

# Raznolikost fenotipskih karakteristika mikrodelecijskog sindroma 17q12

---

Čuljak, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:507338>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marta Čuljak**

**Raznolikost fenotipskih karakteristika  
mikrodelecijskog sindroma 17q12**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom doc. dr. sc. Ivane Vuković Brinar, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **POPIS KRATICA**

**Mb** megabaza

**FISH** fluorescentna in situ hibridizacija

**CGH** komparativna hibridizacija genoma

**VUR** vezikouretralni refluks

**PAX2** paired box gene 2

**PKD** polycystic kidney disease

**HNF1 $\beta$**  hepatocyte nuclear factor-1beta

**MODY5** dijabetes odraslih u mladosti tip 5 (engl. Maturity Onset Diabetes of the Young type 5)

**MODY** dijabetes odraslih u mladosti (engl. Maturity Onset Diabetes of the Young type)

**TCF2** transkripcijski faktor 2

**LHX1** Lim homeobox-1

**RCAD** renal cysts and diabetes

**ASD** atrijski septalni defekt

**MRKH** Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sindrom **DHD** poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. Attention Deficit Hyperactivity Disorder)

**ARDS** akutni respiratorni distres sindrom

# **SADRŽAJ**

## **SAŽETAK**

## **SUMMARY**

1. KROMOSOMSKE ANOMALIJE .....	1
1.1 NUMERIČKE KROMOSOMSKE ANOMALIJE .....	1
1.2 STRUKTURNE KROMOSOMSKE ANOMALIJE.....	1
1.3 KLINIČKA SLIKA.....	2
2. MIKRODELECIJSKI SINDROMI.....	3
2.1 DIJAGNOZA MIKRODELECIJSKIH SINDROMA.....	3
3. KONGENITALNE ANOMALIJE BUBREGA I URINARNOG TRAKTA .....	4
3.1 ETIOLOGIJA.....	4
3.2 PODJELA I DEFINICIJE .....	4
3.2.1 ANOMALIJE POLOŽAJA, BROJA I OBLIKA BUBREGA .....	4
3.2.2 CISTIČNE BOLESTI BUBREGA.....	5
3.2.3 ANOMALIJE KANALNOG SUSTAVA I URETERA .....	5
3.2.4 ANOMALIJE MOKRAĆNOG MJEHURA I MOKRAĆNE CIJEVI.....	6
4. MIKRODELECIJSKI SINDROM 17q12 .....	7
4.1 ULOGA HNF1 $\beta$ I LHX1 GENA .....	7
4.2 RAZNOLIKOST FENOTIPSKIH KARAKTERISTIKA.....	8
4.2.1 BOLESTI BUBREGA.....	8
4.2.2 ŠEĆERNA BOLEST.....	9
4.2.3 PSIHOMOTORNI RAZVOJ I PSIHIJATRIJSKI ENTITETI.....	10
4.2.4 PRISUTNOST DISMORFIJE.....	11
4.2.5 ZAHVAĆENOST OSTALIH ORGANA .....	12
4.2.6 UDRUŽENOST S DRUGIM SINDROMIMA.....	13
5. ZAKLJUČAK .....	14
6. ZAHVALE .....	15
7. POPIS LITERATURE .....	16
8. ŽIVOTOPIS .....	20

## SAŽETAK

### Raznolikost fenotipskih karakteristika mikrodelecijskog sindroma 17q12

Marta Čuljak

Kromosomske anomalije jesu odstupanja u broju ili strukturi kromosoma te bolesti i anomalije kojima su one uzrok. Razlikuju se tako numeričke u kojima dolazi do promjene broja kromosoma (aneuploidija) i strukturne u kojima je jedan dio kromosoma zamijenjen drugim dijelom, premješten na drugi kromosom, umnožen ili potpuno izgubljen. Uzrok zašto nastaju kromosomske anomalije ostaje neistražen, ali veliku ulogu u njihovom razvoju ima naslijeđe. Primjer strukturne kromosomske anomalije su mikrodelecijski sindromi nastali delecijom malog dijela kromosoma, a mutacija može zahvaćati različite organe te se očitovati različitim simptomima i obilježjima ovisno o tome koje gene obuhvati delecija. Primjer takvog sindroma je i mikrodelecijski sindrom 17q12 nedavno otkriven i tek odnedavno istraživani sindrom nastao delecijom dugog kraka 17. kromosoma na poziciji 12. Pored poteškoća u razvoju kao jednog od glavnih obilježja mikrodelecijskog sindroma 17q12, ciste bubrega, druge anomalije bubrega, dijabetes, anomalije gušterače najčešći su nalaz u oboljelih osoba. Međutim, uočava se pojava izrazito raznolikog spektra simptoma, a podloga u nastanku određene simptomatologije povezuje se sa zahvaćanjem više od 15 gena među kojima najvažniju ulogu imaju HNF1 $\beta$  i LHX1 geni. Premda se mutacija može naslijediti autosomno dominantno, velik broj slučajeva nastaje *de novo*, a u oba oblika vidljiva je velika raznolikost fenotipskih karakteristika među oboljelima, čak i onima koji su u srodstvu. Upravo ta raznolikost pokazala se zanimljiva liječnicima koji prikazuju niz potpuno različitih slučajeva mikrodelecijskog sindroma 17q12, odnosno na koji način se sve može očitovati od osobe do osobe. Važnost u zamjećivanju raznolikosti leži u važnosti praćenja i liječenja zahvaćenih pacijenata, te pojavi dosad relativno nepoznatog tipa pacijenata u liječničkim ordinacijama. Cilj ovog preglednog rada bio je stoga prikazati moguće fenotipske karakteristike i njihove kombinacije u osoba s mikrodelecijskim sindromom 17q12.

