

SYNDRÓMY NALIEHAJÚCICH GÉNOV S NEUROBEHAVIORÁLNOU SYMPTOMATOLÓGIU

MUDr. Darina Ďurovčíková CSc., RNDr. Iveta Černáková, PhD., RNDr. Robert Petrovič, Mgr. Ján Futas

Katedra lekárskej genetiky SZU a CLGFN v Bratislave

CGS syndrómy (contiguous gene syndromes) – syndrómy naliehajúcich génov sú ochorenia zapríčinené spravidla submikroskopickými chromozómovými anomáliami typu delécie a duplikácie, ktoré vedú k alterácii normálnej génovej dávky. Klinicky je každý z nich charakterizovaný špecifickým fenotypom rozpoznávaným ako genetický syndróm prv, než sa zistila ich cytogenetická etiológia. V práci prezentujeme minimum klinicko-genetických poznatkov a 4 kazuistiky mikrolečných syndrómov s neurobehaviorálnym fenotypom. Potvrdili sme ich u pacientov s Praderovým – Williho syndrómom (15q11.23 pat.), Angelmanovým (15q11.23 mat.), Williamsovým (7q11.23) a Smithovým – Magenisovým (17p11.2). Vývinové a osobnostné charakteristiky zahŕňali: chýbanie sacieho reflexu od narodenia s následnou hyperfágiou, zmeny spánkového rytmu, agresivitu, sebaopoškodzovanie, rôzny stupeň mentálneho deficitu, hyperaktivitu, poruchy vývinu reči, záchvaty smiechu, a logorhoe. Majú vysokú diagnostickú hodnotu a pri ich nevysvetlenej etiológii sú indikáciou molekulovo-cytogenetického vyšetrenia.

Kľúčové slová: syndrómy naliehajúcich génov (CGS), neurobehaviorálna symptomatológia, submikroskopická delécia, genetické testy, FISH metóda.

Neurol. pro praxi, 2006; 2: 80–83

Úvodná charakteristika

CGS syndrómy (contiguous gene syndromes) – syndrómy naliehajúcich génov sú ochorenia zapríčinené spravidla submikroskopickými chromozómovými anomáliami typu delécie a duplikácie, ktoré vedú k alterácii normálnej génovej dávky. Klinicky je každý z nich charakterizovaný špecifickým fenotypom rozpoznávaným ako genetický syndróm prv, než sa zistila ich cytogenetická etiológia. Zodpovedný segment delécie, alebo duplikácie je zvyčajne malý v rozsahu <5 mb. Zahŕňa však oblasť mnohých na dávku citlivých génov s podielom na fenotype, ako aj gény s nezávislým podielom. Súborná charakteristika a jednotlivé typy sú uvedené v tabuľkách 1 a 2. **Fenotypový efekt delécie, alebo duplikácie** vychádza z dyzbalancie dávky génov nachádzajúcich sa v inkriminovanom segmente chromozómu.

Mnohé gény, ktoré nie sú imprintované sú pravdepodobne nezávislé od dávky, pretože delécia jednej kópie nemá vplyv na fenotyp.

Niektoré humánne gény na rozdiel od iných homologov vykazujú výnimočnú expresiu (**genómový imprinting**), ktorým sa vysvetľuje rozdielny fenotypový prejav v závislosti na pôvode rodičovských génov. Príkladom sú Praderov-Williho a Angelmanov syndróm (PWS/AS). Paternálna delécia (15q11.2q13) sa dokázala u PWS, identická delécia maternálneho pôvodu je pri AS. Imprinting môže byť tkanivovo špecifický ako je to v prípade veľkých génov zapríčínujúcich Angelmanov syndróm (7). Delécia chromozómových segmentov obsahujúca aktívnu alelu imprintovaného génu vedie k štruktúrálnej monozómii s funkčne nulovou alelou. Uniparentálna dizómia pre homológy obsahujúce aktívnu alelu vedú k štruktúrálnej dizómii, ale k funkčnej nulizómii. Maternálna dizómia chromozómu 15 sa dokázala u PWS a paternálna u AS.

