

Случай делеции 8q22.2q22.3 у пациента со сбалансированной *de novo* транслокацией t(1;6)

Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Анисимова И.В., Канивец И.В., Шилова Н.В.

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, Москва, ул. Москворечье, д.1

Выяснение этиопатогенеза аномального фенотипа у пациентов со сбалансированными транслокациями является актуальным аспектом в современной клинической цитогенетике. Формирование аномалий развития может быть ассоциировано с наличием скрытого геномного дисбаланса как в точках разрывов, так и на хромосомах, не задействованных в перестройке. Целью данного исследования явилась этиологическая диагностика геномного дисбаланса у пациента со сбалансированной транслокацией и аномалиями развития. Для детекции геномного дисбаланса у пациента со сбалансированной транслокацией использовали хромосомный микроматричный анализ (ХМА) и FISH-исследование. У пациента со сбалансированной транслокацией при ХМА была выявлена делеция на хромосоме 8, не задействованной в транслокации. Таким образом, в статье представлен новый случай делеции 8q22.2q22.3 у пациента со сбалансированной транслокацией t(1;6) и аномалиями развития вследствие делеции.

Ключевые слова: скрытый геномный дисбаланс, аномальный фенотип, делеция 8q22.2q22.3, хромосомный микроматричный анализ, CNV.

Для цитирования: Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Анисимова И.В., Канивец И.В., Шилова Н.В. Случай делеции 8q22.2q22.3 у пациента со сбалансированной *de novo* транслокацией t(1;6). *Медицинская генетика* 2021; 20(4): 49-56.

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.49-56

Автор для корреспонденции: Миньженкова Марина Евгеньевна; **e-mail:** maramin@mail.ru

Финансирование. Исследование проведено в рамках темы НИР № 115013070082 «Структурная организация генома при редких хромосомных аномалиях».

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 30.04.2021

A case of deletion 8q22.2q22.3 in a child with *de novo* balanced translocation t(1;6)

Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Anisimova I.V., Kanivets I.V., Shilova N.V.

Research Centre for Medical Genetics
Moscvorechie str. 1, Moscow, 115522, Russia

Identification of the etiopathogenesis of the abnormal phenotype in patients with balanced translocations is current trend in cytogenetic laboratories. The formation of developmental anomalies can be associated with the presence of a cryptic genomic imbalance both at breakpoints and on chromosomes not involved in rearrangements. The aim of this study is diagnostics of genomic imbalance in a patient with balanced translocation and abnormal phenotype. The case was characterized by GTG-banding, chromosomal microarray analysis and FISH diagnosis. We present a new case of deletion 8q22.2-q22.3 in child with balanced translocation t(1;6) and developmental delay/congenital defects due to deletion.

Key words: cryptic genomic imbalance, abnormal phenotype, deletion 8q22.2q22.3, chromosomal microarray, CNV.

For citation: Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Anisimova I.V., Shilova N.V. A case of deletion 8q22.2q22.3 in a child with *de novo* balanced translocation t(1;6). *Meditsinskaya genetika [Medical genetics]* 2021; 20(4): 49-56. (In Rus).

DOI: 10.25557/2073-7998.2021.04.49-56

Corresponding author: Minzhenkova Marina; **e-mail:** maramin@mail.ru

Funding. The reported study was funding by research work №115013070082 "Structural organization of the genome with rare chromosomal abnormalities"

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

Accepted: 30.04.2021

До внедрения в рутинную цитогенетическую практику метода хромосомного микроматричного анализа (ХМА) невозможно было идентифицировать геномный дисбаланс в виде микроделетций/микродупликаций у пациентов с аномалиями развития

и сбалансированными хромосомными перестройками. Долгое время семьи, в которых выявляли сбалансированные транслокации *de novo* у детей с аномалиями фенотипа и нарушением психомоторного, речевого и физического развития, вынуждены были находиться в со-

стоянии неопределенности. С одной стороны, цитогенетический диагноз установлен — сбалансированная транслокация, с другой стороны, этот диагноз не отражает истинную причину формирования аномалий у ребенка. Появление ХМА решило эту проблему, позволив использовать комплексный подход для диагностики скрытого геномного дисбаланса у пациентов со сбалансированными транслокациями. Изменение числа копий дозозависимых генов вследствие делеции или дупликации различных геномных областей является важным этиопатогенетическим фактором для многих генетических заболеваний, сопровождающихся нарушением интеллектуального развития, множественными врожденными пороками, расстройствами аутистического спектра и фенотипическими аномалиями.

