Dystalna duplikacja długiego ramienia chromosomu X (Xq23q25) u 14-letniego pacjenta o cechach fenotypowych zespołu Prader-Willi-like

Distal Xq23q25 chromosome duplication in a 14-year-old patient with PWS – like phenotype

¹Elżbieta Kołodziej, ¹Iwona Komorowska-Kulińska, ¹Katarzyna Wójcicka, ¹Karolina Putowska-Stawiarska, ²Elżbieta Pac- Kozuchowska

¹I Oddział Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego im. Wł. Buszkowskiego w Kielcach

²Klinika Pediatrii, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Adres do korespondencji: Elżbieta Kołodziej, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Dziecięcy im. Wł. Buszkowskiego w Kielcach, ul. Langiewicza 2, 25-381 Kielce, tel.: (41) 361-55-25 wew. 326, e-mail: kolodziej@chok.kielce.pl

Słowa kluczowe: duplikacja chromosomu X, zespół Prader-Willi, małogłowie, hipotonia, niepełnosprawność intelektualna

Key words: Xq duplication, Prader-Willi syndrome, microcephaly, hypotonia, intellectual disability

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Duplikacje długiego ramienia chromosomu X (Xq) są rzadkie i najczęściej dziedziczone od heterozygotycznej, zazwyczaj fenotypowo prawidłowej matki. Powinny być uwzględnione w diagnostyce różnicowej zespołu Prader-Willi (PWS), szczególnie u chłopców. Prezentujemy przypadek 14-letniego pacjenta o cechach fenotypowych PWS z obciążonym wywiadem rodzinnym. Przeprowadzone badania genetyczne wykluczyły mikrodelecję w obrębie chromosomu 15, a potwierdziły duplikację ramienia długiego chromosomu X (q23-25). Endokrynol. Ped. 12/2013;2(43): 81-90.

Duplications of the long arm of chromosome X (Xq) are rare and most frequently are inherited from a heterozygote, usually phenotypically normal mother. They should be considered in the differential diagnosis of Prader-Willi syndrome (PWS), especially in males. The article below reports a case of 14-year-old boy with phenotypic features of PWS and positive family history. Genetic testing excluded *microdeletion* of *chromosome* 15 and confirmed duplication of the long arm of chromosome X (q23-25). *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;2(43):81-90.

Wstęp

Duplikacje długiego ramienia chromosomu X (Xq) mogą być dziedziczne (rodzinne) lub powstawać de novo. Częstość ich występowania w populacji pozostaje nieznana, jednak obserwuje się przewagę postaci rodzinnych. Kliniczne manifestacje różnią się znacznie, zależą od płci pacjenta i od genu zawartego w zduplikowanym fragmencie. U mężczyzn obejmują one m.in. niepełnosprawność intelektualną, mikrocefalię, dysmorfie twarzy, hipotonię, hipogonadyzm, zaburzenia artykulacji. Duplikacje dystalne i interstycjalne w zakresie Xq (od Xq25 do Xqter) skutkują fenotypem niemowlęcym PWS (hypotonia, problemy z żywieniem, hypoplazja gonad), natomiast duplikacje proksymalne Xq cechami PWS charakterystycznymi dla starszych dzieci i dorosłych [1,2].

Opis przypadku

Chłopiec 14-letni z ciąży czwartej, porodu czwartego, urodzony siłami natury w 36 hbd z masą ciała 2400 g, oceniony na 6/7/7 punktów w skali Apgar, obwód głowy 32cm. Z wywiadu rodzinnego: dwie siostry i matka zdrowe, ojciec zmarł w 49 roku życia w wyniku krwotoku z przewodu pokarmowego w przebiegu choroby wrzodowej dwunastnicy, dwaj starsi bracia pacjenta, urodzeni o czasie z małogłowieiem wrodzonym i hipotonią, zmarli w wieku 6 i 9 lat. W linii matki trzy zdrowe siostry i czterech braci, z których dwóch zmarło w pierwszych miesiącach życia (obie ciąży donoszone), a dwaj z cechami mózgowego porażenia dziecięcego? (jeden zmarł w 38 roku życia, a drugi 37-letni przebywa w domu pomocy społecznej) (ryc. 1). U żadnego ze zmarłych członków rodziny nie wy-

Ryc. 1. Zapis rodowodu

Fig. 1. Pedigree of the family

konywano sekcji. Między żyjącym bratem matki a opisywanym przez nas pacjentem istnieje duże fenotypowe podobieństwo.