Príčinou redukcie génovej dávky u väčšiny delécií autozómových lokusov je štruktúrna a funkčná nulizómia. Delécia génov senzitivných na dávku pri ich haploinsuficiencii vedie k polovičnému množstvu génového produktu s dopadom na fenotyp. Pri úplnom chýbaní aktívnej kópie imprintovaného génu sa génový produkt nevytvorí, čoho výsledkom je tiež abnormálny fenotyp. Delécia inaktívnej kópie imprintovaného génu neovplyvňuje fenotyp.

Na fenotype del (7) (q11.23q11.23) u Williamsovho, del (8) (q24.1q24.1) u Langer-Giedeonovho, del (17) (p13.3) u Millerovho-Diekerovho a del (22) (q11.11.2) DiGeorgovho a velokardiofaciálneho syndrómu sa podieľa haploinsuficiencia špecifických génov v kritickom intervale.

Symptomatológiu CGS môže okrem autozómov spôsobiť delécia X chromozómu u mužov, ktorá vedie k štruktúrálnej a funkčnej nulizómii. CGS asociované s deléciou Xp22.3 a Xp21 sú pre obsah génov v tejto oblasti príčinou mnohých ochorení. Niektoré z nich sa môžu manifestovať ako dobre definované monogénové jednotky ako sú: Duchenova svalová dystrofia, adrenálna hyperplázia, alebo glycerolkinázová deficiencia v asociácii s inými neobvyklými príznakmi (11, 12).

Duplikácia chromozómových segmentov zapríčiňuje zvýšenie génovej dávky a expresie. Býva príčinou Beckwithovho-Wiedemanovho syndrómu (BWS) pri paternálnej duplikácii 11p15.5, alebo paternálnej uniparentálnej dizómii 11. Duplikáciu v oblasti 17p12 zahŕňajúcu na dávku senzitivný gén PMP22 (peripheral myelin protein) má 70% prípadov Charcot-Marie-Tooth typ 1A (CMT1). Väčšina prípadov Pelizaeus-Merzbacherovej choroby (PMS) je výsledkom duplikácie na dávku senzitivného PLP génu.

Presnejšiu charakteristiku CGS oblastí poskytl molekularne technológiu. Prednostne sú to metódy PCR (polymerase chain reaction) a FISH (fluorescence in situ hybridisation), ktoré sa využívajú v diagnostike. Užitočnou stratégiou detekcie delécie X-viazaných CGS je mnohonásobná PCR analýza nulizomických mužov a FISH analýza u prenášačiek.

Laboratórna diagnostika

Presnejšiu charakteristiku CGS oblastí poskytl molekularne technológiu. Prednostne sú to metódy PCR (polymerase chain reaction) a FISH (fluorescence in situ hybridisation), ktoré sa využívajú v diagnostike. Užitočnou stratégiou detekcie delécie X-viazaných CGS je mnohonásobná PCR analýza nulizomických mužov a FISH analýza u prenášačiek.

Tabuľka 1. Charakteristika CGS syndrómov

· syndróm bol opísaný predtým ako sa poznala chromozómová etiológia
· špecifické klinické známky sa môžu vyskytovať osobitne, alebo aj ako súčasť mendelsky dedičného ochorenia
· klinická symptomatológia vychádza z prestavby kritickej oblasti lokusov pre mnohé nepríbuzné, naliehajúce gény
· anomália v kritickej chromozómovej oblasti nie je klasickými metódami vizualizovateľná
· niekedy sú detekovateľné vyšetrením dlhých chromozómov HRCT metódou (High resolution chromosome technique)
· najčastejšie je prítomná submikroskopická delécia, alebo duplikácia detekovateľná molekulárno-cytogenetickou metódou FISH (fluorescence in situ hybridisation)

Tabuľka 2. Chromozómová lokalizácia CGS, detekcia DNA prestavby a gény prispievajúce k fenotypu