Используя комплексный подход, мы определили причину формирования аномального фенотипа у пациента со сбалансированной транслокацией $t(1;6)$. Клиническая картина заболевания у пробанда ассоциирована с интерстициальной делецией района $8q22.2q22.3$ длинного плеча хромосомы 8, являющейся крайне редкой хромосомной аномалией.

Методы исследования

Анализ кариотипа пациента и его родителей был выполнен на хромосомных препаратах, полученных по стандартному протоколу из культуры лимфоцитов периферической крови с применением дифференциального GTG-окрашивания метафазных хромосом. Кариотип пробанда указан в соответствии с международной цитогенетической номенклатурой ISCN, 2020. ХМА был выполнен на платформе «Affymetrix» с использованием олигонуклеотидных микроматриц высокой плотности Cytoscan 750 K (Affymetrix®, США), содержащих 750436 маркеров (550000 непалиморфных маркеров и 200436 SNP маркеров) (Applied Biosystems). Все стадии лабораторного этапа анализа выполняли в соответствии с протоколом производителя — Applied Biosystems. Анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Chromosome Analysis Suite (ChAS)(версия 2.0). Оценка патогенности обнаруженного дисбаланса проводилась с использованием баз данных OMIM, DECIPHER и DGV. Результаты молекулярно-генетического исследования материалов из используемых литературных источников указаны в соответствии с версией 2009 г. геномной базы данных UCSC.

Родители пациента подписали добровольное информированное согласие на публикацию медицин-

ской информации и фотографий в журнале «Медицинская генетика».

Результаты

Пробанд — мальчик, обследован по поводу множественных врожденных пороков развития. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии. Роды срочные самостоятельные. Отмечена внутриутробная гипоксия плода. Вес и рост при рождении 2888 г (3-4 центиль)/50 см (5 центиль), соответственно, окружность головы — 33,5 см (2 центиль). Оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. При рождении выявлены пороки развития: гипоспадия, пилоростеноз. К врачу генетику обратились в возрасте 10 месяцев с жалобами на нарушение моторного развития (плохо держит голову, не сидит, самостоятельно не берет игрушки), аномалии фенотипа: диспластичные ушные раковины, мошоночная гипоспадия, пилоростеноз прооперирован. С рождения отмечается двусторонний птоз, блефарофимоз, в связи с чем направлен на консультацию офтальмолога. Определены нистагм, блефарофимоз, склерокорнея, ангиопатия сетчатки по дистоническому типу, птоз верхнего века 3 степени. Пациенту назначено исследование кариотипа. При стандартном цитогенетическом исследовании обнаружена сбалансированная транслокация между хромосомами 1 и 6: $46,XY,t(1;6)(p31;p23)$. Кариотипы родителей нормальные. Для поиска причин формирования задержки развития и аномального фенотипа у пациента со сбалансированной транслокацией рекомендован ХМА.

Повторный прием у врача генетика в возрасте 6 лет. Отмечается микроцефалия, задержка психомоторного развития (держит голову с 9 месяцев, сидит с 1 г. 9 мес., стоит и перемещается у опоры с 4,5 лет) и речевого развития (произносит звуки, слоги, речи нет). На МРТ головного мозга определены диффузная средне выраженная корково-подкорковая атрофия больших полушарий головного мозга, вторичное расширение боковых желудочков, преимущественно справа. В возрасте 8 месяцев появились признаки эпилептиформной активности (замирания). При проведении ЭЭГ обнаружено формирование очага эпилептиформной активности в лобно-височных отделах правого и левого полушарий с доминированием справа. Фенотип пациента на момент осмотра в возрасте 6 лет: рост — 98 см (>3 центилей), вес — 16 кг (15 центилей), окружность головы — 48 см (>3 центилей). Отмечается низкий рост, микроцефалия, узкий лоб, сглаженность надбровных дуг, двусторонний птоз, длинные редкие ресницы, низко посаженные диспластичные ушные раковины, гипер-

плазия десен, обедненная дерматоглифика, гипоспадия. По ряду причин фотографии пациента на момент осмотра отсутствуют, в связи с чем родителями были представлены фото пациента в возрасте 8 лет (рис. 1).