Pacjent do 12 doby życia hospitalizowany był w oddziale noworodkowym z powodu wcześniactwa, krwawienia dokomorowego pierwszego stopnia i z podejrzeniem wady wrodzonej serca został przekazany do Oddziału Niemowlęcego Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Kielcach celem dalszej diagnostyki. Przy przyjęciu w badaniu fizykalnym stwierdzono mikrocefalię (obwód głowy 33 cm), zniekształcone kości czaszki, niezrośnięty szew strzałkowy, wędrujące jądro lewe, szmer skurczowy nad sercem (w badaniu echokardiograficznym – ubytek części mięśniowej przegrody międzykomorowej). W tym czasie wykonano kariotyp – 46Xq⁺, Y 9qh⁺, 15s⁺. W okresie noworodkowym i niemowlęcym: chłopiec z cichym, „przytłumionym” krzykiem, mało żywotny, z obniżonym napięciem mięśniowym, osłabionymi odruchami noworodkowymi (w tym także odruchem ssania), słabo przybierał na wadze (fizjologiczny spadek masy ciała wyrównał w 16 dobie życia). W związku z utrzymującymi się trudnościami w karmieniu piersią pomimo stosowania różnych technik w 3 miesiącu życia włączono mieszankę mleczną, nie uzyskując jednak zadowalających przyrostów masy ciała w kolejnych miesiącach. Obserwowano opóźnienie rozwoju psychoruchowego – zaczął siedzieć w 9 miesiącu życia, chodzić i mówić pojedyncze słowa w 3 roku życia, nie kontrolował zwieraczy. Dość nietypową cechą u chłopca była wysoka tolerancja bólu – nie bał się i nie płakał podczas okresowych iniekcji (szczepienie, pobieranie krwi do badań). Chłopiec pozostawał pod opieką Poradni Neurologicznej, Rehabilitacyjnej i Kardiologicznej (prawidłowe badanie echokardiograficzne serca w 13 miesiącu życia). W 4 roku życia był diagnozowany w Oddziale Neurologiczno-Infekcyjnym tutejszego Szpitala: w badaniu neurologicznym bez objawów ogniskowych, chłopiec chodzący niezgrabnie, na nieco poszerzonej podstawie, opóźniony psychoruchowo, z cechami nadpobudliwości. Wykonane wówczas MRI mózgu uwidocznili zaburzenia mielinizacyjne (niewielka ilość istoty białej zwłaszcza w płatach potylicznych, z obszarami podwyższonego sygnału w obrazach T2 zależnych) oraz wadę rozwojową mózgowia (nieprawidłowe: kształt i ustawienie ciała modelowatego oraz obrysy komór bocznych, zwłaszcza rogów tylnych), deformację kości czaszki (ze spłyceniem tylnego dołu czaszki,