Ključne riječi: kromosomske anomalije, mikrodelecijski sindrom 17q12, anomalije bubrega, dijabetes, poteškoće u razvoju

## SUMMARY

The variety of phenotypic characteristics in Microdeletion syndrome 17q12

Marta Čuljak

Chromosomal abnormalities are deviations in the number or structure of chromosomes and the diseases and anomalies that cause them. There are numerical ones in which there is a change in the number of chromosomes (aneuploidy) and structural ones in which a part of a chromosome is replaced, moved to another place, multiplied or completely lost. The cause of chromosomal abnormalities remains unexplored, but heredity plays a major role in their development. An example of a structural chromosomal anomaly are microdeletion syndromes caused by the deletion of a small part of a chromosome. The mutation can affect different organs and manifest different symptoms and characteristics depending on which genes the deletion encompasses. One example of such a syndrome is the microdeletion syndrome 17q12, a recently discovered and only recently researched syndrome caused by a deletion of the long arm of the 17th chromosome at position 12. In addition to developmental difficulties as one of the main features of microdeletion syndrome 17q12, renal cysts, other renal anomalies, diabetes, pancreatic anomalies are the most common findings in patients. However, the appearance of a very diverse spectrum of symptoms is observed, and the background in the development of certain symptoms is associated with the involvement of more than 15 genes, among which the most important role is played by HNF1 $\beta$  and LHX1 genes. Although the mutation can be inherited autosomally dominantly, a large number of cases arise *de novo*, and in both forms, a great variety of phenotypic characteristics is seen among patients, even those who are related. It is precisely this diversity that has proved interesting to physicians who present some completely different cases of 17q12 microdeletion syndrome, that is, how everything can be manifested from person to person. The importance of noticing diversity lies in the importance of monitoring and treating affected patients and the appearance of relatively unknown types of patients. The aim of this review was, therefore, to summarize in one place the possible phenotypic characteristics and their combinations in persons with microdeletion syndrome 17q12.

Keywords: chromosomal abnormalities, microdeletion syndrome 17q12, renal abnormalities, diabetes, developmental difficulties

## **1. KROMOSOMSKE ANOMALIJE**

Normalan broj kromosoma u čovjeka iznosi 46, a čine ga 44 autosoma i jedan par spolnih kromosoma (X ili Y). Kromosomske anomalije ili kromosomske aberacije jesu odstupanja u broju ili strukturi kromosoma u stanicama i bolesti ili anomalije koje zbog njih nastaju, stoga razlikujemo numeričke i strukturne kromosomske anomalije.(1) One danas uzrokuju velik broj sindroma često istovremeno zahvaćajući više organskih sustava, a veliku ulogu u njihovom nastanku ima naslijeđe iako pravi uzrok i dalje nije poznat.(1)

### **1.1 NUMERIČKE KROMOSOMSKE ANOMALIJE**

Normalan broj kromosoma naziva se euploidijom. Ako dođe do nerazdvajanja homolognog kromosomskog para prije oplodnje, nastaje aneuploidija koja ovisno o višku ili manjku kromosoma može biti trisomija kada su prisutna tri kromosoma ili monosomija kada jedan kromosom nedostaje. Neki od najpoznatijih primjera trisomije su trisomija 21 ili Downov sindrom, trisomija 13 ili Patauov sindrom te trisomija 18, odnosno Edwardsov sindrom, dok je najpoznatiji primjer monosomije Turnerov sindrom (45X).

Poliploidija je pojava višestrukog (trostrukog, četverostrukog itd.) haploidnog broja ( $n=23$ ) kromosoma u stanicama, što kod ljudi u pravilu nije spojiva sa životom.

Nerazdvajanjem homolognih kromosoma nakon oplodnje u tijeku mitoze nastaje mozaicizam. Osoba tada ima jednu euploidnu lozu, od normalno dijeljenih stanica i jednu aneuploidnu lozu stanica koja potječe od stanica nastalih mitozom u kojima nije došlo do razdvajanja homolognih kromosoma. (1)

### **1.2 STRUKTURNE KROMOSOMSKE ANOMALIJE**

Strukturne kromosomske anomalije najčešće nastaju kao posljedica loma kromosoma. U slučaju da se odlomljeni dio premjesti na novi nehomologni kromosom, riječ je o translokaciji koja može biti balansirana ili nebalansirana. U balansiranoj translokaciji kromosomska masa, pa time i cjelokupni genom u stanici, ostaje nepromijenjen te je kod takvog nosioca uobičajeno i fenotip normalan. Međutim, pogodi li balansirana translokacija kodirajući dio gena, fenotip može odstupati od normale. Kod nebalansirane translokacije kao posljedica



premještanja odlomljenih kromosomskih segmenata dolazi do pojave viška ili nedostatka kromosomskog materijala, uzrokujući i odstupanja u fenotipu. (1)

Recipročna translokacija nastaje kada dođe do loma dvaju nehomolognih kromosoma te se dio jednog premjesti na drugi i obrnuto.

Robertsonova translokacija nastaje kada se dugi krakovi dvaju kromosoma međusobno spoje, pri čemu nastaje novi anomalni kromosom, a kratki krakovi se u potpunosti izgube. (1)

Do duplikacije dolazi kada se DNA sekvenca umnoži, dok kod delecije dolazi do potpunog gubitka odlomljenog segmenta kromosoma, a veličina odlomljenog segmenta se može razlikovati.

Inverzija je promjena u redoslijedu gena koja nastaje nakon dva loma, rotacije segmenta za  $180^\circ$  te ponovnog spajanja. (2) Iako nema promjene u kromosomskoj masi, može doći do odstupanja u fenotipu.

### **1.3 KLINIČKA SLIKA**

Prema kliničkoj slici razlikuju se gonosomne i autosomne kromosomske anomalije. Budući da gonosomne zahvaćaju spolne stanice, vodeći simptomi su ponajprije poteškoće spolnog razvoja. Nasuprot tomu, autosomne kromosomske anomalije često su obilježene težom kliničkom slikom poput zaostajanja u rastu i razvoju te oštećenjima različitih organskih sustava. Prisutnost dvaju ili triju simptoma kao što su dismorfija, zaostajanje u mentalnom razvoju, prekomjerni ili smanjeni rast, malformacije organa upućuje na kromosomske anomalije. (1)

## 2. MIKRODELECIJSKI SINDROMI

Mikrodelecijski sindromi strukturne su kromosomske anomalije nastale delecijom malenog dijela kromosoma, uvijek manjeg od 5 milijuna parova baza (5Mb). Delecija uključuje više različitih gena čije mutacije često uzrokuju druge monogenske bolesti i anomalije. (1) Pretpostavlja se da su ti zahvaćeni geni smješteni jedan do drugoga na uskom području kromosoma zbog čega se često govori o sindromima susjednih gena. Unatoč važnosti naslijeđa u nastanku kromosomskih anomalija, mikrodelecijski sindromi najčešće nastaju *de novo*, (3) a neki od najpoznatijih mikrodelecijskih sindroma danas su DiGeorgeov sindrom (22q11.2) i Williamsov sindrom (7q11.23).