Для идентификации геномного дисбаланса использовали ХМА, который выявил делецию участка длинного плеча хромосомы 8 с позиции 99706332 до позиции 106043733 (GRCh37/hg19), захватывающую район 8q22.2q22.3, размером 6,3 млн п.н. (рис. 2). Кариотип пробанда в результате комплексного обследования (ISCN, 2020): 46,XY,t(1;6)(p31;p23)dn.arr[GRCh37] 8q22.2q22.3(99706332_106043733)×1.

Обсуждение результатов

Представлен случай делеции 8q22.2q22.3 у пациента со сбалансированной транслокацией t(1;6). Из-

начально при стандартном цитогенетическом исследовании у пациента с аномалиями развития была выявлена сбалансированная транслокация *de novo*, что не объясняло наличие клинических проявлений хромосомного заболевания. Одним из распространенных объяснений фенотипических изменений при сбалансированном состоянии кариотипа является «скрытый» геномный дисбаланс и более сложные комплексные перестройки хромосом. Многочисленные исследования с использованием ХМА и FISH позволили установить, что более чем в 40% случаев носительства сбалансированных перестроек причиной аномалий развития являлось наличие микроделений/микроудупликаций, ассоциированных с точками разрывов при перестройках, а в 20% случаев наблюдались микроделений/микроудупликации на хромосомах, не задействованных в абберациях [1–4]. В нашем случае у па-

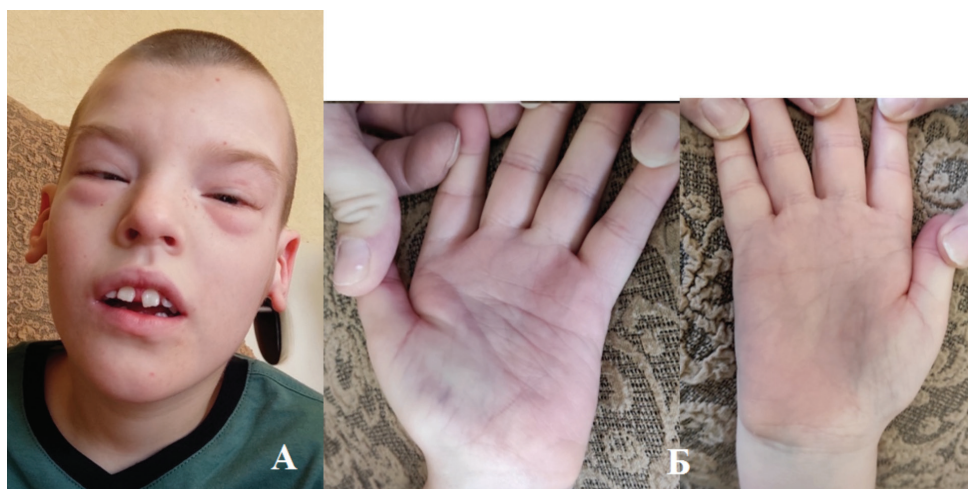


Рис. 1. Фото пациента в возрасте 8 лет. **1А** – отмечаются дизморфичные черты: микроцефалия, узкий лоб, двусторонний птоз, короткий филтрит, крупные выступающие резцы, диастема, приоткрытый рот, низко посаженные диспластичные ушные раковины. **1Б** – отмечается обедненная дерматоглифика ладоней, поперечная ладонная складка, более выраженная справа.