niskim ustawieniem namiotu mózdzku) i nieprawidłowo ukształtowane oczodoły z nietypowo zlokalizowaną tkanką tłuszczową. W wykonanym ambulatoryjnie w tym samym roku radiogramie nadgarstka stwierdzono opóźniony wiek kostny odpowiadający 18 miesiącowi życia. W wieku wczesnoszkolnym dodatkowym problemem stały się zaburzenia behawioralne: nagłe zmiany nastroju, kilkunastominutowe wybuchy gniewu z czynną agresją, zachowania obsesyjno-kompulsyjne, okresowe rozdrażnienie, upór, krnąbrność, upodobanie do sprzedawania rzeczy, rozdrapywanie drobnych ran, skubanie skóry. Drgawek, nadmiernej senności, zaburzeń snu czy termoregulacji nie obserwowano. Od około 6 roku życia chłopiec miał nadmierny apetyt (także w nocy) z brakiem poczucia sytości, skutkujący poszukiwaniem jedzenia, ale bez jego gromadzenia. Narastająca otyłość spowodowała trudności z poruszaniem się w 13 roku życia. W lutym 2012 roku, po około półrocznym okresie siedząco-leżącego trybu życia, hospitalizowany był z powodu narastających, ciastowatych obrzęków kończyn dolnych pochodzenia limfatycznego (ucisk z powodu otyłości, wymuszona pozycja leżąca). Wykluczono wówczas etiologię nerkową i kardiologiczną obrzęków, pomiary ciśnienia tętniczego były w granicach normy. W wykonanych badaniach laboratoryjnych poziom TSH pozostawał w normie, lipidogram prawidłowy (trójglicerydy – 65mg%; cholesterol całkowity – 146mg%; HDL – 44,5mg%; LDL – 89mg%), poziom glukozy na czczo – 78mg%. W maju 2012 r. z powodu rany ciętej podudzia lewego przyjęty został do Oddziału Chirurgicznego w celu rewizji i opracowania chirurgicznego rany. Pomimo rozległego urazu chłopiec nie skarżył się wówczas na ból, nie płakał, był bardzo spokojny, co po raz kolejny stanowi potwierdzenie podwyższonego progu bólowego u prezentowanego pacjenta. W 14 roku życia w znieczuleniu ogólnym wykonano sanację jamy ustnej. Obecność gęstej, lepkiej śliny, okresowo zasychającej w kącikach ust, najprawdopodobniej przyczyniła się do powstania licznych próchnicznych ubytków zębów stałych. W październiku 2012 r. został ponownie przyjęty do I Oddziału Chorób Dziecięcych z objawami ostrej infekcji nosogardła z towarzyszącą gorączką. Przy przyjęciu: pacjent leżący, otyły (BMI – 39,6 kg/m², znacznie powyżej 97 centyla), niskorosły (142 cm, poniżej 3 centyla), z małogłowie (obwód głowy 52,5 cm – poniżej 3 centyla) oraz cechami dysmorfii twarzy (wąskie czoło, mały nos z wystającą nasadą i szero-

ką podstawą, wygładzona rynienka podnosowa, wąska czerwien wargowa, wysokie podniebienie, oligodontia, wysoko położone uszy, mało zrolowana zstępująca część obróbka małżowin usznych, głęboko osadzone gałki oczne, migdałowate szpary powiekowe, zez zbieżny gałki ocznej prawej, pełna okolica policzków, nadmiernie rozwinięte tkanki miękkie w okolicy podżuchwowej, płaska bruzda bródkowo-wargowa) (ryc. 2). Poza tym w badaniu fizykalnym z odchyień od normy stwierdzono upośledzoną drożność nosa, czerwone gardło, małe dłonie i stopy (ryc. 3), małe prącie, brak lewego jądra w mosznie, zmiany wyprzeniowe okolicy kroczka, rozstępy skórne na tułowiu i udach, ciastowa-

te obrzęki kończyn dolnych (ryc. 3) ze śladową ich ruchomością (odwiedzenie –przywiedzenie), kifo-skoliozę odcinka piersiowego kręgosłupa (ryc. 4), lewostronną asymetrię ułożenia, upośledzenie umysłowe w stopniu umiarkowanym, zaburzenia artykulacji, brak kontroli zwieraczy. Ze względu na fenotyp oraz wywiad sugerujący obecność u chłopca zespołu Prader-Willi (11,5 punktów wg kryteriów Holm i wsp. – tab. I) pobrano krew na badanie genetyczne. Analiza chromosomów metodą hybrydizacji in situ – techniką FISH z użyciem sondy molekularnej komplementarnej do regionu charakterystycznego dla zespołu Prader-Willi / Angelman (sonda 15q11 z kontrolą 15q22) nie wykazała delecji w tym regionie.