### 2.1 DIJAGNOZA MIKRODELECIJSKIH SINDROMA

Iako je standardna metoda analize broja i morfologije kromosoma iz tjelesnih stanica svjetlosnomikroskopska analiza odnosno kariotipizacija, promjene manje od 5Mb kakve se nalaze u mikrodelecijskim sindromima tom metodom nije moguće identificirati. Jedna od glavnih metoda za identifikaciju mikrodelecija jest fluorescentna *in situ* hibridizacija (FISH) temeljena na uporabi fluorescentnih proba, specifičnih odlomaka DNA koji se hibridiziraju na komplementarnu DNA. Fluorescentnim mikroskopom može se potom prikazati hibridizacija probe i uzorka, a prisutnost ili odsutnost fluorescentnog signala ukazuje na prisutnost ili odsutnost specifičnih DNA sekvenci u genomu pojedinih stanica. (4) Razlikuju se centromerne probe, probe za cijeli kromosom, probe za dio kromosoma te probe specifične za određeni manji dio kromosoma. Time je omogućena analiza ciljanog dijela kromosoma te malenih kromosomskih promjena koje kariotipizacijom nije moguće otkriti. (1,5) Usavršena je i višebojna FISH metoda koja omogućuje istovremenu identifikaciju većeg broja kromosomskih regija odgovornih za pojavu mikrodelecijskih sindroma. (4)

Druga važna metoda za identifikaciju mikrodelecija jest komparativna hibridizacija genoma (CGH), modificirana FISH metoda koja omogućava probir čitavog genoma stanice analizirajući jednu ili mali broj stanica. (1)

### 3. KONGENITALNE ANOMALIJE BUBREGA I URINARNOG TRAKTA

Kongenitalne anomalije bubrega i urinarnog trakta predstavljaju grupu strukturalnih malformacija bubrega i urinarnog trakta prisutnih u djeteta pri porodu, a nastalih kao posljedica greške u embrionalnom razvoju bubrega čineći oko 30% svih kongenitalnih malformacija te oko 40% slučajeva svih bubrežnih bolesti.(6,7) Među njima su učestale opstrukcija uretera, ageneza bubrega, cistična bubrežna displazija, displazija bubrega, vezikouretralni refluks (VUR), megaureter i brojni drugi. Iako su ponekad asimptomatske, pojedine anomalije bubrega i urinarnog trakta mogu uzrokovati oštećenje bubrežne funkcije te dovesti do kroničnog bubrežnog zatajenja.

#### 3.1 ETIOLOGIJA

Anomalije bubrega i urinarnog trakta su najčešća sijela kongenitalnih abnormalnosti, a mogu se javiti kao izolirane anomalije ili uz anomalije drugih organskih sustava primjerice u sklopu pojedinih sindroma. (7) Smatra se da u njihovu nastanku veliku ulogu imaju genetski i okolišni čimbenici. Otkriven je tako velik broj gena, među njima i *paired boxed gene 2* (PAX2), *hepatocyte nuclear factor-1beta* (HNF1B) te *polycystic kidney disease gen* (PKD) čija mutacija može biti uzrok pojedine anomalije, dok se među okolišnim etiološkim čimbenicima u nastanku anomalija ističu teratogeni čimbenici, te deficijencije vitamina tijekom trudnoće, poput folata ili vitamina A. (7,8) U čak 10-20% slučajeva javljaju se u više članova iste obitelji, naslijeđene autosomno dominantno ili autosomno recesivno, ali najvećim dijelom ipak nastaju *de novo*. (9)

#### 3.2 PODJELA I DEFINICIJE

##### 3.2.1 ANOMALIJE POLOŽAJA, BROJA I OBLIKA BUBREGA

Razvojni poremećaji bubrega uključuju anomalije položaja, broja i oblika, a slijede neke od najčešćih. Ageneza je potpuni nedostatak bubrežnog tkiva, a može biti jednostrana ili obostrana (Potterov sindrom) koja je nespojiva sa životom. Hipoplazija predstavlja smanjenu bubrežnu masu uz potpuno očuvanu strukturu parenhima. Obostrana hipoplazija već u ranom djetinjstvu može dovesti do kroničnog bubrežnog zatajenja dok jednostrana hipoplazija

uzrokuje kompenzatornu hipertrofiju drugog bubrega. Displazija je poremećaj u razvoju bubrežne fetalne osnovice što dovodi do razvoja strukturno promijenjenog bubrega.

Ektopija bubrega označava smještaj bubrega van njegove uobičajene pozicije, najčešće u područje zdjelice, dok je potkovasti bubreg spajanje bubrega na njihovim donjim polovima u obliku potkove. (10)

### 3.2.2 CISTIČNE BOLESTI BUBREGA

U cistične bolesti bubrega ubrajaju se cistična bubrežna displazija, autosomno recesivna i autosomno dominantna policistična bubrežna bolest. Cistična bubrežna displazija očituje se stukturnim poremećajem bubrega te prisutnošću cista, obično je jednostrana, a zahvaćeni bubreg može biti smanjen, uvećan ili normalne veličine.

Autosomno dominantna policistična bubrežna bolest očituje se obostranom cističnom pretvorbom bubrega i insuficijencijom bubrežne funkcije u odrasloj dobi, a u gotovo 85% slučajeva posljedica je mutacije gena za PKD1 odgovornog za sintezu policistina. Glavna uloga policistina jest povezivanje stanica i izvanstaničnog matriksa međustaničnim spojnica. Ako je mutiran, tada ne može održavati odnos između stanica što dovodi do proširenja tubula i nastanka cisti. Autosomno recesivna policistična bubrežna bolest rjeđa je od autosomno dominantnog oblika, ali progresivnija (11) te se očituje se u djetinjstvu i adolescenciji. U djece oboljele od autosomno recesivne policistične bubrežne bolesti mogu se razviti i cistične promjene u drugim organima, pretežito u jetri uzrokujući zatajenje jetre. Također, bitno je istaknuti da osobe s policističnom bolešću bubrega i jetre često imaju i aneurizme cerebralnih arterija što je ključno na vrijeme dijagnosticirati i liječiti kako ne bi došlo do fatalnih ili nepopravljivih neuroloških posljedica rupture aneurizme. (10)

### 3.2.3 ANOMALIJE KANALNOG SUSTAVA I URETERA

Hidronefroza označava proširenje bubrežne naknapanice i bubrežnih čašica te često može biti asimptomatska. Opstrukcija pijeloureteričnog vrata također je jedna od češćih kongenitalnih anomalija kod djece, a može dovesti i do hidronefroze. Megureter je svaki ureter širi od 1 cm u promjeru, dok ektopični ureter nastaje kada se jedan od uretera otvara na mjestu drugačijem

nego inače. Vezikouretralni refluks vraćanje je urina iz mokraćnog mjehura u ureter i kanalni sustav bubrega. Kada postoje dva uretera, tada se govori o duplikaciji uretera. (12)

#### 3.2.4 ANOMALIJE MOKRAĆNOG MJEHURA I MOKRAĆNE CIJEVI

Učestala anomalija mokraćnog sustava jest ekstrofija mokraćnog mjehura pri kojoj nedostaje donji dio prednje trbušne stijenke zbog čega je sluznica mokraćnog mjehura otvorena prema van. Opstrukcija vrata mokraćnog mjehura posljedica je sklerozacije izlaza mokraćnog mjehura, a nastaje isključivo kod muške djece.

