HJ, Wagner MJ, Nardmann J, et al. Molecular dissection of a contiguous gene syndrome: localization of the genes involved in the Langer-Giedion syndrome. *Hum Mol Genet.* 1995;4:31-6. doi: 10.1093/hmg/4.1.31
17. Riedl S, Giedion A, Schweitzer K, et al. Pronounced short stature in a girl with tricho-rhino-phalangeal syndrome II (TRPS II, Langer-Giedion syndrome) and growth hormone deficiency. *Am J Med Genet A.* 2004;131:200-3. doi: 10.1002/ajmg.a.30374
18. Nagase T, Kikuno R, Ohara O. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XXI. The complete sequences of 60 new cDNA clones from brain which code for large proteins. *DNA Res.* 2001;8:179-87. doi: 10.1093/dnares/8.4.179
19. Schinzel A, Riegel M, Baumer A, et al. Long-term follow-up of four patients with Langer-Giedion syndrome: clinical course and complications. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2216-25. doi: 10.1002/ajmg.a.36062

## SUMMARY

## Microdeletion of chromosomal region 8q23.3-q24.11 associated with Langer-Giedion and Cornelia de Lange type IV syndromes

A. Ivankov, A. Bobinec, Lj. Boban, I. Sansović, I. Barišić

*Microdeletion of chromosomal region 8q23.3-q24.11 is associated with Langer-Giedion syndrome, or trichorhinophalangeal syndrome type II, a rare genetic disorder characterized by phenotype consistent with trichorhinophalangeal syndrome type I but also including multiple hereditary osteochondromas type I. Since this is a contiguous gene deletion syndrome, clinical presentation varies depending on the size of the deleted region. The referred region also contains RAD21 gene, the heterozygous deletions and mutations of which are associated with Cornelia de Lange syndrome type IV. We present two patients with a deletion that includes chromosomal region 8q23.3-q24.11, in which the molecular and cytogenetic analysis showed that were affected by two distinct disorders, Langer-Giedion syndrome and Cornelia de Lange syndrome type IV.*

**Keywords:** 8q23.3-q24.11 deletion, Cornelia de Lange syndrome-4, CdLS-4, Langer-Giedion syndrome, LGS, RAD21, TRPS1, EXT1, chromosomal microarray, CMA