

Genotipsko-fenotipska korelacija rijetke mikrolelecije 17q24.1-q24.3

Adriana Bobinec, Ana-Maria Ivankov, Mijana Kero, Ivona Sansović, Ingeborg Barišić*

Iako kromosom 17 pokazuje vrlo veliku genetičku nestabilnost, intersticijske delecije unutar regije 17q24 vrlo su rijetke. Bolesnici s ovom promjenom pokazuju heterogen fenotip: mikrocefaliju, tipične dismorfne crte, srčane grješke, intelektualno zaostajanje, Andersen-Tawilov sindrom i Carneyev kompleks. Prikazujemo 10-mjesečnu bolesnicu s mikrocefalijom, specifičnom dismorfijom te zaostajanjem u tjelesnom i psihomotornom razvoju, kod koje je utvrđena rijetka mikrolelecija regije 17q24.1-q24.3 veličine 5.4 Mb. Ova delecija zahvaća ukupno 30 gena koji kodiraju proteine. Smatramo da su za fenotip bolesnice vjerojatno odgovorni geni PRKCA, PSMD12, KPNA2, PRKAR1A i KCNJ2. Promjene u genu PRKCA pronađene su u osoba s poremećenom kognitivnom funkcijom, dok se haploinsuficijencija PSMD12 povezuje s neurorazvojnim poremećajima i dismorfijom. Delecije gena KPNA2, uključenog u signalni put sindroma lomljivosti Nijmegen, uzrokuju mikrocefaliju, nizak rast i sindaktiliju. Gen PRKAR1A se povezuje s nastankom Carneyevog kompleksa, a haploinsuficijencija gena KCNJ2 uzrokuje mišićnu slabost i aritmije. Neki od ovih simptoma nisu zapaženi kod bolesnice, ali bi se, kao i niz drugih komorbiditeta, s vremenom mogli razviti, zbog čega je nužno njeno kontinuirano praćenje.

Ključne riječi: 17q24.1-q24.3 mikrolelecija, CNV, PRKCA, PSMD12, KPNA2, PRKAR1A, KCNJ2, CMA

UVOD

Kromosom 17 je bogat genima koji kodiraju proteine te po genskoj gustoći zauzima drugo mjesto u humanom genomu (1, 2, 3). Ovaj kromosom ujedno obiluje i segmentnim duplikacijama te raspršenim repetitivnim elementima. Velika genska gustoća kromosoma 17 može se objasniti povećanim udjelom segmentnih duplikacija, jer se one smatraju jednim od evolucijskih mehanizama nastanka novih gena. No istodobno između blokova segmentnih duplikacija često dolazi do nealelne homologne rekombinacije. Zbog toga se povećava genomska nestabilnost koja može uzrokovati nastanak mikrolelecija, mikroduplikacija i inverzija u genomu (4). Stoga ne čudi da su brojni genetički sindromi, poput Smith-Magenisovog, Koolen de Vriesovog, Miller-Diekerovog, neurofibromatoze tipa 1, Charcot-Marie-Toothove bolesti, 17q21.31 mikrolelecijskog sindroma i drugih, povezani baš s promjenama na kromosomu 17 (1). Unatoč velikoj genetičkoj nestabilnosti kromosoma 17, intersticijske delecije koje zahvaćaju regiju 17q24 izrazito su rijetke, a fenotip osoba s ovom promjenom je varijabilan. Prikazujemo 10-mjesečnu bolesnicu s *de novo* mikrolelecijom regije

17q24.1-q24.3, kod koje se kao glavne fenotipske karakteristike ističu mikrocefalija, dismorfija te tjelesno i razvojno zaostajanje.

PRIKAZ BOLESNICE

Bolesnica je prvi put primljena u Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje Klinike za dječje bolesti Zagreb u dobi od 10 mjeseci. Ostali članovi obitelji su zdravi: otac (40 god.), majka (35 god.) i sestra (5,5 god.) pa je, izuzev očeve starije dobi, obiteljska anamneza neupadljiva. Djevojčica je rođena iz druge trudnoće, u 32. gestacijskom tjednu, kao hipotrofično nedonošče s rodnom masom

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

Adresa za dopisivanje:

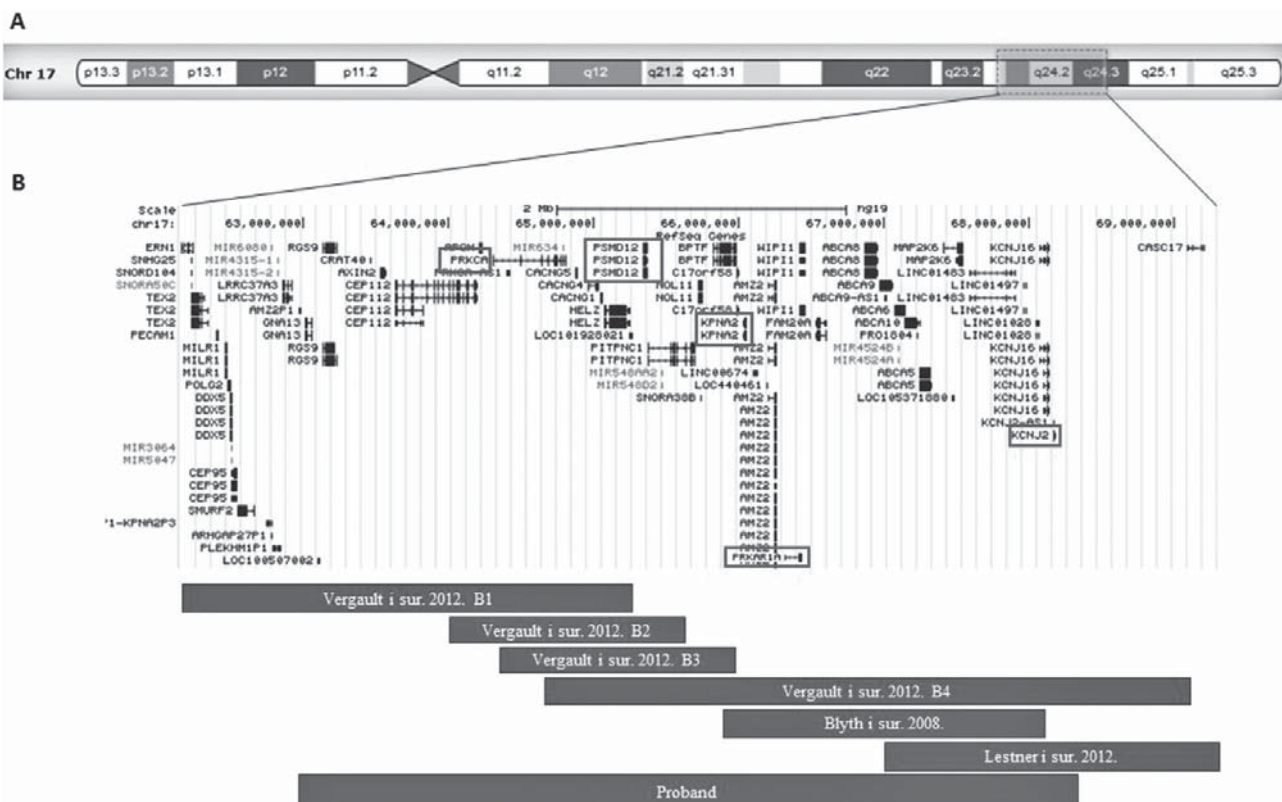
Adriana Bobinec, Zavod za medicinsku genetiku i reproduktivno zdravlje, Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, email: abobinec06@gmail.com

Primljeno/Received: 17. 5. 2017., Prihvaćeno/Accepted: 17. 6. 2017.

RASPRAVA

Opisana monosomija regije 17q24.1-q24.3 veličine 5.4 Mb je prema dostupnoj literaturi dosad najveća opisana *de novo* intersticijska delecija ove regije. Delecijom je zahvaćeno ukupno 49 gena, od čega njih 30 kodira proteine, dok preostalih 19 pripada regulatornoj, nekodirajućoj DNA. Prema bazama podataka OMIM i DECIPHER (*Database of genomic variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources*) u deletiranoj se regiji nalazi ukupno pet patogenih gena (*RGS9*, *AXIN2*, *PRKAR1A*, *FAM20A*, *KCNJ2*). Visok indeks haploinsuficijencije (HI) (0-10%) pokazuje ukupno šest gena (*AXIN2*, *PRKCA*, *PSMD12*, *KPNA2*, *PRKAR1A*, *MAP2K6*). Varijante u broju kopija (engl. *copy number variations*, CNV) regije 17q24.1-q24.3 pokazuju različite fenotipske značajke. U literaturi su opisani slučajevi s kojima naša bolesnica dijeli zajedničku preklapajuću regiju (Slika 3) i neke zajedničke fenotipske značajke (Tablica 1) (5, 6, 7). *Vergault i sur.* prvi su opisali 17q24.2 mikrodelecijski sindrom sa simptomima intelektualnog zaostajanja, izraženim zastojeom u razvoju govora, manjim srčanim grješkama, pretilošću, konvulzijama i specifičnom dismorfijom (6). *Lestner i sur.* opisuju 17q24.2-q24.3 mikrodelecijski sindrom u bolesnice sa specifičnom dismorfijom manjom srčanom grješkom (DAP), dentalnim i koštanim (progresivna skolioza, svinuti donji

