

# 부계 완간역위에서 유래한 11pter 중복과 11qter 결실로 발생한 Beckwith-Wiedemann 증후군과 Jacobsen 증후군 1예

## Beckwith-Wiedemann Syndrome and Jacobsen Syndrome Caused by 11pter Duplication and 11qter Deletion Inherited from Paternal Pericentric Inversion

최원규<sup>1</sup> · 임성은<sup>2</sup> · 김구환<sup>2</sup> · 이범희<sup>2,3</sup> · 설창안<sup>1,2</sup> · 서울주<sup>1,2</sup>

Won-Kyu Choi, M.D.<sup>1</sup>, Sung-Eun Lim, B.S.<sup>2</sup>, Gu-Hwan Kim, Ph.D.<sup>2</sup>, Beom-Hee Lee, M.D.<sup>2,3</sup>, Chang-An Seol, M.D.<sup>1,2</sup>, Eul-Ju Seo, M.D.<sup>1,2</sup>

울산의대 서울아산병원 진단검사의학과<sup>1</sup>, 서울아산병원 의학유전학센터<sup>2</sup>, 울산의대 서울아산병원 소아청소년과<sup>3</sup>

Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul; Medical Genetics Center<sup>2</sup>, Asan Medical Center, Seoul; Department of Pediatrics<sup>3</sup>, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center Children's Hospital, Seoul, Korea

We report a case of Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) and Jacobsen syndrome (JBS) due to 11pter trisomy and 11qter monosomy caused by paternal inv(11)(p15.1q24.2). The patient was born premature and had a variety of clinical features including characteristic facial dysmorphism, cardiac abnormalities, and thrombocytopenia. The karyotype was described as 46,XX,rec(11)dup(11p)inv(11)(p15.1q24.2)pat and methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification analysis showed duplication of the 11p15.5 region and hypermethylation of imprinting center 1. Chromosomal microarray analysis demonstrated 23.8 Mb duplication on 11pter-p14.3 and 13.8 Mb deletion on 11q23.3-qter. These results were consistent with BWS and JBS, respectively. Because uniparental disomy inherited from paternal pericentric inversion results in simultaneous 11p15.5 duplication and 11q23.3 deletion, appropriate genetic tests are necessary for accurate genetic diagnosis of patients.

**Key Words:** Beckwith-Wiedemann syndrome, Jacobsen syndrome, Pericentric inversion, 11pter duplication, 11qter deletion, Chromosomal microarray

## 서론

완간역위(pericentric inversion)는 양 절단점 사이에 염색체 중심절을 포함한 절단부가 회전하여 장완과 단완의 일부가 재배열된

염색체의 구조적 이상이다. 대부분의 완간역위는 균형재배열로 보인자의 표현형이 정상이다. 하지만, 생식세포의 감수분열 과정에서 역위 고리(inversion loop)를 형성해 염색체의 결실 혹은 중복을 보이는 불균형재배열 재조합염색체가 형성될 수 있다. 완간역위를 가지고 있는 여성의 경우 불균형재배열 재조합염색체로 인해 비정상 표현형을 지닌 신생아가 출생할 위험도가 7%이고, 남성의 경우 5%의 위험도를 지니고 있다[1].

Beckwith-Wiedemann 증후군(BWS, OMIM #130650)은 가장 흔하게 발생하는 과성장 증후군(overgrowth syndrome)이고 배양성종양(embryonal tumor)의 높은 발생 가능성을 특징으로 한다. BWS는 11p15.5 부위에 위치한 *IGF2*와 *CDKN1C*와 같은 각인된 성장 조절 유전자(imprinted growth regulatory genes)의 발현 양상의 변화 때문에 발생한다. 이러한 변화의 원인과 빈도는 각각 imprinting center 2 (IC2)의 메틸화 소실이 50%, 부계의 uniparental disomy (UPD)가 20%, imprinting center 1 (IC1)의 과메틸화가 5%,

**Corresponding author:** Eul-Ju Seo, M.D., Ph.D.

 <https://orcid.org/0000-0002-8247-3746>

Department of Laboratory Medicine, Asan Medical Center and University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea  
Tel: +82-2-3010-4507, Fax: +82-2-478-0884, E-mail: ejseo@amc.seoul.kr