Mikrodelečný Syndróm	Lokalizácia	Vizualizácia	Submikroskop. prestavba	Gén (y)
Monozómia 1p	1p23	väčšina	neznáma	mnohé
Wolfv-Hirschhornov	4p16	väčšina	zriedkavo	mnohé
Cri-du-Chat	5p15	väčšina	zriedkavo	
Williams	7q11.23	zriedkavo	90 %	ELN, LIMK1
TRPS I	8q24.1	zriedkavo	30 %	TRPS1
Langer-Giedeon	8q24.1	75 %	zriedkavo	EXT1, TRPS1
Potocki-Schaffer	11p11.2	väčšina	1 prípad	EXT2
WAGR	11p13	väčšina	neznáma	PAX6, WT1
Prader-Willi	15q12	70 %	70 %	
Angelman	15q12	70 %	70 %	UBE3A
Rubinsteinov-Taybiho	16p13.3	žiadna	10 %	CBP
Smithov-Magenisov	17p11.2	väčšina	neznáma	mnohé
HNPP	17p12	žiadna	85 %	PMP22
Millerov-Diekerov	17p13.3	50 %	90 %	LIS1
Alagille	20p11.23	raritná	6 %	JAG1
DiGeorge				
Duchenn	Xp21	žiadna	60 %	DMD
CGKD	Xp21	zriedkavo	100 %	DMD, DAX1
AHC	Xp21	žiadna	13 %	DAX1
Steroid sulfatáza	Xp22.3	žiadna	90 %	STS
Kallman	Xp22.3	žiadna	10 %	KAL1
Mikroduplikačný syndróm	Lokalizácia	Vizualizácia	Submikroskop. prestavba	Gén (y)
BWS	11p15.5	zriedkavo	neznáma	Igf2, p57
Dup17p11.2		100 %		
CMT1A	17p11.2	žiadna	98 %	PMP22
Reverzné pohlavie	Xp21	raritne	Neznáma	DAX1
PMD	Xq22	raritne	70 %	PLP

Modif. podľa (11)

Obrázok 1. Smithov-Magenisov syndróm u 18-mesačného ležiaceho chlapčeka s poraneniami na hlavičke a tvári po sebapoškodzovaní



Na detekciu delécií a chromozómových translokácií v rámci autozómových CGS je metódou voľby jednoznačne FISH, ktorú používame aj na našom pracovisku. Vykonáva sa na metafázových chromozómov

Tabuľka 3. Vývojová a behaviorálna charakteristika Smithovho-Magenisovho syndrómu

- globálna hypotonia a neprospevanie
- zaostávanie PMV od počiatku
- excitabilita, ľahké rozrušenie
- poruchy spánku, časté prebúdanie, plytký spánok
- stereotypné sacie pohyby s jazykom
- chýbanie žuvacej schopnosti (mixovaná strava)
- sebapoškodzovanie, bije si do hlavy, šúcha sa o podložku, búcha päťami
- znížený prah bolesti
- agresívne správanie smerom k iným
- v 3. rokoch chodí iba s oporou
- neverbálna komunikácia (zvuky, slabiky)
- ťažký stupeň mentálnej retardácie

a bunkových jadrách. Interfázová FISH a elektroforéza na pulznom géli sa využíva k diagnostike chromozómových duplikácií (7, 11). Metódou FISH nepotvrdená mikrodelécia predpokladá iný typ genetického defektu. Detekcia uniparentálnej dizómie, alebo mutácie imprintingového centra (pri PWS/AS) si vyžaduje ďalšie molekulové techniky. V súčasnosti na našom pracovisku používame metylsenzitívnu PCR metódu, ktorá detekuje prítomnosť rodičovskej alely a skrínuje oba syndrómy.

Neurologická a behaviorálna symptomatológia CGS

Behaviorálny fenotyp ako charakteristický model motorických, kognitívnych a sociálnych abnormalít býva vo väzbe s konkrétnymi ochoreniami. Okrem metabolických bolo rozpoznávaných viac ako 20 syndrómov u ktorých tento fenotyp dominuje. Napriek tomu, že u väčšiny je dnes známy aj molekulový defekt (génová mutácia, alebo malá chromozómová delécia), zostáva patogenetický mechanizmus nevyšetrený.

Neurobehaviorálnej symptomatológie, osobnostným profilom pacientov s mikrodelečnými syndrómami v rôznych vekových kategóriách sa venuje množstvo prác (6, 10, 12, 14). K objasneniu prispievajú pokračujúce výskumy, ktoré sa zaoberajú podrobnou analýzou génov v kritickej oblasti pre vznik konkrétneho syndrómu. Molekulové metódy analyzujú expresiu génov na úrovni rôznych tkanív, vrátane mozgu, ktoré sa korelujú s klinickými charakteristikami pacientov. Genotypovo-fenotypové korelácie sú prísľubom pre zlepšenie manažmentu straostlivosti o pacientov a rodiny. Manifestáciu príznakov u našich pacientov prezentujeme na kazuistikách.