udovi) malformacijama, problemima s hranjenjem, hipotonijom i blagim poteškoćama u učenju (7). Geni za koje smatramo da bi mogli biti odgovorni za fenotip prisutan u naše bolesnice su: *PRKCA*, *PSMD12*, *KPNA2* i *PRKAR1A*, u regiji 17q24.2 te gen *KCNJ2*, u regiji 17q24.3. Gen *PRKCA* (HI 3.58%) kodira proteinsku kinazu C alfa, uključenu u brojne stanične signalne putove i povezuje se s kognitivnim poteškoćama (8, 9). *Vergault i sur.* navode ovaj gen kao potencijalno odgovoran za simptome intelektualnog zaostajanja i probleme u ponašanju opisane u njihovih bolesnica (6). Gen *PSMD12* kodira regulatornu podjedinicu proteosoma 19S odgovornu za vezivanje poliubikvitiranih proteina namijenjenih za razgradnju (10, 11). Istraživanja na kvascima su pokazala da je dozaža gena *PSMD12* izrazito važna za pravilno slaganje podjedinica i očuvanje strukturnog integriteta proteosoma (12). Gen *PSMD12* pokazuje visok HI indeks (5.57%) (DECIPHER) te gubitak jednog funkcionalnog alela uzrokovan CNV-om ili varijacijom u ovom genu može izravno utjecati na funkciju proteosoma. U nedavno objavljenom radu *Küry i sur.* prikazali su 10-ero bolesnika s intelektualnim poteškoćama sindromskog tipa i patogenim varijantama u genu *PSMD12*. Simptomi prisutni u bolesnika bili su: intelektualno i razvojno zaostajanje (10/10), mikrocefalija (5/10), varijabilna kraniofacijalna dismorfija (9/10), kongenitalne anomalije srca i urogenitalnog sustava



SLIKA 3. Shematski prikaz: A: kromosoma 17 s istaknutom deletiranom regijom (17q23.3-17q24.3) u naše bolesnice i bolesnica opisanih u radovima *Vergault i sur. 2012.*, *Blyth i sur. 2008.* i *Lestner i sur. 2012.* B: Uvećan prikaz preklapajuće deletirane regije s označenim RefSeq genima (UCSC Genome Browser, February 2009.). Istaknuti su geni potencijalno odgovorni za fenotipske karakteristike bolesnice.

TABLICA 1. Fenotipske karakteristike bolesnika s delecijom regije 17q23.3-q24.3.

Bolesnice	1	2	3	4	5	6	7
Deletirana regija	Proband 17q24.1-q24.3	Vergault i sur. 2012, B1 17q23.3-q24.2	Vergault i sur. 2012, B2 17q24.1-q24.2	Vergault i sur. 2012, B3 17q24.2	Vergault i sur. 2012, B4 17q24.2-q24.3	Blyth i sur. 2008 17q24.2-q24.3	Lestner i sur. 2012 17q24.2-q24.3
Veličina delecije (Mb)	5.4	3.11	1.71	2.11	4.16	2.26	2.5
Spol	Ž	Ž	Ž	Ž	Ž	Ž	Ž
Dob	10 mj.	23 god.	N	N	2 god.	12 god.	11 god.
Niska porođajna masa	+	-	-	+	+	+	-
Nizak rast	+	-	+	+	+	+	-
Mikrocefalija	+	-	-	N	+	+	+
Dismorfija	+	+	+	+	+	+	+
Srčane grješke	ASD, DAP	DAP	-	-	-	-	DAP
Razvojno zaostajanje	+	-	-	+	-	+	-
Intelektualne poteškoće	NP	+	+	+	+	+	+
Zaostajanje u razvoju govora	+	+	+	+	+	-	-
Konvulzije	-	+	-	+	-	-	-
Problemi s ponašanjem	NP						
Ostalo							
Problemi s hranjenjem	+	+	+	+	+	+	+
Pretilost	-	+	+	+	+	+	-
Anomalije prstiju	sindaktilija	-	-	klinodaktilija sindaktilija	sindaktilija	klinodaktilija sindaktilija	klinodaktilija
Ostali simptomi	-	-	vezikoureteralni refluks	hipotireodizam, tumor nadbubrežne žlijezde, pjege, problemi s kožom	sindrom produženog QT intervala	Carneyev kompleks	dentalne anomalije, skolioza, svinuti donji udovi