Received: September 20, 2019

Revision received: November 7, 2019

Accepted: November 7, 2019

This article is available from <https://www.labmedonline.org>

© 2020, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*CDKN1C*의 병원성 변이가 5%이다[2-4]. Jacobsen 증후군(JBS, OMIM #147791)은 11qter의 결실 때문에 발생하는 인접 유전자 증후군(contiguous gene syndrome)으로 특징적인 이형 양상(dysmorphic features), 저성장, 발달장애, 혈소판 감소증과 심장, 신장, 위장관 등의 기형(malformation)과 같은 다양한 임상양상을 보인다. 결단점은 주로 11q23.3에서 생겨 결실이 말단부까지 이어지는데 결실의 크기는 7 Mb에서 20 Mb로 다양하고 결실의 크기가 클수록 질병의 임상 양상도 심해진다[5, 6]. 저자들은 아버지의 inv(11)(p15.1q24.2)로 기인한 11pter 삼염색체(trisomy)와 11qter 단일염색체(monosomy)로 인해 Beckwith-Wiedemann 증후군과 Jacobsen 증후군이 진단된 환자를 보고하고자 한다.

## 증 례

환자는 재태연령 35주 2일에 양수과다증으로 제왕절개술로 태어난 여아로 출생 직후 몸무게 2,940 g (90th percentile), 신장 48 cm (50th percentile), 두위 34 cm (90th percentile)이었다. 환아는 산전 초음파상 이중출구우심실(double outlet right ventricle, DORV), 심실중격결손(ventricular septal defect, VSD), 폐형성저하증(lung hypoplasia), 전신의 피부부종, 양수과다증, 내반족(clubfoot) 소견이 관찰되었다. 출생 직후 마스크 양압환기법 적용에도 호전되지 않는 청색증 및 호흡곤란으로 중환자실에 입실하였다. 영상 검사에서 심실중격결손을 동반한 팔로형 이중출구우심실(Fallot DORV

**Table 1.** Comparison of clinical features in Beckwith-Wiedemann syndrome and Jacobsen syndrome and Beckwith-Wiedemann and Jacobsen syndromes in a previously reported case and in this case

Clinical features	Beckwith-Wiedemann syndrome [3]	Jacobsen syndrome [5]	Previously reported case [13]	Our patient
Prenatal abnormalities	Macrosomia Polyhydramnios Premature birth	Intrauterine growth retardation	Macrosomia Premature birth Polyhydramnios	Macrosomia Polyhydramnios Premature birth
Growth	Generalized overgrowth (macrosomia)	Height; < 10th percentile in 75% Weight; < 10th percentile in 58%	Height; +1.5 SD Weight; +3.5 SD (at birth)	Height; 25th percentile Weight; 50th percentile (at 16 months)
Developmental abnormalities	Developmental delay	Psychomotor retardation	Psychomotor retardation	Psychomotor retardation
Dysmorphic features	Macroglossia Ear abnormalities Cleft palate Hemihyperplasia	Down-slanting palpebral fissure Flat nasal bridge Short neck Low set ears Webbed neck Fifth-finger clinodactyly Clubfoot	Down-slanting palpebral fissure Ocular hypertelorism Flat nasal bridge Short neck Low set ears Fifth-finger clinodactyly	Down-slanting palpebral fissure Webbed neck Low set ears Fifth-toe clinodactyly Clubfoot
Neurological abnormalities	Hearing loss Posterior fossa abnormalities	Hearing loss Agenesis of the corpus callosum	Hypotonia	Hearing loss Hypoplastic corpus callosum
Cardiac abnormalities	Cardiomegaly	Ventricular septal defect Hypoplastic left heart syndrome	-	Double-outlet right ventricle, Ventricular septal defect
Abdominal abnormalities	Hepatomegaly Omphalocele Umbilical hernia Diastasis recti	Pyloric stenosis Feeding difficulties	Pyloric stenosis Omphalocele	Pyloric stenosis Splenomegaly
Renal abnormalities	Nephromegaly Nephrocalcinosis Medullary dysplasia	Unilateral kidney dysplasia Polycystic kidney	-	Polycystic kidney
Neoplasia	Wilms tumor Nephroblastomatosis Neuroblastoma Rhabdomyosarcoma Hepatoblastoma Adrenal carcinoma	-	-	ND
Laboratory finding	Hyperinsulinism Transient hypoglycemia Hypothyroidism Polycythemia	Thrombocytopenia Anemia Neutropenia Recurrent infections	Thrombocytopenia Anemia Neutropenia Recurrent infections	Thrombocytopenia Anemia Neutropenia Recurrent infections Hypothyroidism
Molecular etiology	Molecular alterations in growth regulatory genes on chromosome 11p15.5	Terminal deletion of the long arm of chromosome 11	Duplication at 11p15.5p15.3 Deletion at 11q24.1q25 deletion	Duplication at 11p15.5p14.3 Deletion at 11q23.3q25