Ryc. 2. Cechy dysmorfii w zakresie twarzoczaszki

Fig. 2. Craniofacial dysmorphism

Ryc. 3. Ciastowate obrzęki kończyn dolnych, małe dłonie i stopy
Fig. 3. Pitting oedema of the lower extremities, small hands and feet

Analiza chromosomów z użyciem sond dla chromosomu X potwierdziła obecność pojedynczego prawidłowego sygnału od centromeru chromosomu i pojedynczego prawidłowego sygnału dla jego telomeru q. Analiza FISH wraz z analizą prążków GTG pozwala na oznaczenie u pacjenta nieprawidłowego kariotypu związanego z duplikacją długiego ramienia chromosomu w rejonie q23q25.

Uzyskano zgodę rodziców na zamieszczenie zdjęć (ryc. 2–4).

Dyskusja

Kliniczna diagnoza zespołu Prader-Willi (PWS) oparta jest na kryteriach Holm. Osiągnięcie pułapu 8 punktów u dziecka powyżej 3 roku życia klinicznie potwierdza powyższy zespół i obliguje do dalszej diagnostyki – badań genetycznych [1, 2]. Wykluczenie mikrodelecji w obrębie chromosomu 15(15q11-q13), matczynej disomii jednorodzicielskiej, mutacji w obrębie „centrum imprin-

Ryc. 4. Kifoskolioza odcinka piersiowego kręgosłupa

Fig. 4. Thoracic kyphoscoliosis

tingowego” przekazanej w chromosomie ojcowskim, zrównoważonej rearanzacji chromosomalnej w obrębie 15q11.2 –q13 to podstawowe działania w typowej postaci zespołu [3–5]. Z uwagi na cechy fenotypowe PWS u prezentowanego chłopca (11,5 pkt wg kryteriów Holm i wsp.) badaniem genetycznym wykluczono mikrodelecję w obrębie chromosomu 15. Jednak obciążony wywiad rodzinny – zgony mężczyzn w linii matki (trzech jej braci i dwóch synów), podobieństwo fizyczne omawianego pacjenta do jedyne żyjącego, upośledzonego brata matki – skłonił nas do przeanalizowania piśmiennictwa. Okazuje się, że w takiej sytuacji warto zogniskować swoje poszukiwania na dokładnym zbadaniu chromosomu X, poszu-

kując duplikacji w obrębie jego długiego ramienia [1, 2, 6–10].

Duplikacje długiego ramienia chromosomu X mogą być dziedziczne (rodzinne) lub powstawać *de novo*. Przeważnie przekazywane są one przez bezobjawowe lub skąpoobjawowe (niskorosłe) matki nosicielki, a objawiają się fenotypowo w linii męskiej [7, 8, 11]. Za brak cech fenotypowych u większości kobiet odpowiada inaktywacja zduplikowanego chromosomu X (tzw. przesunięta, nielosowa inaktywacja chromosomu X) [6–9]. Z kolei u mężczyzn z duplikacją chromosomu X objawy fenotypowe są zwykle ciężkie i zależą od genu zawartego w zduplikowanym fragmencie. Jednak wielu mężczyzn prezentuje podobny fenotyp pomimo różnego

Tabela I. Zestawienie kryteriów diagnostycznych PWS z cechami obserwowanymi u omawianego pacjenta z dystalną duplikacją długiego ramienia chromosomu X (Xq23q25)

Table I. Comparison of the PWS diagnostic criteria with the features observed in reported patient with distal duplication of the long arm of chromosome X (Xq23q25)