Bilješka: + prisutno; - nije prisutno; B bolesnica; N nepoznato; NP nije primjenjivo (s obzirom na dob); ASD atrijski septalni defekt; DAP otvoreni arterijski kanal

(9/10), problemi s hranjenjem (5/10) i koštane anomalije (3/10). Besmislena točkasta mutacija u genu *PSMD12* pronađena je kod 4/10 bolesnika, dok je njih 6/10 imalo deleciju koja u potpunosti zahvaća ovaj gen. Pokusi na stanicama ovih bolesnika pokazali su nakupljanje poliubikvitiranih proteina, ali bez narušavanja katalitičke aktivnosti proteosoma (10). Stoga se može zaključiti da je protein *PSMD12* važan za normalno funkcioniranje regulatorne podjedinice proteosoma 19S i održavanje proteostaze unutar stanica. *Küry i sur.* su na modelu zebrice dokazali da *PSMD12* ima važnu ulogu u razvoju mozga, bubrega i kraniofacijalnih struktura, jer su jединke s poremećenom funkcijom ovoga gena pokazivale mikrocefaliju, anomalije bubrega i abnormalnu kraniofacijalnu morfolgiju (10). Ovi rezultati upućuju na to da je haploinsuficijencija *PSMD12* u naše bolesnice mogla pridonijeti nastanku mikrocefalije i dismorfije. S obzirom na dob djevojčice, nije bilo moguće procijeniti njen intelektualni status, ali je u dobi od 22 mjeseca bilo vidljivo kašnjenje u području motornog i govornog razvoja, što može upućivati na intelektualne i razvojne poteškoće kojima je mogla pridonijeti haploinsuficijencija gena *PRKCA* i

PSMD12. Gen *KPNA2* također pokazuje visok indeks HI (10.31%), a protein što ga kodira uključen je u signalni put sindroma lomljivosti Nijmegen (engl. *Nijmegen breakage syndrome*, NBS). NBS je autosomno recesivni sindrom praćen proporcionalno smanjenim rastom, mikrocefalijom, dismorfijom, sindaktilijom i klinodaktilijom, imunodeficijencijom, kromosomskom nestabilnošću te većom sklonošću malignim bolestima (13). Iako učinak haploinsuficijencije *KPNA2* još nije potpuno poznat, supresija ovog gena negativno utječe na proces popravka dvolančane DNA-a (14), pa stoga postoji mogućnost da je delecija *KPNA2* odgovorna za simptome smanjenog rasta, mikrocefalije i sindaktilije. Na Slici 2 i u Tablici 1 vidljivo je da su anomalije prstiju (klinodaktilija, sindaktilija) i mikrocefalija prisutne baš kod bolesnika s delecijom gena *KPNA2* te da većina pokazuje simptome smanjenog rasta. Gen *PRKAR1A* kodira regulatornu podjedinicu proteinske kinaze uključene u različite stanične procese, a haploinsuficijencija ovoga gena povezuje se s Carneyevim kompleksom. Ovaj autosomno dominantni sindrom obilježavaju miksomni srca, kože, endokrinih organa i sluznice (MIM #160980). *Blyth i sur.* opisali su bolesnicu kojoj se delecija veličine 2.3 Mb prekla-