Abbreviation: ND, not detected.

with VSD), 중심폐동맥폐쇄(interruption of central pulmonary artery), 양측 동맥관개존증(bilateral patent ductus arteriosus), 다낭 신장병(polycystic kidney disease), 뇌량 저형성(hypoplastic corpus callosum)이 관찰되었고 뇌전도검사서 정상소견을 보였다. 신체 검진에서 안검열의 외하방 경사(down-slanting palpebral fissure), 물갈퀴목(webbed neck), 처진귀(low set ears), 넓은 유두 간격, 양측 5번째 발가락의 측만지증(clinodactyly of both 5th toe)이 있었다. 환아는 출생 직후 시행한 complete blood count (CBC)에서 WBC: 3,400/ $\mu$ L, hemoglobin: 14.9 g/dL, platelet: 73,000/ $\mu$ L를 보였고, 12개월 시행한 CBC는 WBC: 2,100/ $\mu$ L, hemoglobin: 10.7 g/dL, platelet: 83,000/ $\mu$ L, 16개월에는 WBC: 2,900/ $\mu$ L, hemoglobin: 10.6 g/dL, platelet: 59,000/ $\mu$ L를 보였다. 신생아 중환자실에 입실 후 1개월과 4개월째에 중심정맥카테터 관련 균혈증으로 항생제 치료를 받았다. 생후 2개월에 이중출구우심실의 전제 복원, 폐동맥 재건술, 동맥관개존증 수술을 받았다. 생후 3개월에 시행한 복부 초음파 검사에서 9.2 cm의 비장비대(normal range at 3-6 month; (female) 4.5-5.6 cm/(male) 4.9-7.0 cm)가 보였고 TSH 상승 소견으

로 선천성 갑상선저하증이 의심되었다. 생후 4개월에 시행한 청력 검사에서 양측이 90 dB의 고도 난청을 보여 청력이 소실되어 보청기를 착용하였다. 경관급식(G-tube feeding)에서 경구급식(oral feeding)으로 변경하면서 구토 증세가 발생하여 촬영한 복부 초음파 검사에서 비대유문협착증(hypertrophic pyloric stenosis)이 확인되어 유문근층절개(pyloromyotomy)를 시행했다. 생후 12개월에 시행한 베일리 영유아 발달검사에서 인지지수(mental development index) 50점 미만, 동작지수(psychomotor development index) 50점 미만으로 원점수에 따른 발달연령은 대근육운동 1-2개월, 소근육운동 3개월, 인지 1개월, 사회성 1-2개월 수준으로 모든 영역에서 발달 지연이 관찰되었다. T-cannula 삽입과 양측 청력 소실로 언어 영역의 평가는 이뤄지지 않았다. 생후 16개월의 신체계측에서 몸무게 9.8 kg (50th percentile), 신장 76 cm (25th percentile)이었다. 본 증례의 임상 양상을 이전에 보고된 다른 증례와 더불어 BWS와 JBS의 대표적인 임상 양상과 비교하여 Table 1에 정리하였다[3, 5, 13].

출생 직후 말초혈액으로 시행한 염색체검사에서 46,XX,der(11)