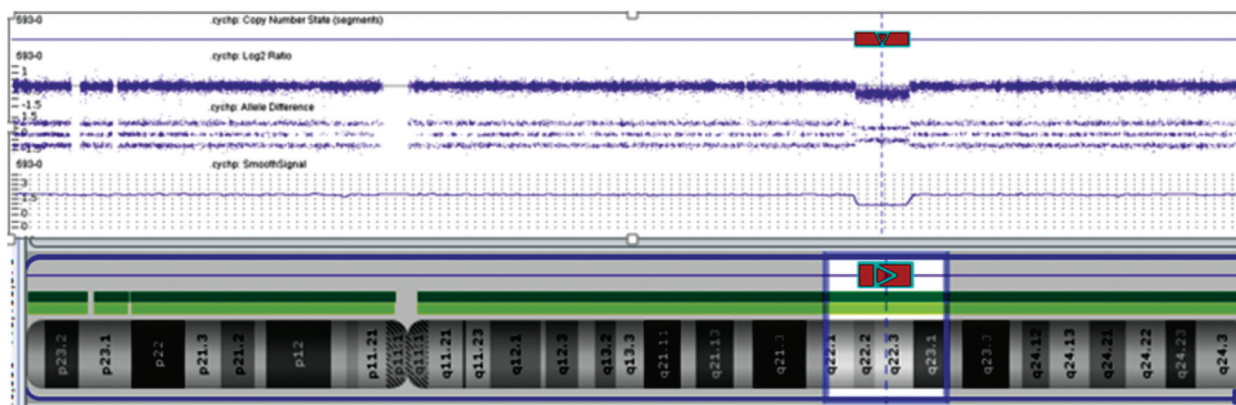


Рис. 2. Графическое изображение фрагмента ХМА хромосомы 8.

Интерстициальные делеции района 8q22.2q22.3 являются крайне редкими. К настоящему времени имеется описание 8 пациентов с делецией 8q22.2q22.3 [5-8]. У всех пациентов с делецией 8q22.2q22.3 отмечаются характерные фенотипические признаки в виде задержки психоречевого развития от средней до тяжелой степени, судорог, постнатальной задержки роста и типичных лицевых дизморфий: микроцефалии, аномалий строения глаз, рта, ушных раковин. При поиске тематических источников кроме полноценных статей обнаружены также тезисные сообщения в сборниках, по материалам международных конференций, с описанием пяти случаев делеций этого района [9-13]. Еще одна статья включала информацию об единичной делеции 8q22, выявленной в группе пациентов с эпилепсией [14]. Кроме того, опубликована работа по пренатальной диагностике случая делеции 8q22.2q22.3, ассоциированной с расщелинами губы и неба и внутриутробной задержкой развития плода, определенными при ультразвуковой диагностике [15]. При анализе информационных материалов, содержащихся в базе клинических данных DECIPHER (<https://decipher>.

Однако, при подробном анализе треков, отражающих координаты делеций, мы предположили, что пациенты 1 и 5 из статьи Kuechler с соавт. аннотируются в базе данных DECIPHER под идентификационными номерами #262770 и #248470, соответственно. Кроме того, клинического описания случаев #262770, #248470, #274729 в DECIPHER не представлено. Учитывая тот факт, что не во всех тезисных сообщениях были указаны геномные координаты делеции и определены гены, входящие в область делеции, мы суммировали клинические данные лишь по случаям, представленным в статьях и аннотациях из базы данных DECIPHER, за исключением 3 ранее обозначенных случаев (#262770, #248470, #274729) (таблица).

У всех представленных для анализа пациентов наблюдалась типичная клиническая картина, характеризующая делецию 8q22.2q22.3. Так же, как и у нашего пациента, были выявлены следующие признаки: умственная отсталость (85,7%), лицевые аномалии, включающие микроцефалию, аномалии глаз, бровей, ушей обнаружены в 78,6% случаев. У большинства пациентов наблюдались судороги (64,3%) и задержка речевого развития (64,3%). В половине всех случаев у пациентов отмечены задержка моторного развития, врожденные аномалии конечностей, а также пороки развития сердечно-сосудистой и мочеполовой систем.



Таблица 1

Клиническая и молекулярно-генетическая характеристика случаев делеции 8q22.2q22.3