Materiál a výsledky

Za desaťročné obdobie sme na pracovisku CLG-FNSP potvrdili mikrodelečný syndróm u viac ako 30 pacientov. Významnú neurobehaviorálnu symptomatológiu sme pozorovali, alebo anamnesticky potvrdili pri 4 typoch CGS. Išlo o Praderov-Williho (15q11.23 pat.), Angelmanov (15q11.23 pat.), Williams (7q11.23) a Smithov-Magenisov (17p11.2) syndróm, diagnostikované u 17 pacientov. Vývinové a osobnostné charakteristiky, zmeny v správaní pri rôznom stupni mentálneho deficitu zahŕňali chýbanie sacieho reflexu od narodenia s následnou hyperfágiou, agresivitou, hyperaktivitou, logorhoe, poruchy reči, správania, stereotypie, záchvaty smiechu až po sebapoškodzovanie. Uvedené symptómy boli indikáciou na použitie metód farebnej cytogenetiky. Na detekciu mikrodelécie pomocou metódy FISH sme používali prevažne jednu lokusovo špecifickú sondu a sondu identifikujúcu konkrétny chromozóm. V prípade mikrodelécie v kritickej lokuse nedochádza

po hybridizácii sondy k vytvoreniu hybridizačného signálu na jednom z páru chromozómov (3, 12).

Kazuistika 1 –

Smih-Magenis syndróm

Chlapec z 1 fyziologickej gravidity 18-ročnej matky a 21-ročného otca. Pôrod bol v termine, spontánny, s pôrodnými parametrami (3000gr/50cm, Apgar skóre 6/7/9). Od narodenia je hypotonický, rehabilitovaný, neprospeievajúci s výrazným zaostávaním psychomotoriky. Vyšetreniami sa vylúčila metabolická porucha a hypotyreóza. Podľa neurológa je pretrvávajúca globálna hypotónia, diparetický syndróm pri CT náleze periventrikulárnej atrofie a v oblasti zadnej jamy. Pri klinicko-genetickom vyšetrení v 18. mesiaci života je dieťa hypotrofičné, ležiace, veľmi dráždivé. Prítomná je diskretná kraniofaciálna dyzmorfia (plagiocefalia, menšia mozgová časť, prominujúce čelo s poraneniami aj vo vlasovej časti, plochšia stredná časť tváre, pootvorené ústa s protúziou jazyka), svetlá, tenká koža a kĺbna hyperlaxita (foto 1). Vývinová a neurobehaviorálna symptomatológia v tabuľke 3 bola smerodatná pre použitie testu na potvrdenie mikrodélcie 17p11.2.

Kazuistika 2 – Angelmanov syndróm

16-ročná pacientka bez pozitívnej pre a postnatálnej anamnézy do 1. roka. Pre zaostávanie rozvoja reči a impulzívne správanie bola po 2. roku sledovaná a liečená pedopsychiatrom. Anamnesticky sme sa od matky dozvedeli o záchvatoch smiechu, ktoré pozorovala aj počas spánku. Pri vyšetrení mala normálnu výšku a somatický vývin, ataktický postoj a chôdzu, šťastný výraz tváre, menšie neurokranium a strabizmus (foto 2). Vychodila 9. tried pomocnej školy, reč mala nezrozumiteľnú, prevládala neverbálna komunikácia. Neurobehaviorálna charakteristika významná z hľadiska klinickej diagnózy je v tabuľke 4. Molekulovo-cytogenetické vyšetrenie FISH potvrdilo monozomický stav (chýbanie vyšetrovaného lokusu D15S10), ktorý sa nachádza v PWS/AS kriticknej oblasti chromozómu 15q11.23 (obrázok 4).