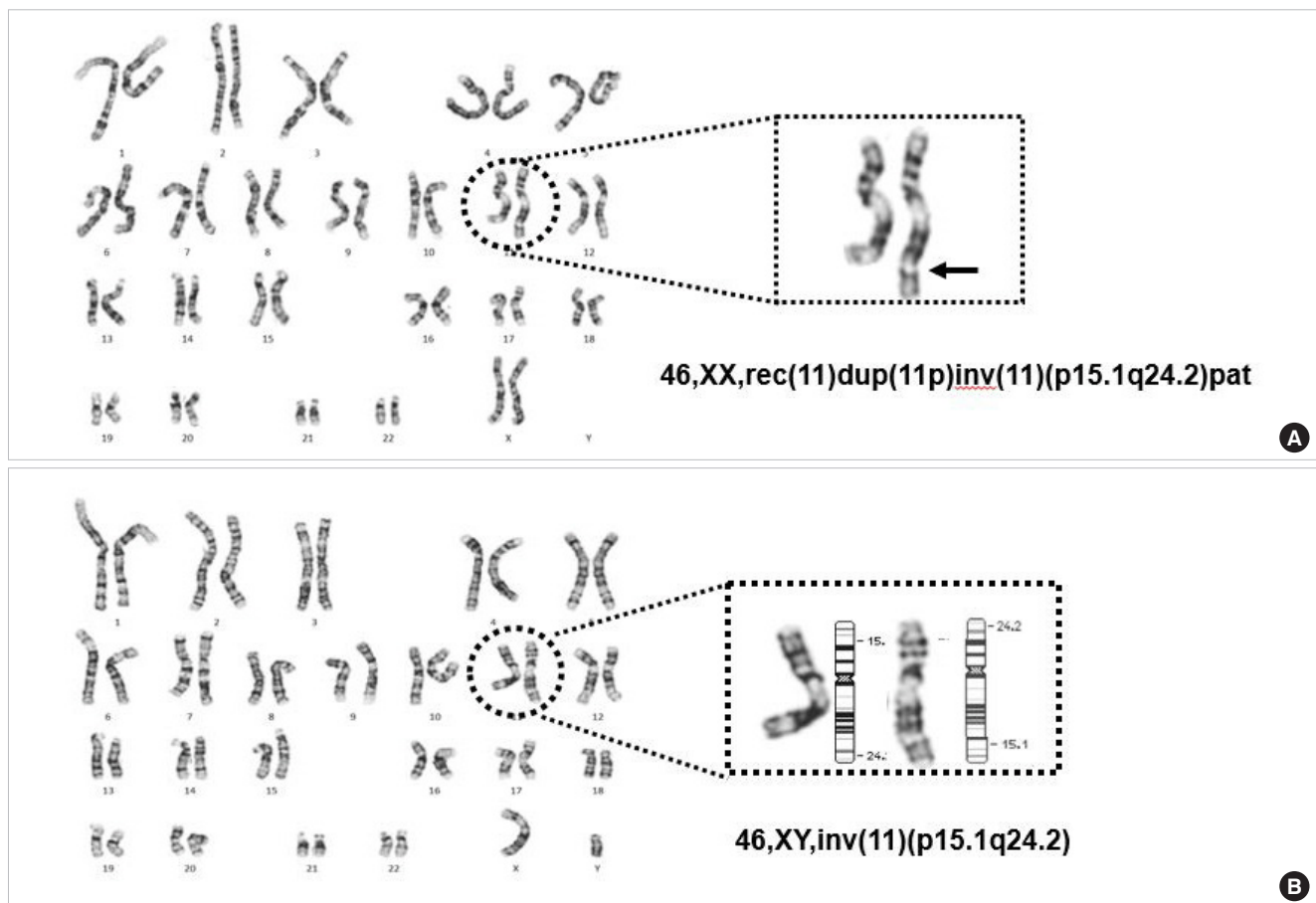


Fig. 1. Karyogram and partial image of chromosome 11 in patient (A) and patient's father (B).

t(11;2)(q23.3;q23.3)로 11q의 불균형전좌가 보였다(Fig. 1A). 부모의 염색체 검사에서 어머니의 핵형은 정상이었으나 아버지의 핵형이 46,XY, inv(11)(p15.1q24.2)로 완전역위가 있는 염색체의 균형재배열이 관찰되었다(Fig. 1B). 따라서 환자 핵형의 der(11)은 아버지에서 유래한 inv(11)(p15.1q24.2)의 감수분열 시 재조합에 의해 발생한 rec(11) dup(11p)inv(11)(p15.1q24.2)로서 11번 단완(p15.1-pter) 중복 및 11번 장완(q24.2-qter)의 결실을 보였다.

SALSA MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) ME030 BWS/RSS probemix (MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands)를 이용한 methylation-specific (MS)-MLPA 검사를 통해 11p15.5 부위에 위치한 *H19*와 *KCNQ1OT1*의 결실 및 중복과 메틸화 양상을 검사했다. 검사 결과에서 *H19*와 *KCNQ1OT1*가 중복되었고, IC1의 과메틸화 소견과 IC2의 정상 메틸화 소견을 보여, 부계