Pojedine anomalije mokraćne cijevi javljaju se rjeđe i uglavnom u kombinaciji s drugim anomalijama mokraćnog sustava, a to su primjerice atrezija uretre i podvostručena uretra dok su hipospadija, epispadija i valvula stražnje uretre nešto češće. Valvula stražnje uretre opstruktivna je bolest u kojoj je prisutna membrana unutar uretre koja onemogućuje protok mokraće. Hipospadija je najčešća kongenitalna anomalija muškog spola kod koje se vanjsko ušće uretre ne nalazi na vrhu glansa, već se otvara na ventralnoj površini penisa, dok se kod epispadije ono otvara na dorzalnoj strani. (11,12)

#### **4. MIKRODELECIJSKI SINDROM 17q12**

Mikrodelecijski sindrom 17q12 nastaje delecijom malenog dijela kromosoma na dugačkom kraku 17. kromosoma (pozicija 12q). Prevalencija je i dalje nepoznata, ali se smatra da pripada deset najčešćih mikrodelecija pronađenih u djece s nerazjašnjenim poteškoćama u razvoju, te da je čak drugi najčešće dijagnosticiran sindrom u osoba s prenatalno pronađenim abnormalnim nalazima bubrega. Prenatalno promijenjeni bubrezi u obliku policističnih bubrega, pojedinačnih cisti bubrega, hiperehogenih bubrega različite veličine te anomalna količina plodove vode glavni su razlog za posumnjati u postojanje mikrodelecijskog sindroma.(13) Međutim, prenatalni nalaz može biti i potpuno uredan te ne mora biti nikakvih promjena u osoba zahvaćenih mikrodelecijom 17q12. Klinička slika osoba s mikrodelecijskim sindromom 17q12 je raznolika te može uključivati bubrežne ciste, agenezu bubrega, displaziju bubrega, dijabetes odraslih kod mladih tip 5 (MODY5), zaostajanje u razvoju, intelektualne teškoće, epilepsiju i anomalije brojnih drugih organa.(13,14) Najčešće anomalije koje se javljaju u sklopu sindroma upravo su anomalije bubrega i urinarnog trakta, a mogu se očitovati nikakvim ili blagim problemima mokraćnog sustava sve do potpunog zatajenja bubrega. Najveći broj slučajeva nastaje *de novo* mutacijom dok se dio nasljeđuje autosomno dominantno.(15) Međutim, klinička slika uvelike se razlikuje ne samo među onim pacijentima koji nisu u srodstvu već i među članovima iste obitelji što upućuje na različitu ekspresiju i penetrantnost mutacije. Čak i u slučaju jasnog autosomno dominantnog nasljeđivanja te mutacije potpuno jednake veličine u članova iste obitelji, vidljive su velike razlike fenotipa.(16) Upravo tako raznolika klinička slika dovodi do novih problema vezanih uz prenatalno savjetovanje, praćenje pacijenata i samo liječenje.

##### **4.1 ULOGA HNF1 $\beta$ I LHX1 GENA**

Dio kromosoma koji je izgubljen delecijom 17q12 u najvećeg broja ljudi sadržava 15 gena, među njima i HNF1 $\beta$  i LHX1 gene za koje se smatra da imaju najveću ulogu u nastanku određene kliničke slike mikrodelecijskog sindroma 17q12. HNF1 $\beta$  poznat i kao transkripcijski faktor-2 (TCF2) sudjeluje u ekspresiji gena za normalni razvoj endoderma i mezoderma, a eksprimiran je u brojnim organima poput pluća, jetre, bubrega. (17) Regulira organizaciju i diferencijaciju bubrežnog epitela, urogenitalno formiranje i razvoj tubula imajući važnu ulogu

u razvoju bubrega, a poznato je da njegovom mutacijom nastaju bubrežne ciste i MODY5, ali i anomalije gušterače, jetre i spolnog sustava.(13,18)

Drugi značajan gen je LHX1 koji ima važnu ulogu u kontroli transkripcije i diferencijacije neurona te razvoju bubrega i urogenitalnog sustava. Mutacija LHX1 gena može dovesti do razvoja Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sindroma, ali i neuroloških te psihijatrijskih bolesti. (19,20) Međutim, u dijela bolesnika s mikrodelecijskim sindromom 17q12 nisu pronađene mutacije navedena dva gena, te u njih patogeneza još ostaje nerazjašnjena.(20)

## **4.2 RAZNOLIKOST FENOTIPSKIH KARAKTERISTIKA**

### **4.2.1 BOLESTI BUBREGA**

Pregledom literature koja uključuje 25 znanstvenih članaka na temu mikrodelecijskog sindroma 17q12 pronađeno je 57 pacijenata s navedenim sindromom. Isključeni su oni slučajevi kojima je prenatalno dijagnosticiran sindrom nakon čega su se roditelji odlučili na prekid trudnoće ili je uslijedio spontani pobačaj. Najčešći klinički nalaz mikrodelecijskog sindroma 17q12 pronađen u 44 od 57 zahvaćenih osoba, jesu različite malformacije bubrega uz različito kliničko očitovanje. Moguće je tako pronaći pojedinačne ciste različite veličine na jednom ili oba bubrega s urednom funkcijom i veličinom bubrega (13,19), multicistične bubrege uredne funkcije (13,16,18,20,21) te umanjene ili uvećane cistično promijenjene bubrege. (20,22–24) Čest su nalaz i displastično promijenjeni bubrezi (14,17,24,25) te ageneza jednog bubrega (18,24,26,27). Rjeđe se nalaze ektopično smješteni bubrezi, najčešće lokalizirani u zdjelici i promjene urinarnog trakta. (13,26) Navedene se promjene mogu nalaziti pojedinačno ili u kombinaciji, a postoji velika razlika i u funkciji bubrega. Uz brojne opisane slučajeve potpuno očuvane bubrežne funkcije unatoč prisutnosti multiplih cisti, opisan je i slučaj žene u dobi od 38 godina s aplazijom desnog i displazijom lijevog bubrega kojoj je s uslijed terminalne insuficijencije bubrežne funkcije u dobi od 19 godina transplantiran bubreg nakon čega je došlo do *de novo* pojave membranske nefropatije, te je s 36 godina uslijedila nova transplantacija. Pored toga bolesnica ima MRKH sindrom i malformacije skeleta (25). Vasileiou i suradnici (18) opisuju slučaj žene u dobi od 45 godina s agenezom desnog i hipoplazijom lijevog bubrega uz aplaziju maternice i ciste jajnika u