Kazuistika 3 – Prader Willi syndróm

Dieťa z 2. rizikovej gravidity 17-ročnej matky, liečba Fraxiparinom, hospitalizovaná v 32. týždni pre prenatálnu rastovú retardáciu plodu. Pôrod v 40 týždňoch, Apgar skóre 3/8/10, pôrodná hmotnosť 3120gr, dĺžka 51cm. Od narodenia neprospeieva, má slabý sací reflex, globálnu hypotóniu a hypoplastický genitál. USG vyšetrenie mozgu a skriningové metabolické vyšetrenia nevykazovali patológiu. Genetické vyšetrenie sme realizovali na podnet neonatológa 6. deň života. Laboratórna diagnostika sa ukončila v neonatálnom období potvrdením mikrodélcie. Zo sociálnych dôvodov dieťa umiestnili do detského do-

movy. Podľa údajov do 1,5 roka neprospeievalo s neskorším vývinom obezity. Vývinová a behaviorálna charakteristika je v tabuľke 5.

Kazuistika 4 – Wiliamsov syndróm

Dieťa z 1. udrživanej gravidity 23-ročnej matky a 57-ročného otca. Pôrod bol spontánny, Apgar skóre 9/10/10, hmotnosť 2400gr/46cm, zhoršená popôrodná adaptácia pre adnatnu pneumóniu pri ktorej sa kardiologickým vyšetrením potvrdil defekt predsieňového septa. Od 6. mesiaca rehabilitovali Vojtovou metódou pre hypotonický syndróm. Reč sa rozvinula skôr ako začala chodiť. Podľa psychológa je v 3. roku osobnostne ešte nezrelá, ľahko nadväzuje kontakt, je pozitívne ladená s dobrými schopnosťami jemnej motoriky. Pacientka nemala hyperkalcémiu a pohotovosť ku kŕčom ako frekventný príznak vyskytujúci sa pri WS (2). Genetické vyšetrenie sa realizovalo v 5. roku života na podnet neurológa pre prejavy ľahkého diparetického syndrómu, psychomotorickú instabilitu a diskretnú somatickú stigmatizáciu. Pri klinickom vyšetrení bolo dievčatko komunikatívne, instabilné, logorhoické s typickým hy-

potonickým výrazom tváre typu elfin face (foto 3). Výraz tváre a neurobehaviorálne príznaky uvedené v tabuľke 6 boli indikáciou na detekciu mikrodélcie v oblasti 7q11.23. Použili sme sondu pre elastinový gén (ELN) a LIMK1 spolu s kontrolnou sondou D7S427 z oblasti 7q36, ktorá slúži ako vnútorná kon-

Tabuľka 5. Vývojová a behaviorálna charakteristika Praderovho-Williho syndrómu

· závažná hypotonia od narodenia
· slabý sací reflex a počiatočné neprospeevanie
· normálne neuromuskulárne nálezy
· hyperfágia a enormný prírastok na hmotnosti po 2. roku života
· znížený prah bolesti
· nerovnomerný vývin, poruchy artikulácie
· nezvyčajná zručnosť v skladačkách
· problémy s učením, mierna mentálna retardácia
· poruchy správania, tvrdohlavosť, agresivita, seba-poškodzovanie
· poruchy spánku, spánkové apnoe
· prenatálne slabšie pohyby plodu