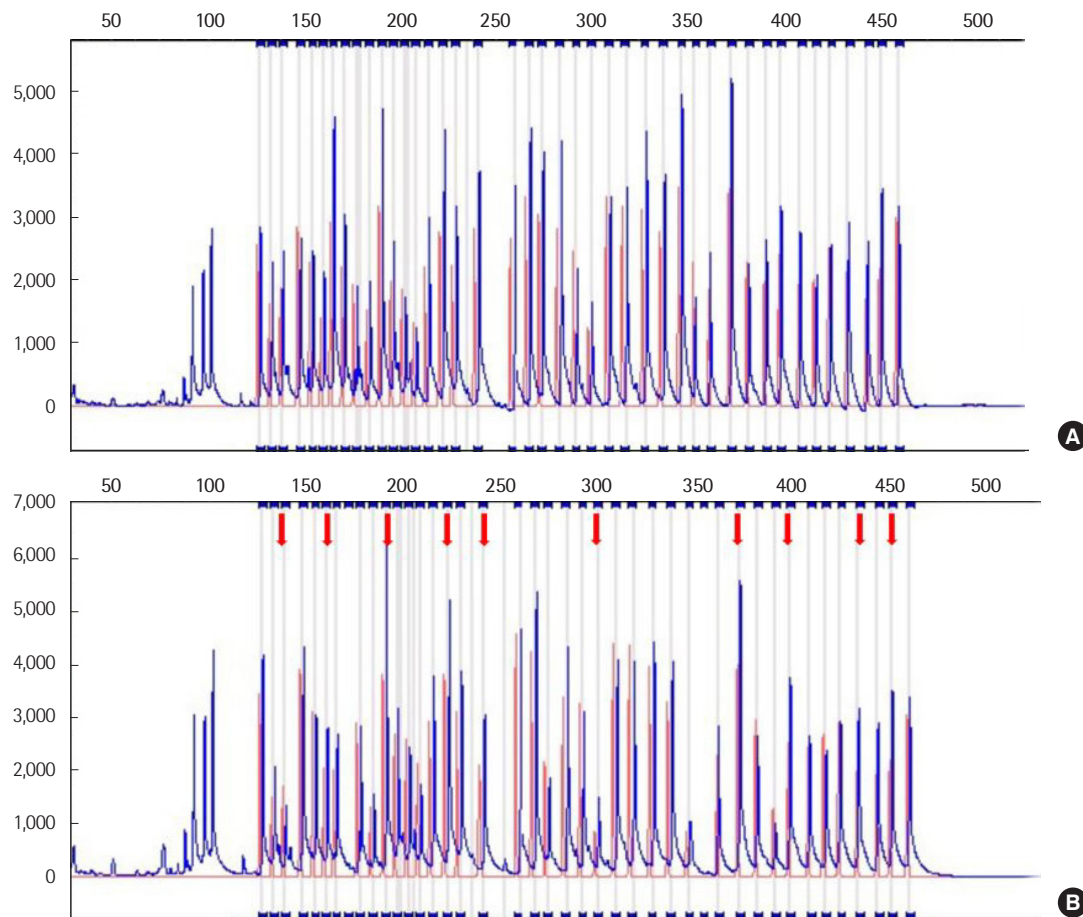
의 11p15.5 부위가 중복된 것임을 확인할 수 있었다(Fig. 2).

Cytoscan 750K Array (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)를 이용한 염색체 마이크로어레이 검사에서 GRCh37 (Genome Reference Consortium Human Build 37)을 기준으로 11p15.5p14.3(23068\_23885320)에서 23.8 Mb 크기의 중복과 11q23.3q25(121090596\_134937416)에서 13.8 Mb 크기의 결실을 확인하여(Fig. 3, Table 2),

**Table 2.** Location, size, and syndrome-related OMIM genes of the copy number variants detected in the chromosomal microarray

Locus	Size	Syndrome related to OMIM genes
11p15.5p14.3	Duplication of 23.8 Mb	<i>HRAS</i> , <i>IGF2</i> , <i>PNPLA2</i> , <i>H19</i> , <i>KCNQ1OT1</i>
11q23.3q25	Deletion of 13.8 Mb	<i>FLI1</i> , <i>JAM3</i> , <i>KCNJ1</i> , <i>KCNJ5</i> , <i>SNX19</i> , <i>ROBO4</i> , <i>ADAMTS8</i> , <i>ADAMTS15</i>

Abbreviation: OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man.



**Fig. 2.** Capillary electrophoresis electropherogram of MS-MLPA for 11p15.5 region. The red peak represents control DNA amplification. The blue peak represents the patient's DNA amplification. (A) Detection of copy number change without HhaI enzyme. Peak heights of all probes targeting *H19* and *KCNQ1OT1* increased, showing duplication of *H19* and *KCNQ1OT1*. (B) Detection of methylation status with HhaI enzyme. The red arrows indicate increased peak heights of probes targeting *H19*, showing hypermethylation of imprinting center 1. Abbreviation: MS-MLPA, methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification.