terminalnom stadiju kronične bubrežne bolesti, te ženu u dobi od 18 godina s kroničnim bubrežnim zatajenjem drugog stupnja uz prisutnost obostranih bubrežnih cista. Međutim, promjene na bubrezima izražene su u različitoj dobi i kod osoba oba spola, primjerice u dječaka u dobi od 5 godina i 6 mjeseci u kojeg su opisani policistični, displastični bubrezi uz potpuno nefunkcionalan desni, a funkcionalan lijevi bubreg. (24) Za mikrodelecijski sindrom 17q12 uobičajena je značajna varijabilnost unutar obitelji. Navodi se slučaj obitelji u kojoj majka ne pokazuje promjene na bubrezima, u sina su prisutne multiple ciste na oba bubrega dok kćer ima isključivo poteškoće u psihomotornom razvoju, ali potpuno uredne anatomije i funkcije bubrega.(16)

#### 4.2.2 ŠEĆERNA BOLEST

Jedan od čestih nalaza ( pronađen u 6 od 57 osoba) nastao kao posljedica mikrodelecije 17q12 koja sadržava HNF1B gen jest dijabetes udružen s bubrežnim cistama u sklopu RCAD sindroma (*renal cysts and diabetes syndrome*), rijetkog autosomno dominantnog poremećaja koji obuhvaća policističnu bubrežnu bolest i MODY5, druge bubrežne anomalije te ponekad atrofiju gušterače i disfunkciju jetre. Pacijenti sa sindromom obično se prezentiraju s dijabetesom u mlađoj životnoj dobi (MODY5), njegovom brzom progresijom i vrlo ranom potrebom za inzulinskom terapijom.(28) Omura i suradnici (29) opisuju tipičan prikaz navedenog sindroma premda s negativnom obiteljskom anamnezom za šećernu bolest. Riječ je o 44-godišnjem muškarcu s nereguliranim dijabetesom, multiplim cistama oba bubrega, hipoplazijom gušterače te povišenim jetrenim enzimima. Inzulinsku terapiju prima od 25. godine života, ima urednu funkciju bubrega, ali pokazuje blage abnormalnosti elektrolita poput hipomagnezijemije i hipokalciurije. Opisana su i dva slučaja žena u dobi od 18 i 28 godina s multiplim cistama oba bubrega, kroničnim bubrežnim zatajenjem i dijabetesom. Bolesnica u dobi od 28 godina ima jetrene ciste, povišene jetrene enzime te bilijarnu cirozu, dok žena u dobi od 18 godina osim blagog strabizma ne pokazuje drugih malformacija niti oboljenja. (18) Varijabilnost je izražena i unutar obitelji što je vidljivo na slučaju oca s dijabetesom, ali bez promjena na bubrezima, s povišenim jetrenim enzimima čije je jedno dijete imalo multiple ciste na bubrezima i atrijski septalni defekt ASD, dok je drugo dijete uz ASD imalo i povišene jetrene enzime. Međutim, kako je riječ o dva djeteta u dobi mlađoj od 4 godina, moguće je da u starijoj dobi dođe do razvoja dijabetesa. Nalik tomu opisan je i slučaj djeteta u dobi od 4 godine koje je pokazivalo samo blage poteškoće u motoričkom razvoju,



dok je otac imao RCAD sindrom: povišene jetrene enzime, ciste i dijabetes. (20) Osim bubrežnih cista, u sklopu RCAD sindroma mogu biti prisutne i druge malformacije bubrega, kao što je slučaj u žene s agenezom lijevog bubrega i uretera koja je razvila dijabetes, a osim toga ima i aortopulmonalni septalni defekt te Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sindrom.(26)

#### 4.2.3 PSIHOMOTORNI RAZVOJ I PSIHIJATRIJSKI ENTITETI

Dokazana je povezanost mikrolepcijskog sindroma 17q12 s poteškoćama u psihomotornom razvoju, te razvojem psihijatrijskih oboljenja, ali kao i u prethodnim slučajevima postoje značajne razlike. Također, navedene poteškoće mogu ili ne moraju biti vezane uz strukturne promjene mozga. (18)(30) U već prethodnom prikazu slučaja žene u dobi od 38 godina s teškim bubrežnim oštećenjima, koja je bila podvrgnuta dvjema transplantacijama bubrega, nema nikakvog kognitivnog oštećenja te je osoba zaposlena kao učiteljica. (25) Nadalje, i u pojedinim drugim slučajevima unatoč prisutnosti malformacija bubrega i drugih organa nema kognitivnog oštećenja niti poteškoća u psihomotornom razvoju. Goumy i suradnici opisuju slučaj dječaka u dobi od 5 godina i 8 mjeseci kojemu je dijagnosticiran ductus arteriosus, kongenitalna dijafragmalna hernija po rođenju uz blagu dismorfiju lica s potpuno urednim psihomotornim razvojem.(16,19) Ipak, najveći broj opisanih slučajeva uključuje anomalije organa uz teškoće u razvoju. Neke od najčešćih su poteškoće u hranjenju, usporen rast, otežan govor, poteškoće u učenju, blage intelektualne teškoće i usporen motorni razvoj. (13,14,18,22,31)

S druge strane, moguća je pojava poteškoća u razvoju i rastu kao pojedinačnog entiteta uz potpuno normalnu anatomiju i funkciju ostalih organa, a navedene razlike su opet prisutne čak i unutar članova iste obitelji. Tako u slučaju roditelja s RCAD sindromom jedno dijete ima samo bubrežne ciste, dok drugo ima samo blage poteškoće u razvoju motorike, a ostali organi nisu zahvaćeni.(20) Isto tako postoje slučajevi mikrolepcije 17q12 u muškarca u dobi od 25 godina čija oba roditelja imaju intelektualne teškoće, ali samo majka ima mikrolepciju 17q12 te je u tom slučaju teško razgraničiti jesu li intelektualne teškoće posljedica delecije ili naslijeđa. (31)