Obrázok 3. 5-ročná pacientka s typickým výrazom tváre pre Wiliamsov syndróm



Obrázok 2. Šťastný výraz tváre u 16-ročnej pacientky s Angelmanovým sy



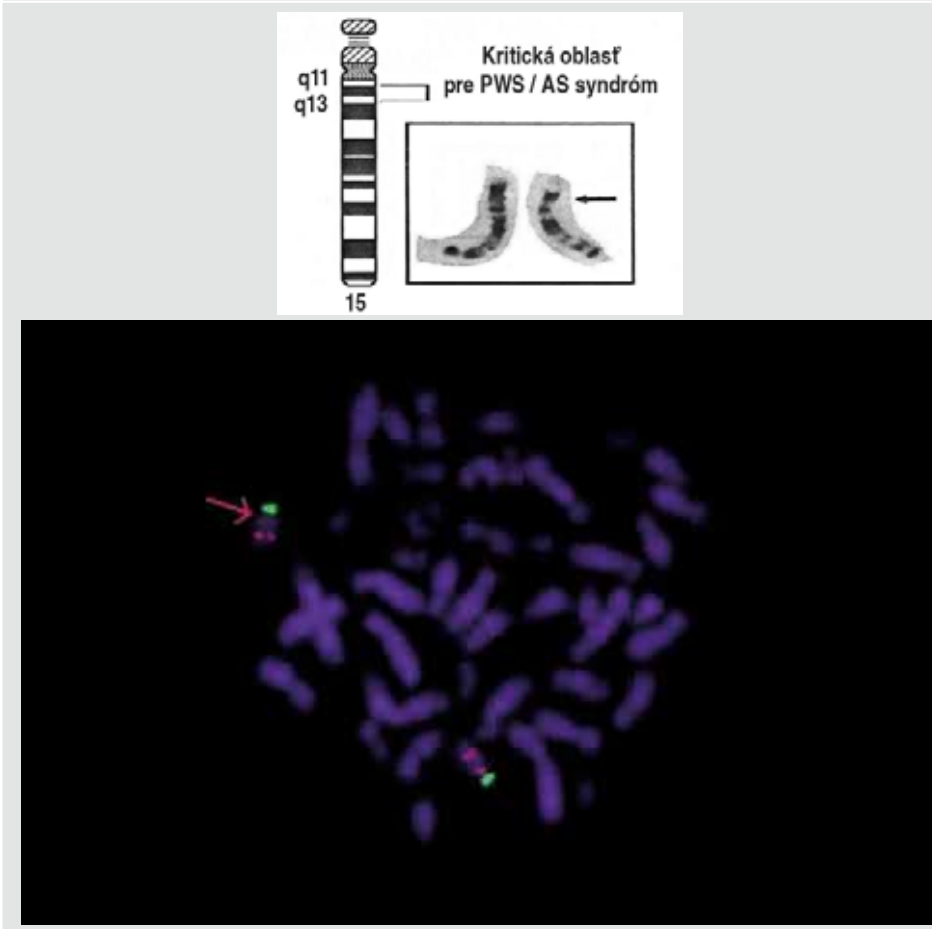
Tabuľka 4. Neurobehaviorálne príznaky Angelmanovho syndrómu

· negatívna pre a perinatálna anamnéza
· ranný PMR vývin v norme
· oneskorený vývoj reči detekovaný v 2. roku
· ataktický postoj a chôdza
· od predškolského veku impulzivita, afektívna odbrzdenosť vyžadujúca psychiatrickú liečbu
· porucha pozornosti, nezrozumiteľná reč
· dobrá nálada, šťastný výraz tváre, salvy smiechu bez zjavnej príčiny
· mentálna retardácia stredného stupňa
· výraznejšia dyzmorfia neprítomná
· mierna mentálna retardácia

Tabuľka 6. Neurobehaviorálne príznaky Wiliamsovho syndrómu

· prematurita, hypotonický syndróm
· škriatkovitá hypotonická tvár (tzv. elfin face)
· problémy s kŕmením
· nerovnomerný vývin
· hyperaktivita, iritabilita
· extrovertné správanie, dobré verbálne schopnosti, logorhoe
· emocionálna, hypersenzitivita
· manuálna zručnosť
· porucha zrakovopriestorovej orientácie
· mierna mentálna retardácia

Obrázok 4. Šipkou je označený chýbajúci hybridizačný signál potvrdzujúci mikrodélieciu v PWS/AS oblasti



banie signálu v oboch lokusoch diagnózu definitívne potvrdilo.

Diskusia a záver

Naším pozorovaním sme zistili v zhode s literatúrou, že neurobehaviorálna symptomatológia je pre diagnostiku genetického syndrómu niekedy sugestívnejšie než dyzmorfia (9, 10, 12). Nemusíme ju

preto je dôležité jej ciele anamnestické zisťovanie. K diagnóze AS u pacientky s neobjasnenou mentálnou retardáciou do 16. roka života nás priviedli údaje matky dieťaťa o záchvatoch smiechu a šťastný výraz tváre. Sebapoškodzovanie, stereotypie sú bezpochyby indikáciou na detekciu mikrodéliecie 17p11.2, ktoré sa vyskytujú s vysokou frekvenciou u pacientov so Smithovým-Magenisovým syndrómom (5, 10,