Публикация	Пациенты, возраст	Геномные координаты дисбаланса* [GRCh37]	Размер CNV (млн п.н.)	УО	ЗМР	ЗРР	Судороги	Лицевые дизморфии	Аномалии конечностей	Сопутствующие ВПР
Kuechler с соавт., 2011	№1 бл.	8:99826176-105082208	5,26	Тяжелая степень	+	Речь отсутствует	+	Микроцефалия, блефарофимоз, эпикант, телекант, широкие редкие брови, ушные раковины маленького размера	Н. о.	-
Kuechler с соавт., 2011	№2 3г.6м.	8:100619539-106720085	6,10	Средняя степень	-	Н. о.	-	Микроцефалия, блефарофимоз, эпикант, телекант, редкие брови, диспластичные ушные раковины	Короткие большие пальцы рук и ног	Большая грыжа пищеводного отверстия, пилоростеноз, гипоплазия
Kuechler с соавт., 2011	№3 8л.6.	8:99224620-104487079	5,26	Тяжелая степень	++	Речь отсутствует	+	Микроцефалия, блефарофимоз, эпикант, птоз, редкие брови, диспластичные ушные раковины	Короткие руки с близко установленными большими пальцами, двухсторонняя легкая синдактилия	Н. о.
Kuechler с соавт., 2011	№4 8 л.	8:99956048-106400171	6,44	Тяжелая степень	++	Речь отсутствует	+	Микроцефалия, блефарофимоз, эпикант, птоз, телекант, густые брови, легкий синюфриз, низко посаженные диспластичные ушные раковины	Поперечная ладонная складка, двухсторонняя клинодактилия 2 и 5 пальцев кисти	Диафрагмальная грыжа
Kuechler с соавт., 2011	№5 20л.	8:101947980-103870397	1,92	Средняя степень	+	Первые слова в 18-20 мес.	+	Микроцефалия, легкий синюфриз, ушные раковины маленького размера	Маленькие руки с нусообразными пальцами, синдактилия 2-3 пальцев ног	-
Kuroda с соавт., 2014	№6 8 лет	8:103066066-104430435	1,36	Средне-тяжелая степень	+	Первые слова в 46 мес.	++	Микроцефалия, телекант, широкие редкие брови	Н. о.	-
Sinajon с соавт., 2015	№7 40 лет	8:100142380-103492901	3,35	Средняя степень	-	Н. о.	+	Блефарофимоз, эпикант, птоз, редкие брови	Н. о.	-
Rinc'on с соавт., 2019	№8	8:99440630-104678178	5,23	Средняя степень	+	Первые слова в 24 мес.	++	Микроцефалия, блефарофимоз, эпикант, птоз, телекант, редкие брови, низко посаженные ушные раковины	Короткие руки и ноги, Короткие большие пальцы рук, двухсторонняя клинодактилия 5 пальцев кисти	ВПР ССС

Окончание табл. 1 см на стр. 54.

Окончание табл. 1 со стр. 53.

Публикация	Пациенты, возраст	Геномные координаты дисбаланса* [GRCh37]	Размер CNV (млн п.н.)	УО	ЗМР	ЗРР	Судороги	Лицевые дизморфии	Аномалии конечностей	Сопутствующие ВПР
Данное исследование, 2021	№9	8:99706332-106043733	6,30	Тяжелая степень	++	Речь отсутствует	+	Микроцефалия, блефарофимоз эпикант, штоз, широкие брови, низко посаженные диспластичные ушные раковины	Поперечная ладонная складка, обедненная дерматоглифика	Пилоростеноз, гипоспадия
DECIPHER # 339422	№10	8:99938470-104936546	5,00	+	Н. о.	+	Н. о.	Н. о.	Аномалии тазобедренного сустава, лучевой синостоз	ВПР ССС
DECIPHER # 4670	№11	8:99956048-106400171	6,44	+	Н. о.	+	Н. о.	Микроцефалия, синопфиз, широкие брови	Н. о.	Н. о.
DECIPHER # 2846	№12	8:101209915-104530991	3,32	Н.о.	Н. о.	Н. о.	+	Н. о.	Н. о.	Н. о.
DECIPHER # 820	№13	8:101209915-106131366	4,92	+	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Микроцефалия	Н. о.	Крипторхизм, гипоспадия, диафрагмальная грыжа, пилоростеноз, открытый артериальный проток
DECIPHER # 288167	№14	8:104354056-107504649	3,15	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Н.о.	Крипторхизм, микропенис
Частота отмеченного признака				85,7%	50%	64,3%	64,3%	78,6%	50%	50%

Примечание: * Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов 1-5 и 8 в оригинальных статьях представлены в соответствии с версией 2006 г. геномной базы данных UCSC hg18 и переведены нами в соответствии с версией 2009 г. (GRCh37/hg19), пациентов 6, 7, 9 в соответствии с версией 2009 г. (GRCh37/hg19). УО – умственная отсталость, ЗМР – задержка моторного развития, ЗРР – задержка речевого развития, ВПР – врожденные пороки развития, ВПР ССС – врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы.