Od psihijatrijskih entiteta javljaju se autizam (4 slučaja), drugi poremećaji iz autističnog spektra (3 slučaja), poremećaj pažnje (3 slučaja), Aspergerov sindrom (1 slučaj) i poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD) (1 slučaj). U djece s autizmom izraženo je zaostajanje

u razvoju, otežan socijalni kontakt, verbalni i neverbalni deficit te drugi tipični oblici ponašanja.(18,30,32) Dixit i suradnici (22) opisuju slučaj djevojčice u dobi od 12 godina s dominantnim nalazom poteškoća u govoru, dispraksije, poremećajem iz autističnog spektra te s nekoliko cista bubrega i sistoličkim šumom nad aortalnim ušćem. Drugi se psihijatrijski entiteti javljaju tek u pojedinačnim slučajevima, kao što su bipolarni poremećaj, opsesivno-kompulzivni poremećaj, shizofrenija i drugi blaži ili teži psihijatrijski entiteti.(16,20,32) Navodi se primjerice slučaj dječaka s autizmom i poteškoćama u razvoju čija je majka bolovala od bipolarnog poremećaja, ali bez autističnih obilježja. (16)

#### 4.2.4 PRISUTNOST DISMORFIJE

Iako u određenih osoba s mikrodelecijom sindromom 17q12 nisu uočene nikakve promjene vanjskog izgleda, u njih 13 od 57 su zabilježene dismorfne promjene lica koje mogu biti blage (17,22,23) ili izrazito izražene. Jones i suradnici (13) navode slučaj dječaka u dobi od 10 godina s urednim lijevim te lobuliranim desnim bubregom, poteškoćama u učenju i dismorfijom lica čija 29-godišnja majka osim pojedinačne ciste u desnom bubregu ima izraženu dismorfiju lica uključujući visoko čelo, obostranu ptozu vjeđa, spuštene kuteve usana i spljošteno lice sa zbijenim zubima. Dječakova sestra u dobi od 1 godine ima povećan ektopično smješten bubreg u zdjelici, bez poteškoća u razvoju s izraženim epikantusom i spljoštenim licem. S druge strane, opisana je i obitelj u kojoj i otac i sin imaju cistično promijenjene bubrege bez promjena vanjskog izgleda, dok su u kćeri opisane duodenalna atrezija i dismorfne promjene lica.(16) Već prethodno naveden slučaj dječaka u dobi od 5 godina i 8 mjeseci s epikantusom, mikrocefalijom, hipertelorizmom, nisko položenih uški potpuno urednog psihomotornog i neurološkog razvoja upućuje na veliku raznolikost fenotipskih karakteristika. (19) Dječak u dobi od 12 godina rođen s transpozicijom krvnih žila po rođenju i ADHD-om, kojeg prikazuju Loirat i suradnici(30), pokazuje izražen hipertelorizam, dugačak filtrum, tanju gornju usnu te klinodaktiliju. Osim različitih nespecifičnih dismorfni promjena, zapažena je i pojava habitusa specifičnih za određene druge bolesti ili sindrome, primjerice marfanoidni i kušingoidni habitus (oba u po jednog bolesnika). (24,32)

#### 4.2.5 ZAHVAĆENOST OSTALIH ORGANA

Među ostalim organima koji su zahvaćeni mikrodelecijom 17q12, jedan od najčešće zahvaćenih je srce. Opisani su slučajevi pojave različitih srčanih greški među kojima su ASD, VSD, ductus arteriosus, transpozicija krvnih žila, aortopulmonalni septalni defekt i koarktacija aorte. (18–20,24,27,30) Jedino je ASD zabilježen u 2 osobe, dok se ostale promjene javljaju u pojedinačnim slučajevima. Također, srčane se greške ne javljaju samostalno nego uvijek u kombinaciji s malformacijama bubrega ili drugih organa.

Kada je riječ o probavnom sustavu, zahvaćenost organa se najčešće očituje cistama jetre, povišenim jetrenim enzimima, bilijarnom cirozom, hipoplazijom gušterače i dr. (13,16,18,20,29) Quintero-Rivera i suradnici opisuju slučaj djevojčice u dobi od 4 godine kojoj je prenatalno opisana intestinalna opstrukcija. Po rođenju djevojčica ima multicističan i displastični lijevi bubreg, izraženu dismorfiju, duodenalnu atreziju, povišene jetrene enzime i uredan psihomotorni razvoj. (17) Opisan je i smrtni slučaj djeteta rođenog s malformacijama probavnog sustava, abdominalnom distenzijom te poteškoćama u hranjenju. (14)

Smatra se da postoji poveznica mikrodelecijskog sindroma 17q12 s razvojem kongenitalne dijafragmalne hernije (opisane u 3 slučaja), teške malformacije obilježene defektom u dijafragmi, posljedične protruzije abdominalnih organa u prsni koš, hipoplazije pluća i plućne hipertenzije. Yap i suradnici prikazuju slučaj jednojajčanih blizanaca od kojih je jedan blizanac imao uvećan cistično promijenjen desni bubreg, umanjen afunkcionalan lijevi bubreg te dijafragmalnu herniju, dok je drugi blizanac imao cistično promijenjene bubrege normalne veličine i uredne funkcije, ali nije razvio kongenitalnu dijafragmalnu herniju. (19,21)

Kada je riječ o neurološkim oboljenjima, u 2 je osobe dijagnosticirana epilepsija. Riječ je o osobama ženskog spola u dobi od 13 i 18 godina koje pored epilepsije imaju i poteškoće u učenju, ali samo bolesnica u dobi od 18 godina ima promjene na bubrezima, displaziju desnog i agenezu lijevog bubrega te je u 2 navrata, s 3 i 11 godina bila podvrgnuta transplantaciji bubrega. U nje su zabilježene i strukturne promjene mozga, a to su blaga atrofija velikog mozga i lijevog hipokampusa. (24)

#### 4.2.6 UDRUŽENOST S DRUGIM SINDROMIMA

U 7 žena s mikrodelecijom 17q12 prisutan je i Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser sindrom karakteriziran odsutnošću maternice i gornjeg dijela rodnice u žena s normalnim kariotipom.