14). Niektorí autori uvádzajú podobnosť niektorých príznakov vyskytujúcich sa u dievčat s AS a SMS k Rettovmu syndrómu. Nevysvetlená hypotónia od novorodeneckého veku a chýbanie sacieho reflexu sú hlavné príznaky PWS, ktoré sa vyskytujú u takmer u 100 % pacientov (8, 10). Včasnou diagnostikou PWS chceme aj u našich pacientov komplexným manažmentom ďalšej starostlivosti predísť morbidnej obezite a jej komplikáciám (4). Problémy správania sa pozorujú až v období manifestnej obezity. Behaviorálny fenotyp PWS zahŕňa minimálne 5 príznakov, ktoré sú priradené k vedľajším diagnostickým kritériám (8). U detí v predškolskom veku to bývajú citové výbuchy, hnev, tvrdohlavosť, neústupčivosť nevynímajúc ani zriedkavejšie sebapoškodzujúce manipulácie a psychózy u starších detí a adolescentov (6).

Neurobehaviorálne charakteristiky mikrodéliečných syndrómov a ich rozpoznanie v rôznych vekových kategóriách sú okrem dyzmorfie kľúčom k správnej diagnóze. Genetické laboratórne testy diagnózu nielen definitívne potvrdia, ale aj upresnia individuálnu a familiárnu genetickú prognózu. Zvýšenie záchytu týchto vzácnych chorobných jednotiek u slovenských pacientov sa dosiahne intenzívnou spoluprácou genetika s detskými neurológmi a psychiatrami.

MUDr. Darina Ďurovčíková, CSc.

Katedra lekárskej genetiky SZU
Limbova 12, 833 03 Bratislava
e-mail: durovcikova2@post.sk

Literatúra:

1. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of the Angelman syndrome. *Eur. J. Pediatr.*, 147, 1998; 6: 508–513.
2. Bzdúch V. Hypercalcemic Phase of Williams syndrome. *J. Pediatr.*, 123; 3: 496.
3. Černáková I. Farebná cytogenetika: metódy a ich využitie v diagnostike chromozómových abérácií. *Lek. Obzor*, 2000; 12: s. 383–388.
4. Ďurovčíková D, Kršáková J, Cisárik F, Černáková I, Zmajkovičová D, Fiedlerová K, Brejová D, Košťálová L. Prader-Willi syndróm a súčasná úroveň diagnostiky v SR. *Detský lekár*, XII, 1, 2005, 23–26.
5. Ďurovčíková D, Černáková I, Lukáčová M, Brozmanová M. Smith-Magenis syndrome- early diagnosis in Slovak origin patient. *Eur. J. Human. Genet.*, Vol. 9, 2001; Suppl. 1: p. 197.
6. Glós J, Bzdúch V, Lisý L, Jariabková K. Large mirror movements of the upper extremities in Williams syndrome. *Pediatr. Neurol.*; 1993: 414.
7. Hanel ML, Wevrick R. The role of genomic imprinting in human developmental disorders: lessons from Prader-Willi syndrome. *Clin. Genet.*, 59, 2001; 3: 156–164.
8. Holm VJ, Cassidy SB, Butler MG, Hanchett JM, Greenswag LR, Whitman MY, Greenberg F. Prader – Willi syndrome: Consensus Diagnostic Criteria. *Pediatrics*, 91, 1993; 2: s. 398–402.
9. Molfetta GA, Silva JR, Pina-Neto JM. Clinical, cytogenetical, and molecular analyses of Angelman syndrome. *Genetic Counseling*, 14, 2003; 1: 45–56.
10. Smith AM, Dykens E. Behavioral phenotype of Smith-Magenis syndrome (17p11.2). *Am. J. Med. Genet.*, 1998; 81: 627–63.
11. Scriver ChR, Beaudet L, Walle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8 Ed., McGraw-Hill. 2002: 6236 s.
12. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE. Emery and Rimoin's principles and practice of Medical Genetics, 3-th Ed; 1997, s. 2927.
13. Vogels A, Fryns JP. Age at diagnosis, body mass index and physical morbidity in children and adults with PWS. *Genetic Counseling*, 15, 2004; 4: 397–405.
14. Willekens D, Van Buggenhout G, Fryns JP. Smith-Magenis syndrome: phenotype from early infancy into young adult. *Genetic Counseling*, 14, 2003; 4: 474.