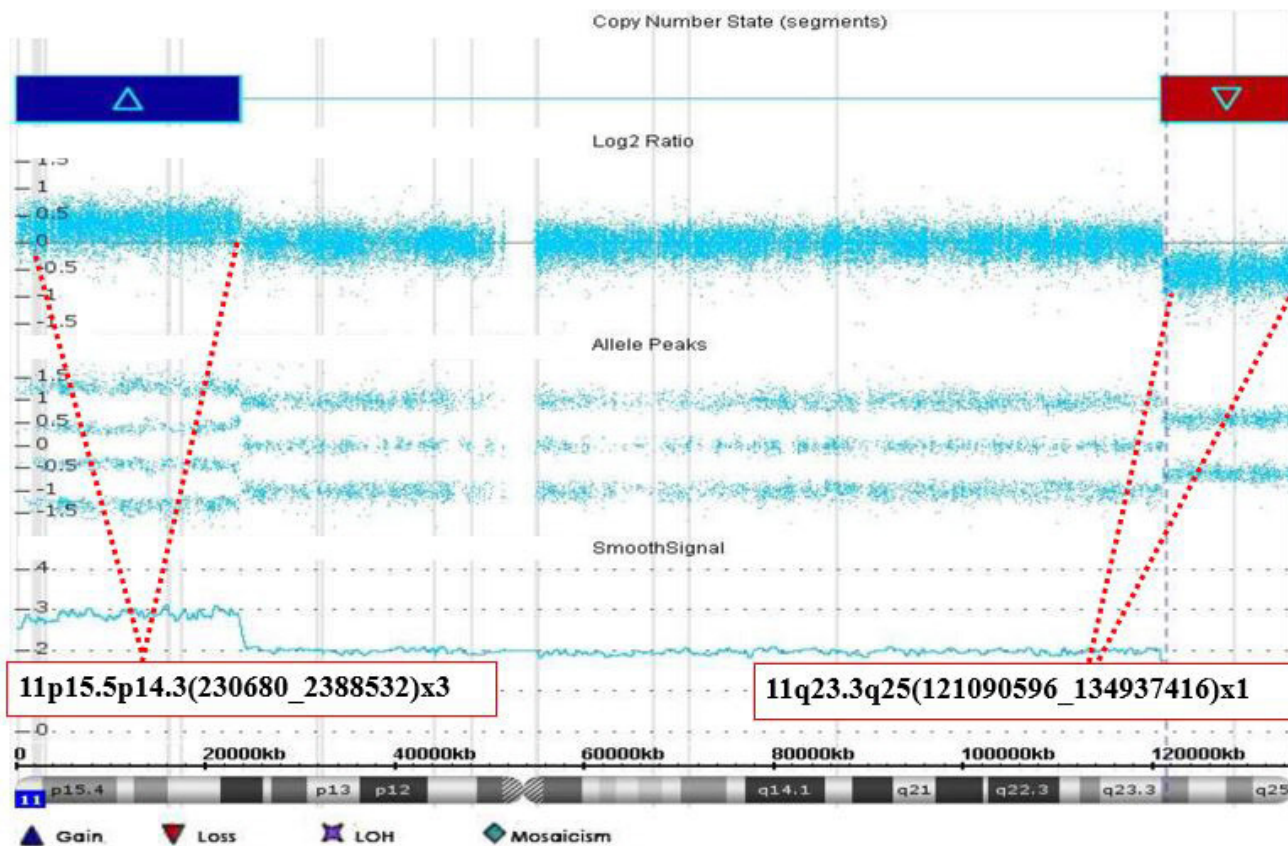


Fig. 3. Duplication and deletion at 11p and 11q in this patient demonstrated by chromosomal microarray. The blue bar and red bar indicate duplication and deletion regions, respectively. The chromosomal microarray of chromosome 11 showed a 23.8 Mb duplication at 11p15.5p14.3 and a 13.8 Mb deletion at 11q23.3q25.

최종적으로 ISCN 2016에 따라 46,XX,rec(11)dup(11p)inv(11)(p14.3q23.3)pat.arr[GRCh37] 11p15.5p14.3(23068\_23885320)X3,11q23.3q25(121090596\_134937416)x1로 기술하였다.

## 고찰

본 증례는 산전 초음파 검사에서 확인된 다양한 기형을 가진 환자의 출생 후 염색체검사서 11번 염색체의 비정상 소견이 관찰되어 시행한 환자의 부모 염색체검사 결과, 환자의 비정상 11번 염색체는 11번 염색체의 완간역위가 있는 아버지로부터 유래하여 11pter 중복과 11qter 결실을 보이는 재조합염색체로 확인되었음을 보여주고 있다. 추가적으로 시행한 MS-MLPA와 염색체 마이크로어레이검사에서 부계의 11p15.5p14.3 중복과 IC1의 과메틸화 양상을 검출함으로써 11p15.5의 부계 UPD가 발병 원인 중의 하나인 Beckwith-Wiedemann 증후군으로 진단할 수 있었다. 또한 11q23.3q25의 13.8 Mb 결실도 확인하였으며, Beckwith-Wiedemann 증후군과 Jacobsen 증후군 임상양상을 보이는 본 환자에게서 두 질

환이 인접 유전자 증후군(contiguous gene syndrome)으로 발현되었음을 확인할 수 있었다.