(27) Razlikuju se dva tipa MRKH sindroma, MRKH tip I s uredno razvijenim jajnicima i jajovodima i MRKH tip II s abnormalno razvijenim jajnicima i jajovodima uz kojeg se ponekad javljaju i anomalije urinarnog trakta, lokomotornog sustava te dismorfija i poteškoće u razvoju. (26) U 3 od 7 žena MRKH sindrom prisutan je kao izolirani nalaz, dok se u preostala 4 slučaja pojavljuje u sklopu drugih anomalija ili oboljenja poput dijabetesa ili anomalija bubrega, od čega se u 2 žene javlja ageneza jednog bubrega, u 1 ageneza jednog bubrega i dijabetes dok je u 1 opisana aplazija jednog te displazija drugog bubrega. Svih 7 žena pokazuje uredan psihomotorni razvoj te nema dismorfiju lica. (25–27)

U jednog je djeteta s mikrodelecijom 17q12 opisan sindrom „trbuha poput suhe šljive“ (engl. „prune-belly“ syndrome) kojeg obilježavaju deficijencija trbušnih mišića, kriptorhizam i anomalije urinarnog trakta. Iako je sam uzrok nastanka sindroma nepoznat, veže ga se uz delecije kromosa 13,18,21 ali i mutaciju HNF1 $\beta$  gena. (33) Opisan je slučaj novorođeta muškog spola kojemu su prenatalno nađeni abnormalni bubrezi. Rođen je u 39. tjednom trudnoće s ARDS-om, blijed, hipotoničan, praznih skrotuma s dvije palpabilne mase u abdomenu te je preminuo neposredno nakon poroda. Dijete je bilo normalnog muškog kariotipa, a na obdukciji su pronađeni tanak trbušni zid, obostrani kriptorhizam, hipoplastična prostata, zadebljani mjehur, umanjeni displastično promijenjeni bubrezi s obostranim cistama, megaureteri i pulmonarna hipoplazija. (33)

Cohen i suradnici navode slučaj djevojčice s mikrodelecijom 17q12 i Williamsovim sindromom. Williamsov sindrom tipično nastaje delecijom na poziciji 7q11.23, a karakteriziraju ga dismorfija lica, abnormalnosti kardiovaskularnog sustava i intelektualne poteškoće. (34) Djevojčica je rođena u 38. tjednu vaginalnim porodom iz blizanačke trudnoće u kojoj su drugom blizancu prenatalno pronađeni obostrano policistični displastični bubrezi nakon čega su se roditelji odlučili na pobačaj jednog ploda. U djevojčice su nekoliko dana po porodu pronađeni umanjeni bubrezi uredne funkcije s dvije ciste u desnom i jednom u lijevom bubregu, VSD, blaga dismorfija lica, a u narednih nekoliko tjedana života i poteškoće u hranjenju, te zaostajanje u rastu. Uz normalan ženski kariotip, u djevojčice je pronađena delecija specifična za Williamsov sindrom, te mikrodelecija 17q12. (34)

## 5. ZAKLJUČAK

Mikrodelecijski sindrom 17q12 rijedak je sindrom nastao delecijom malenog dijela kromosoma na dugom kraku 17. kromosoma, koji pokazuje više obrazaca nasljeđivanja. Kako je pokazano u ovom radu, pokazuje velike varijacije u fenotipskim karakteristikama zahvaćenih osoba. Iako je vidljivo kako se određena tipična obilježja javljaju češće kao što su ciste bubrega, ageneza bubrega, dijabetes, poteškoće u razvoju i dismorfija, mogu se javiti različite promjene koje sežu od cista na jetri, kongenitalne dijafragmalne hernije, srčanih greški, MRKH sindroma i brojnih drugih. Istaknuta je i velika raznolikost među osobama koje nisu u rodu kao i među članovima obitelji. Jedan član obitelji tako može biti potpuno zdrav, dok drugi ima izraženu kliničku sliku. Isto tako, postoji velika varijacija u kombinaciji različitih karakteristika. Dok se kod jedne osobe mogu javiti promjene na bubrezima, dijabetes i hipoplazija gušterače, u druge osobe promjene na bubrezima mogu biti potpuno izoliran nalaz ili se javiti primjerice uz srčanu grešku i autizam. Osim samostalno, može se javiti zajedno s drugim sindromima ili biti njihovim uzrokom. A čak i ako se otkrije prisutnost mikrodelecije 17q12, simptomi se ne moraju uopće ispoljiti, ali i mogu dovesti do teške kliničke slike što upućuje na različitu ekspresiju mutacije. Iako je rijedak sindrom, u slučaju prisutnosti promjena na bubrezima, zaostajanja u rastu i razvoju, dijabetesa te raznih drugih prethodno navedenih obilježja treba pomisliti i na mikrodelecijski sindrom 17q12. Važno je stoga u praćenju i liječenju bolesnika pristupiti multidisciplinarno te uključiti više grana medicine, počevši od nefrologije, ginekologije, endokrinologije, neurologije i drugih te osigurati zahvaćenim bolesnicima adekvatnu skrb, a onima bez izražene kliničke slike omogućiti redovito praćenje s ciljem prevencije razvoja teških komplikacija, sprječavanja pojave određenih simptoma te pružanje što bolje kvalitete života.

## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem se mentorici dr.sc. Ivani Vuković Brinar na tome što mi je predložila temu, na pomoći i uvijek prijateljskom pristupu tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se roditeljima, sestrama, svom Mateju, obitelji i prijateljima na potpori i bezuvjetnoj podršci u svakom trenutku tokom ovih 6 godina studiranja.

## 7. POPIS LITERATURE

1. Mardešić D i suradnici. Pedijatrija. Zagreb: Školska knjiga; 2016. 80–97 p.
2. Pavliša M. Mrežni udžbenik iz Genetike, prof. dr. sc. Mirjana Pavlica [Internet]. [pristupljeno 28.04.2020.]. Dostupno na: <http://www.genetika.biol.pmf.unizg.hr/pogl11.html>
3. Shevel M, Srour M. Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease. 2015;
4. Petković I. Molekularna citogenetika u dijagnostici mikrodelecijskih sindroma. Paediatr Croat Suppl. 2004;48(1):143–9.
5. Rinčić M. Molekularna citogenetika nekih neurorazvojnih poremećaja. 2014.
6. Paediatrica Croatica- Ultrazvučni probir dojenčadi radi otkrivanja anomalija mokraćnog sustava. [pristupljeno 04.05.2020.]; Dostupno na: <https://www.paedcro.com/hr/286-286>
7. Nicolaou N, Renkema KY, Bongers EMHF, Giles RH, Knoers NVAM. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2015;11(12):720–31. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2015.140>
8. Rosenblum N. Overview of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) - UpToDate [Internet]. [pristupljeno 04.05.2020.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-congenital-anomalies-of-the-kidney-and-urinary-tract-cakut?search=congenital anomalies of the kidney and urinary tract&source=search\\_result&selectedTitle=1~96&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-congenital-anomalies-of-the-kidney-and-urinary-tract-cakut?search=congenital+anomalies+of+the+kidney+and+urinary+tract&source=search_result&selectedTitle=1~96&usage_type=default&display_rank=1)
9. Congenital anomalies of kidney and urinary tract - Genetics Home Reference - NIH [Internet]. [pristupljeno 04.05.2020.]. Dostupno na: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/congenital-anomalies-of-kidney-and-urinary-tract#inheritance>
10. Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
11. Sadler T. Langmannova medicinska embriologija. Zagreb: Školska knjiga;