«+» – характерные признаки присутствуют и сильно выражены; «-» – характерные признаки отсутствуют; «Н.о.» – не отмечено.

Все случаи, представленные в публикациях, были диагностированы с использованием ХМА с микроматрицами различной плотности маркеров. Примечательно, что размер делеции варьировал от 1,36 до 6,44 млн п.н. с общим перекрывающимся регионом размером 1,92 млн п.н. Исключением стали случаи с минимальной делецией размером 1,36 млн п.н. [6] и случаи #274729 и 288167, зарегистрированные в базе данных DECIPHER, лишь частично перекрывающиеся в регионе 8q22.3. Минимальное количество генов, входящих в состав делеции 8q22.2q22.3 всех ранее описанных и представленного в настоящей работе случаев, составляет 25 единиц, 6 из которых являются RefSeq аннотированными генами: *NCALD* (OMIM 606722), *VPS13B* (OMIM 607817), *SPAG1* (OMIM 603395), *GRHL2* (OMIM 608576), *RRM2B* (OMIM 608413), *UBR5* (OMIM 608413). В нашем случае делетированный район содержал 83 гена, 29 из которых зарегистрированы в OMIM, 11 среди них являлись морбидными: *CTHRC1* (610635), *DPYS* (613326), *FZD6* (603409), *GRHL2* (OMIM 608576), *RRM2B* (OMIM 608413), *NCALD* (OMIM 606722), *VPS13B* (OMIM 607817), *SPAG1* (OMIM 603395), *SLC25A32* (610815), *ZFPM2* (603693), *RIMS2* (606630). Многие из этих генов могли оказать влияние на формирование аномального фенотипа и нарушение психоречевого развития у пробанда.

В область делеции у представленного пациента попадает ген *VPS13B* (OMIM 607817), который является ключевым в регуляции везикулярного транспорта и гликозилировании. Мутации в гене приводят к редкому аутосомно-рецессивному заболеванию – синдрому Коэна, характеризующемуся поражением нервной и кроветворной систем, органов зрения, ожирением и деформацией костей [16]. Несмотря на клиническую гетерогенность проявлений при этом синдроме, у нашего пациента не отмечено характерных фенотипических признаков: ожирения, хориоретинальной дистрофии, близорукости, нейтропении. Отмечено, что неврологические нарушения в виде судорог и задержки психоречевого развития могут возникать у пациентов с делециями 8q22. Наименьшая область перекрытия включает два гена-кандидата, ассоциированных с появлением эпилепсии: *NCALD* (OMIM 606722) и *RRM2B* (OMIM 604712), которые связаны с развитием структур коры головного мозга [17]. Кроме того, мутации в гене *RRM2B* ассоциированы с аутосомно-доминантной прогрессирующей наружной офтальмоплегией [18]. Еще одним геном-кандидатом является ген *UBR5* (OMIM 608413), вследствие гаплонедостаточности которого, возможно формирование аномального фенотипа, включая блефарофимоз, птоз и нарушение речевого развития [11]. Стоит также отметить, что в область делеции по данным баз DECIPHER

и Ensembl включены некодирующие транскрипты гена *ZFPM2* (603693), однако в некоторых работах было показано, что некодирующая ДНК участвует в эпигенетических процессах и в комплексе сложных взаимосвязанных генетических взаимодействий [19]. Наличие гипоспадии и пилоростеноза можно объяснить частичным вовлечением в делецию гена *ZFPM2* (603693), картированного в районе 8q22.3q23.1, мутации в котором обычно ассоциированы с диафрагмальной грыжей.

Несмотря на типичные изменения в фенотипе, ассоциированные с делецией 8q22.2q22.3, заболевание еще не зарегистрировано в каталоге OMIM как синдромальная форма. Несомненно, аккумуляция подобных случаев в скором времени приведет к появлению нового микроделеционного синдрома del 8q22.2q22.3. Возможно для этого необходимо конкретно обозначить гены, ответственные за проявление того или иного признака и провести анализ гено-фенотипической корреляции на более обширной выборке пациентов.

Благодарность. Авторы выражают глубокую благодарность доктору И.В. Лурье, Maryland, USA, за неоценимую помощь в подготовке статьи.