BWS의 발병 기전은 크게 4가지로 모계 염색체 IC1의 과메틸화, 모계 염색체 IC2의 메틸화 소실, 부계의 UPD, 그리고 *CDKN1C*의 병원성 변이로 구별할 수 있다[3]. 본 환자의 경우 아버지에서 유래한 재조합염색체에 중복된 11p15.5 부위가 있어 부계의 UPD와 같은 발병 기전을 지닌다. 중복이 발생한 부위에 존재하는 OMIM에 등재된 유전자 중에서 *HRAS*, *IGF2*, *PNPLA2*, *H19*, *KCNQ1OT1*와 BWS의 임상 양상과 관련이 있다(Table 2). 특히, *IGF2*는 11p15.5에 위치해 각인된 유전자에 의해 발현이 조절되는 유전자로 BWS와 관련된 중요한 유전자이다[7, 8]. 환자에서 관찰된 양수과다, 비장종대, 갑상선저하증, 발달지연 등이 BWS에서 보이는 임상 소견이었다. 환자에서 BWS의 특징적인 소견인 거체구증(macrosomia)은 뚜렷하지 않았지만 이는 환자가 동시에 가진 JBS의 성장 지연 때문으로 보인다.

본 환자는 11pter과 더불어 11qter의 결실이 있는데 이는 JBS와 관련이 있다. 결실의 절단점은 11q23.3로서 결실된 크기는 13.8 Mb

이었다. 결실이 발생한 부위에 존재하는 OMIM에 등재된 유전자 중에서 *FLII*, *JAM3*, *KCNJ1*, *KCNJ5*가 JBS의 임상 양상과 관련이 있다(Table 2). 대부분의 JBS 환자는 거대핵구형성이상(dysmegakaryopoiesis)과 더불어 혈소판 감소증을 보인다. 또한, 비정상적인 혈소판내 알파입자(alpha granules) 간 융합으로 입자 내 응고와 관련된 성분들의 분비가 감소해 혈소판의 기능도 같이 감소해 있다 [5, 6]. *FLII*는 거대핵구의 형성과 분화에 중요한 역할을 하며 *FLII* 유전자결손 동물모델의 골수에는 거대핵구가 없거나 감소되어 있고 소형거대핵구의 소견을 보인다는 연구 결과가 있고, *JAM3*, *ETSI*, *NFRKB* 유전자들도 혈소판 기능에도 관여한다고 알려져 있다[6, 9, 10]. JBS 환자에게 지적 장애는 흔히 관찰되는 임상 양상 중 하나이다. 지적 장애의 수준은 결실 크기에 관련이 있어 크기가 클수록 증상이 심해진다[6]. 또한 심장 기형도 JBS 환자의 56%의 경우에서 관찰된다. 심장 기형과 관련된 유전자들로 *SNX19*, *ADAMTS8*, *JAM3*, *ROBO4*, *KCNJ5* 등이 알려져 있다[10, 11]. 유문협착증은 소화기 기형 중 56%의 빈도로 가장 흔하게 관찰되는데[6] 본 환아도 생후 4개월에 비대유문협착증으로 유문근층절개를 받았다. 신장 기형도 JBS 환자의 8%에서 관찰되는데 신장 형성이상(kidney dysplasia), 다낭신장(polycystic kidney) 등이 있다. 신장 기형과 관련된 유전자로 *KCNJ1*과 *ADAMTS15*가 알려져 있다[5, 6].

11p15.5의 중복과 11qter의 결실로 인해 BWS와 JBS가 동시에 진단된 증례는 현재까지 국내에는 보고된 적은 없다. Gadzikci 등은 본 환아와 같이 부계의 완전역위로 인해 중복과 결실이 생긴 증례를 보고했다[12]. Putoux 등은 11pter 삼염색체증과 11qter 단일염색체증이 섞임증(mosaicism) 형태로 존재하는 환아의 증례를 보고했다[13]. 두 증례 모두 임상 양상과 더불어 염색체검사와 마이크로어레이 검사를 통해 환자의 진단이 이루어졌다. 부계의 완전역위가 UPD를 초래해 BWS의 원인이 되고 이와 같은 경우 JBS가 동반될 수 있기 때문에, 염색체검사와 더불어 MLPA, 마이크로어레이검사 등 가능한 방법을 시행해 관련 부위의 중복 및 결실 여부를 확인하는 것이 진단에 도움이 된다. 또한 부모가 완전역위의 보인자인 경우 불균형재배열의 임신 위험이 있다. 본 환아의 부모에서는 향후 임신시 재발 위험도와 착상전유전자검사 등에 대한 유전상담이 시행되었다.