12. Atić N, Softić I, Tvica J. Anomalije urinarnog trakta u djece. :149–63.
13. Jones GE, Mousa HA, Rowley H, Houtman P, Vasudevan PC. Should we offer prenatal testing for 17q12 microdeletion syndrome to all cases with prenatally diagnosed echogenic kidneys? Prenatal findings in two families with 17q12 microdeletion syndrome and review of the literature. *Prenat Diagn.* 2015;35(13):1336–41.
14. Wan S, Zheng Y, Dang Y, Song T, Chen B, Zhang J. Prenatal diagnosis of 17q12 microdeletion and microduplication syndrome in fetuses with congenital renal abnormalities. *Mol Cytogenet.* 2019;12(1):10–3.
15. 17q12 deletion syndrome - Genetics Home Reference - NIH [Internet]. [pristupljeno 12.05.2020.]. Dostupno na: [https://ghr.nlm.nih.gov/condition/17q12-deletion-syndrome?fbclid=IwAR0kA8TWbF4gE-icO1AvW1cI8yQ\\_bHMhV-SKhGa4NDj5hdkro4xMOTWcIZE#definition](https://ghr.nlm.nih.gov/condition/17q12-deletion-syndrome?fbclid=IwAR0kA8TWbF4gE-icO1AvW1cI8yQ_bHMhV-SKhGa4NDj5hdkro4xMOTWcIZE#definition)
16. Jing XY, Huang LY, Zhen L, Han J, Li DZ. Prenatal diagnosis of 17q12 deletion syndrome: a retrospective case series. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2019;39(3):323–7. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1519693>
17. Quintero-Rivera F, Woo JS, Bomberg EM, Wallace WD, Peredo J, Dipple KM. Duodenal atresia in 17q12 microdeletion including HNF1B: A new associated malformation in this syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(12):3076–82.
18. Vasileiou G, Hoyer J, Thiel CT, Schaefer J, Zapke M, Krumbiegel M, et al. Prenatal diagnosis of HNF1B-associated renal cysts: Is there a need to differentiate intragenic variants from 17q12 microdeletion syndrome? *Prenat Diagn.* 2019;39(12):1136–47.
19. Goumy C, Laffargue F, Eymard-Pierre E, Kemeny S, Gay-Bellile M, Gouas L, et al. Congenital diaphragmatic hernia may be associated with 17q12 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2015;167(1):250–3.
20. Gilboa Y, Perlman S, Pode-Shakked N, Pode-Shakked B, Shrim A, Azaria-Lahav E, et al. Prenatal diagnosis of 17q12 deletion syndrome: from fetal hyperechogenic kidneys to high risk for autism. *Prenat Diagn.* 2016;36(11):1027–32.



21. Yap P, McGillivray G, Norris F, Said JM, Kornman L, Stark Z. Fetal phenotype of 17q12 microdeletion syndrome: Renal echogenicity and congenital diaphragmatic hernia in 2 cases. *Prenat Diagn.* 2015;35(12):1265–7.
22. Dixit A, Patel C, Harrison R, Jarvis J, Hulton S, Smith N, et al. 17q12 microdeletion syndrome: Three patients illustrating the phenotypic spectrum. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158 A(9):2317–21.
23. Bernardini L, Gimelli S, Gervasini C, Carella M, Baban A, Frontino G, et al. Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: Two case reports. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4(1):1–6.
24. Nagamani SCS, Erez A, Shen J, Li C, Roeder E, Cox S, et al. Clinical spectrum associated with recurrent genomic rearrangements in chromosome 17q12. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2010;18(3):278–84. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2009.174>
25. Hinkes B, Hilgers KF, Bolz HJ, Goppelt-Struebe M, Amann K, Nagl S, et al. A complex microdeletion 17q12 phenotype in a patient with recurrent de novo membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2012;13(1).
26. Nik-Zainal S, Strick R, Storer M, Huang N, Rad R, Willatt L, et al. High incidence of recurrent copy number variants in patients with isolated and syndromic Müllerian aplasia. *J Med Genet.* 2011;48(3):197–204.
27. Ledig S, Schippert C, Strick R, Beckmann MW, Oppelt PG, Wieacker P. Recurrent aberrations identified by array-CGH in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1589–94. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.07.1062>
28. Orphanet: HNF1B related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease [Internet]. [pristupljeno 17.06.2020.]. Dostupno na: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=EN&Expert=93111](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=93111)
29. Omura Y, Yagi K, Honoki H, Iwata M, Enkaku A, Takikawa A, et al. Clinical manifestations of a sporadic maturity-onset diabetes of the young (MODY) 5 with a whole deletion of HNF1B based on 17q12 microdeletion. *Endocr J.* 2019;66(12):1113–6.

30. Loirat C, Bellanné-Chantelot C, Husson I, Deschênes G, Guignonis V, Chabane N. Autism in three patients with cystic or hyperechogenic kidneys and chromosome 17q12 deletion. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(10):3430–3.
31. George AM, Love DR, Hayes I, Tsang B. Recurrent transmission of a 17q12 microdeletion and a variable clinical spectrum. *Mol Syndromol*. 2012;2(2):72–5.
32. Roberts JL, Gandomi SK, Parra M, Lu I, Gau C-L, Dasouki M, et al. Clinical Report of a 17q12 Microdeletion with Additionally Unreported Clinical Features. *Case Rep Genet*. 2014;2014:1–6.
33. Kaiser-rogers KA, Ph D, Jr VJM, Torchia BS, Ph D, Horton AL, et al. Deletion of Hepatocyte Nuclear Factor-1-Beta in an Infant with Prune Belly Syndrome. 2010;1(212).
34. Cohen L, Samanich J, Pan Q, Mehta L, Marion R. 17q12 Deletion in a patient with Williams syndrome : Case report and review of the literature. 2012;2:135–41

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODACI:

Ime i prezime: Marta Čuljak

Datum rođenja: 13.8.1995.

Mjesto rođenja: Slavonski Brod

### OBRAZOVANJE:

2014.-2020. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2010.-2014. Klasična gimnazija fra Marijana Lanosovića s pravom javnosti u Slavonskom Brodu

### AKTIVNOSTI:

2014.-2020. Član pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta, Lege artis

2016.-2018. Podpredsjednica pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta, Lege artis

2018.-2020. Predsjednica pjevačkog zbora Medicinskog fakulteta, Lege artis

### PRIZNANJA:

2017. Posebna dekanova nagrada za društveno korisni doprinos Medicinskom fakultetu kao član pjevačkog zbora Lege artis

2018. Rektorova nagrada za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici za sudjelovanje u humanitarnoj akciji Medicinari velikog srca