Литература

1. De Gregori M, Ciccone R, Magini P, et al. Cryptic deletions are a common finding in “balanced” reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. *J Med Genet.* 2007;44:750–762.
2. Higgins A.W. et al. Characterization of apparently balanced chromosomal rearrangements from the Developmental Genome Anatomy Project. *Am J Hum Genet.* 2008;82:712–722.
3. Schluth-Bolard C, Delobel B, Damien S et al. Cryptic genomic imbalances in de novo and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements: Array CGH study of 47 unrelated. *Eur J Med Genet.* 2009;52:291–296.
4. Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Гусева Д.М. и др. Характеристика геномного дисбаланса у пациентов со сбалансированными хромосомными перестройками и аномалиями развития. *Медицинская генетика.* 2020; 19(9):18–24.
5. Kuechler A., et al. Five patients with novel overlapping interstitial deletion in 8q22.2–q22.3. *Am. J. Med. Genet.* 2011; Part A 155:1857–1864.
6. Kuroda Y., et al. Refinement of the deletion in 8q22.2–q22.3: the minimum deletion size at 8q22.3 related to intellectual disability and epilepsy. *Am. J. Med. Genet.* 2014;Part A: 9999, 1–5.
7. Sinajon P., Gofine T., Ingram J., So J. Microdeletion 8q22.2–q22.3 in a 40-year-old male. *Eu J Med Genet.* 2015;58(11):569–572.
8. Rincon A., Paez-Rojas P. and Suárez-Obando F. 8q22.2q22.3 Microdeletion Syndrome Associated with Hearing Loss and Intractable Epilepsy. *Case Reports in Genetics.* 2019;1–6.
9. Marcinkute R., Brazdziunaite D., Burokiene N. et al. A de novo 8q22.2q22.3 interstitial microdeletion in a girl with developmental delay and congenital defects. *Eu J Med Genet.* 2015;58(11): E-P11.08:977.
10. Busche A., Tuttelmann F., et al. Clinical and molecular characterization of a novel patient with a 8q22.2q22.3 microdeletion. *German society of human genetics 2017 meeting.* 2017; P-CytoG-127:125.