pa s onom u naše bolesnice, a praćena je fenotipom Carneyevog kompleksa uz smanjen rast, mikrocefaliju, dismorfiju, sindaktiliju i probleme s hranjenjem (5). Ova bolesnica pokazuje veliku fenotipsku sličnost s našim slučajem, izuzev simptoma Carneyevog kompleksa koji, s obzirom na dob naše bolesnice, još nisu zapaženi. Zanimljivo je da djevojčica nema vidljive simptome kongenitalne generalizirane hipertrihoze s varijabilno prisutnom hiperplazijom gingive i specifičnim grubim crtama lica (OMIM #135400), koji se također povezuju s CNV-ima u regiji 17q24.2-q24.3. Prema literaturi se odgovornima za ove simptome smatraju geni *ABCA6*, *ABCA10*, *ABCA5* i *MAP2K6* deletirani i u našem slučaju (15, 16, 17). Gen *KCNJ2* kodira integralni membranski protein naponom reguliranog kalijevog kanala. Promjene u genu *KCNJ2* povezuju se s Andersen-Tawilovim sindromom (MIM #170390). Ovaj poremećaj karakteriziraju periodična paraliza, srčana aritmija sa skraćenim QT intervalom, mikrocefalija, dismorfija, sindaktilija i klinodaktilija (18, 19, 20). *Vergault i sur.* opisuju bolesnicu sa simptomima karakterističnim za Andersen-Tawilov sindrom koja, između ostalih, ima i simptome sindroma produženog QT intervala potaknutog lijekovima, a ima deleciju *KCNJ2* (Tablica 1) (6). Iako naša bolesnica ne pokazuje simptome povezane s haploinsuficijencijom *KCNJ2*, postoji mogućnost da se ti simptomi razvijaju tijekom života.

ZAKLJUČAK

Prikazana intersticijska mikrodelecija regije 17q24.1-q24.3 veličine 5.4 Mb izrazito je rijetka i ujedno najveća dosad opisana delecija ove regije. Fenotipske osobine 10-mjesečne bolesnice su mikrocefalija, specifična dismorfija i hipotrofija. Smatramo da je haploinsuficijencija gena *PRKCA*, *PSMD12*, *KPNA2*, *PRKAR1A* i *KCNJ2* odgovorna za fenotipske karakteristike djevojčice. Mikrodelecije 17q24 prati kompleksan fenotip te s obzirom na dob bolesnice naglašavamo važnost njenog kontinuiranog praćenja radi pravodobnog otkrivanja dodatnih simptoma koji se s vremenom mogu razviti.

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.

Kratice:

ASD	– atrijski septalni defekt (engl. <i>atrial septal defect</i>)
DAP	– otvoreni arterijski kanal, (engl. <i>persistent ductus arteriosus</i>)
DNA	– deoksiribonukleinska kiselina (engl. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
CMA	– kromosomski microarray (engl. <i>chromosomal microarray</i>)

OMIM	– baza podataka mendelski naslijeđenih bolesti (engl. <i>Online Mendelian Inheritance in Man</i>)
DECIPHER	– baza podataka kromosomskih promjena i fenotipova u ljudi uporabom izvora Ensembl (engl. <i>DatabasE of genomIc variation and Phenotype in Humans using Ensembl Resources</i>)
HI	– haploinsuficijencija (engl. <i>haploinsufficiency</i>)
CNV	– varijante u broju kopija genoma (engl. <i>copy number variations</i>)
NBS	– sindrom lomljivosti Nijmegen (engl. <i>Nijmegen breakage syndrome</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

- Zody MC, Garber M, Adams DJ et al. DNA sequence of human chromosome 17 and analysis of rearrangement in the human lineage. *Nature*. 2006;440(7087):1045-9. doi: 10.1038/nature04689.
- DeBry RW, Seldin M F. Human/mouse homology relationships. *Genomics*. 1996; 33:337-51. doi: 10.1006/geno.1996.0209.
- International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431:931-45. doi: 10.1038/nature03001.
- Bailey JA, Gu Z, Clark ZA et al. Recent Segmental Duplications in the Human Genome. *Science*. 2002;297:1003. doi: 10.1126/science.1072047.
- Blyth M, Huang S, Maloney V, Crolla JA, Temple KI. A 2.3 Mb deletion of 17q24.2-q24.3 associated with 'Carney Complex plus'. *Eur J Med Genet*. 2008; 51:672-8. doi:10.1016/j.ejmg.2008.09.002.
- Vergault S, Dauber A, Delle Chiaie B et al. 17q24.2 microdeletions: a new syndromal entity with intellectual disability, truncal obesity, mood swings and hallucinations. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:534-9. doi: 10.1038/ejhg.2011.239.
- Lestner JM, Ellis R, Canham N. Delineating the 17q24.2-q24.3 microdeletion syndrome phenotype. *Eur J Med Genet*. 2012;55:700-4. doi: 10.1016/j.ejmg.2012.08.003.
- De Quervain DJ, Papassotiropoulos A: Identification of a genetic cluster influencing memory performance and hippocampal activity in humans. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103:4270-4. doi: 10.1073/pnas.0510212103.
- Jablensky A, Morar B, Wiltshire S et al. Polymorphisms associated with normal memory variation also affect memory impairment in schizophrenia. *Genes brain behav*. 2011;10:410-7. doi: 10.1111/j.1601-183X.2011.00679.x.
- Küry S, Besnard T, Ebstein F et al. De novo disruption of the proteasome regulatory subunit *PSMD12* causes syndromic neurodevelopmental disorder. *Am J Hum Genet*. 2017;100:1-12. doi: 10.1016/j.ajhg.2017.03.003.
- Sharon M, Taverner T, Ambroggio XI, Deshaies RJ, Robinskon CV. Structural organization of the 19S proteasome lid: insights from MS of intact complexes. 2006;4:e267. doi.org/10.1371/journal.pbio.0040267