## 요 약

저자들은 아버지의 inv(11)(p15.1q24.2)로 기인한 11pter 삼염색체(trisomy)와 11qter 단일염색체(monosomy)로 인해 Beckwith-Wiedemann 증후군(BWS)과 Jacobsen 증후군(JBS)을 함께 가진 환아를 보고하고자 한다. 본 환아는 미숙아로 태어나 안면 이형, 심장기형, 혈소판감소증을 비롯한 다양한 임상 증상을 가지고 있

었다. 염색체검사에서 핵형이 46,XX,rec(11)dup(11p)inv(11)(p15.1q24.2)pat이었으며 메틸화 특이-multiplex ligation-dependent probe amplification 검사에서 11p15.5 부위의 중복과 imprinting center 1의 과메틸화를 확인했다. 염색체 마이크로어레이검사에서 11pter-p14.3의 23.8 Mb의 중복과 11q23.3-qter의 13.8 Mb의 결실을 확인하여 각각 BWS와 JBS를 진단할 수 있었다. 부계의 완전역위에서 유래한 uniparental disomy로 인해 11p15.5 부위의 중복과 11q23.3 부위의 결실이 동시에 생길 수 있기 때문에, 환자의 정확한 유전학적 진단을 위해 염색체검사와 더불어 MLPA, 마이크로어레이검사 등과 같은 유전학적 검사가 필요하다.

## 이해관계

저자들은 본 연구와 관련하여 어떠한 이해관계도 없음을 밝힙니다.

## REFERENCES

- Gardner RJM, Sutherland GR, et al. eds. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2012.
- Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blik J, Ferrero GB, et al. Expert consensus document: Clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2018;14:229-49.
- Choufani S, Shuman C, Weksberg R. Beckwith-Wiedemann syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2010;154C:343-54.
- Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. Eur J Hum Genet 2010;18:8-14.
- Grossfeld PD, Mattina T, Lai Z, Favier R, Jones KL, Cotter F, et al. The 11q terminal deletion disorder: a prospective study of 110 cases. Am J Med Genet A 2004;129A:51-61.
- Mattina T, Perrotta CS, Grossfeld P. Jacobsen syndrome. Orphanet J Rare Dis 2009;4:9.
- Murrell A, Heeson S, Cooper WN, Douglas E, Apostolidou S, Moore GE, et al. An association between variants in the *IGF2* gene and Beckwith-Wiedemann syndrome: interaction between genotype and epigenotype. Hum Mol Genet 2004;13:247-55.
- Poole RL, Leith DJ, Docherty LE, Shmela ME, Gicquel C, Splitt M, et al. Beckwith-Wiedemann syndrome caused by maternally inherited mutation of an OCT-binding motif in the IGF2/H19-imprinting control region, ICR1. Eur J Hum Genet 2012;20:240-3.
- Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, Grossfeld P. Jacobsen syndrome:

- Advances in our knowledge of phenotype and genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169:239-50.
10. Tyson C, Qiao Y, Harvard C, Liu X, Bernier FP, McGillivray B, et al. Submicroscopic deletions of 11q24-25 in individuals without Jacobsen syndrome: re-examination of the critical region by high-resolution array-CGH. *Mol Cytogenet* 2008;1:23.
  11. Wenger SL, Grossfeld PD, Siu BL, Coad JE, Keller FG, Hummel M. Molecular characterization of an 11q interstitial deletion in a patient with the clinical features of Jacobsen syndrome. *Am J Med Genet A* 2006; 140:704-8.
  12. Gadzicki D, Baumer A, Wey E, Happel CM, Rudolph C, Tönnies H, et al. Jacobsen syndrome and Beckwith-Wiedemann syndrome caused by a parental pericentric inversion inv(11)(p15q24). *Ann Hum Genet* 2006;70:958-64.
  13. Putoux A, Labalme A, André JM, Till M, Schluth-Bolard C, Berard J, et al. Jacobsen and Beckwith-Wiedemann syndromes in a child with mosaicism for partial 11pter trisomy and partial 11qter monosomy. *Am J Med Genet A* 2013;161A:331-7.