11. Venegas-Vega C., Guardado M., Juarez E. et al. Clinical and molecular delineation of the emerging 8q22.3 microdeletion syndrome. *Eu J Med Genet.* 2014;22(1): P08.07-S:149.
12. Paez P., Perdomo S., Rojas X. A first reported case of a microdeletion in 8q22.2q23 in Colombia. Phenotypic and genotyping correlation. *Clinical genetics and dysmorphology.* 2012;3115W.
13. Swisshelm K., Toomey S., LeRoux J. et al. Co-existence of a complex, three-way translocation with a 4.6 Mb deletion in 8q22.3-8q23.1. American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting. 2016;867F:338.
14. Vlaskamp D.R.M., Callenbach P.M.C., Rump P. et al. Copy number variation in a hospital-based cohort of children with epilepsy. *Epilepsia Open.* 2017;2(2):244–254.
15. Chen C.-P., Chang T.-Y., Hung F.-Y. et al. Prenatal diagnosis of an 8q22.2-q23.3 deletion associated with bilateral cleft lip and palate and intrauterine growth restriction on fetal ultrasound. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2017;56:843–846.
16. Douzgou S., Petersen M. B. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clinical Genetics.* 2011;79(6):501–506.
17. Wang W, Zhou Z, Zhao W, Huang Y, Tang R, Ying K, Xie Y, Mao Y. Molecular cloning, mapping and characterization of the human neurocalcin delta gene (NCALD). *Biochim Biophys Acta.* 2001;1518: 162–167.
18. Tynismaa H., Ylikallio E., Patel M. et al. A heterozygous truncating mutation in RRM2B causes autosomal-dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple mtDNA deletions. *Am. J. Hum. Genet.* 2009;85(2):290–295.
19. Kellis M. et al. Defining functional DNA elements in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences: journal.* 2014;111(17):6131–6138.
5. Kuechler A., et al. Five patients with novel overlapping interstitial deletion in 8q22.2-q22.3. *Am. J. Med. Genet.* 2011; Part A 155:1857–1864.
6. Kuroda Y., et al. Refinement of the deletion in 8q22.2-q22.3: the minimum deletion size at 8q22.3 related to intellectual disability and epilepsy. *Am. J. Med. Genet.* 2014;Part A: 9999, 1–5.
7. Sinajon P., Gofine T., Ingram J., So J. Microdeletion 8q22.2-q22.3 in a 40-year-old male. *Eu J Med Genet.* 2015;58(11):569–572.
8. Rincon A., Paez-Rojas P. and Suárez-Obando F. 8q22.2q22.3 Microdeletion Syndrome Associated with Hearing Loss and Intractable Epilepsy. *Case Reports in Genetics.* 2019;1–6.
9. Marcinkute R., Brazdziunaite D., Burokiene N. et al. A *de novo* 8q22.2q22.3 interstitial microdeletion in a girl with developmental delay and congenital defects. *Eu J Med Genet.* 2015;58(11): E-P11.08:977.
10. Busche A., Tuttelmann F., et al. Clinical and molecular characterization of a novel patient with a 8q22.2q22.3 microdeletion. *German society of human genetics 2017 meeting.* 2017; P-CytoG-127:125.
11. Venegas-Vega C., Guardado M., Juarez E. et al. Clinical and molecular delineation of the emerging 8q22.3 microdeletion syndrome. *Eu J Med Genet.* 2014;22(1): P08.07-S:149.
12. Paez P., Perdomo S., Rojas X. A first reported case of a microdeletion in 8q22.2q23 in Colombia. Phenotypic and genotyping correlation. *Clinical genetics and dysmorphology.* 2012;3115W.
13. Swisshelm K., Toomey S., LeRoux J. et al. Co-existence of a complex, three-way translocation with a 4.6 Mb deletion in 8q22.3-8q23.1. American Society of Human Genetics 2016 Annual Meeting. 2016;867F:338.
14. Vlaskamp D.R.M., Callenbach P.M.C., Rump P. et al. Copy number variation in a hospital-based cohort of children with epilepsy. *Epilepsia Open.* 2017;2(2):244–254.
15. Chen C.-P., Chang T.-Y., Hung F.-Y. et al. Prenatal diagnosis of an 8q22.2-q23.3 deletion associated with bilateral cleft lip and palate and intrauterine growth restriction on fetal ultrasound. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2017;56:843–846.
16. Douzgou S., Petersen M. B. Clinical variability of genetic isolates of Cohen syndrome. *Clinical Genetics.* 2011;79(6):501–506.
17. Wang W, Zhou Z, Zhao W, Huang Y, Tang R, Ying K, Xie Y, Mao Y. Molecular cloning, mapping and characterization of the human neurocalcin delta gene (NCALD). *Biochim Biophys Acta.* 2001;1518: 162–167.
18. Tynismaa H., Ylikallio E., Patel M. et al. A heterozygous truncating mutation in RRM2B causes autosomal-dominant progressive external ophthalmoplegia with multiple mtDNA deletions. *Am. J. Hum. Genet.* 2009;85(2):290–295.
19. Kellis M. et al. Defining functional DNA elements in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences: journal.* 2014;111(17):6131–6138.

References

1. De Gregori M, Ciccone R, Magini P, et al. Cryptic deletions are a common finding in “balanced” reciprocal and complex chromosome rearrangements: a study of 59 patients. *J Med Genet.* 2007;44:750–762.
2. Higgins A.W. et al. Characterization of apparently balanced chromosomal rearrangements from the Developmental Genome Anatomy Project. *Am J Hum Genet.* 2008;82:712–722.
3. Schluth-Bolard C, Delobel B, Damien S et al. Cryptic genomic imbalances in *de novo* and inherited apparently balanced chromosomal rearrangements: Array CGH study of 47 unrelated. *Eur J Med Genet.* 2009;52:291–296.
4. Minzhenkova M.E., Markova Z.G., Guseva D.M., Markova T.V., Demina N.A., Semenova N.A., Bessonova L.A., Vasilyeva T.A., Dadali E.L., Shilova N.V. Harakteristika genomnogo disbalansa u pazientov so sbalansirovannyimi hromosomnymi perestrojkami I anomalijami fenotipa [Characterization of genomic imbalance in patients with balanced chromosomal rearrangements and abnormal