I.p.	Kryteria główne (1cecha = 1 punkt)	Objawy występujące u omawianego pacjenta
1	Hipotonia mięśniowa, osłabiony odruch ssania < 1rż.	+
2	Problemy z karmieniem i/lub niechęć do ssania, słaby przyrost masy ciała	+
3	Nadmierny przyrost masy ciała > 1rż. a < 6 rż., otyłość typu ośrodkowego	+
4	Hipogonadyzm – u chłopców małe prącie i/lub jądra, wnetrostwo, hipoplazja moszny; u dziewczynek hipoplazja warg sromowych mniejszych/łechtaczki; opóźnione dojrzewanie płciowe	+
5	Opóźnienie rozwoju umysłowego/problemy w uczeniu się	+
6	Hiperfagia/obsesyjne gromadzenie jedzenia	+
7	Dysmorfia twarzy (dolichocefalia, wąska twarz, mała odległość dwuczołowa, migdałowate szpary powiekowe, małe usta z wąską wargą górną, kąciaki ust skierowane w dół)	+
8	Delecja 15q11-q13 lub inne nieprawidłowości cytogenetyczne/molekularne regionu krytycznego PWS, z matczyną disomią włącznie	-
Kryteria dodatkowe (1cecha = ½ punktu)		
1	Oslabione ruchy płodu/nadmierna senność lub słaby krzyk we wczesnym niemowlęctwie	+
2	Problemy behawioralne: zmiany nastroju, wybuchy gniewu, upór i in.	+
3	Zaburzenia snu/bezdechy nocne	-
4	Niski wzrost w stosunku do wzrostu rodziców	+
5	Hipopigmentacja – jaśniejsza karnacja i kolor włosów w por. z rodziną	-
6	Małe dłonie i/lub stopy	+
7	Wąskie dłonie z prostym przebiegiem brzegu dłoniowo-łokciowego	+
8	Wady narządu wzroku (zeź, krótkowzroczność)	+
9	Gęsta ślina osadzająca się w kąciakach ust	+
10	Zaburzenia artykulacji mowy	+
11	Skubanie skóry	+
Kryteria wspomagające (bez punktów, ale większe prawdopodobieństwo PWS)		
1	Podwyższony próg odczuwania bólu	+
2	Oslabiony odruch wymiotny	-
3	Zaburzenia termoregulacji	-
4	Skolioza/pogłębiona kifoza	+
5	Wczesna adrenarche	-
6	Osteoporoza	Nie badano
7	Niezwykła zręczność w układaniu puzzli	+
8	Prawidłowe wyniki badań nerwowo-mięśniowych	Nie badano
Interpretacja: Aby postawić pewne rozpoznanie kliniczne PWS, liczba punktów powinna wynosić: Dziecko <3. rż.: 5 pkt (co najmniej 4 pkt z dużych kryteriów) Dziecko >3. rż. i dorosły: 8 pkt (5 pkt z dużych kryteriów) lub więcej pkt z całej skali		Lb.punktów= 11,5

umieszczenia duplikacji w obrębie chromosomu X [7]. Obejmują one m.in. dysmorfie twarzy, mikrocefalię, małe dłonie i stopy, hipotonię, hipogonadyzm, niskorosłość, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia artykulacji i behawioralne. Gabbett i wsp. [1] w roku 2008 dokonali analizy chorych z duplikacją w obrębie ramienia długiego chromosomu X. Stwierdzili oni, że duplikacje dystalne mogą dawać cechy typowe dla niemowląt z PWS (hipotonię, problemy z odżywianiem, hipoplazję gonad), podczas gdy duplikacje proksymalne – fenotyp widziany u dzieci starszych i dorosłych z tym zespołem (dysmorfie twarzy, małe dłonie i stopy, otyłość, zaburzenia behawioralne). Podobne obserwacje poczynił również Lammer i wsp. [6]. Do tej pory nie wykazano jednak wyraźnej korelacji fenotypowo-genotypowej u mężczyzn z duplikacją Xq [8]. U prezentowanego pacjenta widoczne są cechy fenotypowe PWS charakterystyczne zarówno dla okresu niemowlęstwa, jak i dziecka starszego, a odpowiedź na pytanie, dlaczego tak się dzieje, nie jest jasna. Być może miejsce badanej duplikacji Xq23q25 to rejon graniczny, a mutacja w jego obrębie powoduje nakładanie się powyższych fenotypów.