12. Yen HCS, Espiritu C, Chang EC Rpn5 Is a conserved proteasome subunit and required for proper proteasome localization and assembly. *J Biol Chem.* 278;33:30669-30676. doi: 10.1074/jbc.M302093200.
13. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska- Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome (NBS). *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:13. doi: 10.1186/1750-1172-7-13.
14. Tseng SF, Chang CY, Wu KJ, Teng SC. Importin KPNA2 is required for proper nuclear localization and multiple functions of NSB1¹. *J Biol Chem.* 2005;280:39594-39600. doi: 0.1074/jbc.M508425200.
15. Sun M, Li N, Dong W et al. Copy-number mutations on chromosome 17q24.2-q24.3 in congenital generalized hypertrichosis terminalis with or without gingival hyperplasia. *Am J Hum Genet.* 2009;84:807-13. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.04.018.
16. Afifi HH, Fukai R, Miyake N et al. De novo 17q24.2-q24.3 microdeletion presenting with generalized hypertrichosis terminalis, gingival fibromatous hyperplasia, and distinctive facial features. *Am J Med Genet Part A.* 2015;167A:2418-24. doi: 10.1002/ajmg.a.37185.
17. DeStefano GM, Kurban M, Anyane-Yeboah et al. Mutations in the Cholesterol Transporter Gene ABCA5 Are Associated with Excessive Hair Overgrowth. *PLOS Genetics.* 2014;10;5: e1004333. doi.org/10.1371/journal.pgen.1004333.
18. Andersen ED, Krasilnikoff PA, Overvad H. Intermittent muscular weakness, extrasystoles, and multiple developmental anomalies. A new syndrome? *Acta Paediatr Scand.* 1971;60:559-64. PMID: 4106724.
19. Tawil R, Ptacek LJ, Pavlakis SG et al. Andersen's syndrome: potassium-sensitive periodic paralysis, ventricular ectopy, and dysmorphic features. *Ann Neurol.* 1994;35:326-30. doi: 10.1002/ana.410350313.
20. Yoon G, Oberoi S, Tristani-Firouzi M et al. Andersen-Tawil syndrome: Prospective cohort analysis and expansion of the phenotype. *Am J Med Genet.* 2006; 15:140A:312-21. doi:10.1002/ajmg.a.31092.

SUMMARY

Genotype-phenotype correlation of rare 17q24.1-q24.3 microdeletion

Adriana Bobinec, Ana-Maria Ivankov, Mijana Kero, Ivona Sansović, Ingeborg Barišić

Although chromosome 17 shows high genetic instability, interstitial deletions within 17q24 region are very rare. The phenotype of affected patients is heterogeneous but generally includes microcephaly, dysmorphic features, heart defects, intellectual disability, Andersen-Tawil syndrome and Carney complex. We present a 10-month-old proband with rare 5.4 Mb microdeletion of 17q24.1-q24.3 region. Her main clinical manifestations include microcephaly, distinctive dysmorphic features, and hypotrophy. Among 30 deleted protein coding genes, we hypothesize that PRKCA, PSMD12, KPNA2, PRKAR1A, and KCNJ2 might be responsible for the proband's phenotype. Changes in PRKCA gene have been described in patients with abnormal cognitive function and haploinsufficiency of PSMD12 has been associated with neurodevelopmental disorders and dysmorphia. Deletions of KPNA2 gene, known to be involved in Nijmegen breakage syndrome, are characterized by microcephaly, short stature, and syndactyly. PRKAR1A gene is known to be involved in Carney complex. Haploinsufficiency of KCNJ2 gene in this region causes episodes of muscle weakness and arrhythmia. So far, these symptoms have not been observed in the proband. Nevertheless, as these and additional comorbidities might develop over time, continuous monitoring is required.

Key words: 17q24.1-q24.3 microdeletion, CNV, PRKCA, PSMD12, KPNA2, PRKAR1A, KCNJ2, CMA