Ponadto na uwagę zasługuje fakt obecności dużych obrzęków kończyn dolnych u prezentowanego chłopca, najprawdopodobniej pochodzenia limfatycznego. Mogą być one wynikiem otyłości oraz braku aktywności fizycznej pacjenta. W piśmiennictwie opisywany jest podobny przypadek u 20-letniej kobiety z zespołem PWS, u której w dodatkowo wykonanej limfoscyntygrafii ujawniono całkowity brak naczyń limfatycznych w obrębie kończyny dolnej. Nie stwierdzono jednak, czy objaw ten jest incydentalny, czy koreluje z obecnością PWS. Niezależnie od przyczyny leczenie obrzęków jest objawowe [12].

Chorzy z PWS mimo dużej otyłości mają mniejsze prawdopodobieństwo rozwoju cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego w porównaniu z osobami z otyłością prostą. Jednak w obu tych grupach istnieje zwiększone ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych [13]. Badania biochemiczne w zakresie gospodarki węglowodanowej i lipidowej oraz pomiary RR u opisywanego chłopca były prawidłowe.

Izolowane duplikacje Xq są rzadkie, a dokładna częstość ich występowania w populacji pozostaje bliżej nieokreślona. W dostępnym piśmiennictwie opisanych zostało ponad 40 przypadków mężczyzn, najczęściej z duplikacją obejmującą region

Xq28 [8]. Istnieją pojedyncze doniesienia o pacjentach z duplikacją w regionie Xq24-25 [7]. Nie natrafiliśmy jednak na przypadek identycznej duplikacji jak u omawianego chłopca. Natomiast Monaghan i wsp. w roku 1998 opisali 24-letnią pacjentkę z duplikacją Xq23q25 o cechach fenotypowych i behawioralnych jak u opisanego pacjenta [2]. Jest to jedyne tego typu doniesienie w piśmiennictwie. Z kolei Lammer i wsp. w roku 2001 opisali przypadek niemowlęcia o fenotypie PWS, duplikacją długiego ramienia chromosomu X w zakresie prążków Xq27.2→qter, jednak z wywiadem rodzinnym bardzo zbliżonym do opisywanego przez nas pacjenta [6].

Leczenie w prezentowanym zespole jest tylko objawowe. Jakość życia pacjentów z duplikacją Xq jest znacznie obniżona i zazwyczaj osiągana jego długość jest krótsza niż średnia w populacji. Rokowanie jest niepomyślne – najstarszy pacjent opisywany dotychczas w literaturze miał 30 lat, kilkoro pacjentów zmarło w wyniku infekcji w okresie niemowlęcym. Wady wrodzone występujące u osób z duplikacją Xq nie przyczyniają się znacząco do śmiertelności [10].

Badanie kariotypu u naszego pacjenta sprzed 14 lat (w 2 miesiącu życia chłopca) wykazywało już obecność dodatkowego prążka w obrębie ramienia długiego chromosomu X- 46Xq⁺, Y 9qh⁺, 15s⁺. Istnienie większego odcinka heterochromatyny konstytutywnej (h⁺) w okolicy centromerowej ramienia długiego chromosomu pary 9 oraz duże satelity (s⁺) chromosomu pary 15 należą do często występujących polimorfizmów chromosomowych, niepowodujących zmian fenotypowych [14]. Na przestrzeni lat powyższy kariotyp nie był przedmiotem dokładnej analizy. W wieku 14 lat chłopiec bez ustalonego ostatecznego rozpoznania trafił z infekcją do I Oddziału Chorób Dziecięcych Wojewódzkiego Specjalistycznego Szpitala Dziecięcego w Kielcach, gdzie po przeanalizowaniu piśmiennictwa i całości dostępnej dokumentacji, wykonaniu dodatkowych badań molekularnych wysunięto powyższe rozpoznanie.

Wnioski

Nieprawidłowy rozwój dziecka z obecnymi cechami dysmorfii oraz obciążonym wywiadem rodzinnym powinien nasuwać podejrzenie wady genetycznej. Pacjenci z objawami charakterystycznymi dla PWS (szczególnie chłopcy), ale bez potwierdzenia genetycznego tego zespołu, wymagają diagno-

styki w kierunku duplikacji długiego ramienia chromosomu X. Leczenie zespołu jest objawowe, a rokowanie niepomyślne. Ze względu na wywiad rodzinny cała rodzina pacjenta wymaga nadzoru w ramach poradnictwa genetycznego.

Skróty: PWS – zespół Prader-Willi, Xq – długie ramie chromosomu X

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Gabbett M.T., Peters G.B., Carmichael J.M. et al.: Prader-Willi syndrome phenocopy due to duplication of Xq21.1-q21.31, with array CGH of the critical region. *Clin. Genet.*, 2008;73(4), 353-359.
- [2] Monaghan K.G., Van Dyke D.L., Feldman G.L.: Prader-Willi-Like syndrome in a patient with an Xq23q25 duplication. *Am. J. Med. Genet.*, 1998;16, 80(3), 227-231.
- [3] Ledbetter D.H., Riccardi V.M., Airhart S.D. et al.: Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1981;5, 304(6), 325-329.
- [4] Nicholls R.D., Knoll J.H., Butler M.G. et al.: Genetic imprinting suggested by maternal heterodisomy in nondeletion Prader-Willi syndrome. *Nature*, 1989;16, 342(6247), 281-285.
- [5] Kapczuk I., Beń-Skowronek I., Trojanowska-Szostek M. et al.: Prader-Willi Syndrome – diagnostics and treatment; *Endokrynol. Ped.*, 2012;3(40), 81-88.
- [6] Lammer E.J., Punglia D.R., Fuchs A.E. et al.: Inherited duplication of Xq27.2→qter: phenocopy of infantile Prader-Willi syndrome. *Clin. Dysmorphol.*, 2001;10(2), 141-144.
- [7] Cheng S.F., Rauen K.A., Pinkel D. et al.: Xq chromosome duplication in males: clinical, cytogenetic and array CGH characterization of a new case and review. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2005;15, 135(3), 308-313.
- [8] Ben-Abdallah-Bouhjar I., Hannachi H., Labalme A. et al.: Chromosomal microarray analysis of functional Xq27-qter disomy and deletion 3p26.3 in a boy with Prader-Willi like features and hypotonia. *Eur. J. Med. Genet.*, 2012;55(8-9), 461-465.
- [9] Tachdjian G., Aboura A., Benkhalifa M. et al.: De novo interstitial direct duplication of Xq21.1q25 associated with skewed X-inactivation pattern. *Am. J. Med. Genet. A.*, 2004;15, 131(3), 273-280.
- [10] Sanlaville D., Schluth-Bolard C., Turleau C.: Distal Xq duplication and functional Xq disomy. *Orphanet J. Rare Dis.*, 2009;20, 4-4.
- [11] Garcia-Heras J., Martin J.A., Day D.W. et al.: „De novo” duplication Xq23→Xq26 of paternal origin in a girl with a mildly affected phenotype. *Am. J. Med. Genet.*, 1997;27, 70(4), 404-408.
- [12] Heitink M.V., Sinnema M., van Steensel M.A. et al.: Lymphedema in Prader-Willi syndrome. *Int. J. Dermatol.*, 2008;47 Suppl 1, 42-44.
- [13] Ziora K., Kardas K. i wsp. Genetic disorders in children with obesity. *Endokrynologia, Otyłość, Zaburzenia Przemiany Materii* 2007; t. 3, nr 1, 19-28.
- [14] Wyandt H.E., Tonk V.S., Human Chromosome Variation: Heteromorphism and Polymorphism. Springer, New York 2011, 91-104, 123-130.