

Mikrosefali ile İlişkili Genetik Faktörler

Genetic Disorders Associated with Microcephaly

Esra KILIÇ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji SUAM, Çocuk Genetik Bölümü, Ankara, Türkiye



ÖZ

Mikrosefali bir hastalık değildir, bir klinik bulgudur ve öğrenme güçlüğü ile sıklıkla ilişkili olan azalmış intrakranyal beyin hacmini tahmin etmemizi sağlar. İntrauterin nöronal gelişimdeki anormal süreç primer mikrosefaliye sebep olur. Sekonder mikrosefali doğumdan sonra gelişir ve sıklıkla beyaz cevher hastalıkları ile ilişkilidir. Mikrosefalinin altında yatan etyolojik sebepler kompleks veya multifaktöriyel olabilir. Bu sebepler, anormal mitotik iplikcik yapısı, anormal sentrozomal protein yapısı, bozuk silyer fonksiyon, bozuk DNA tamir mekanizması ve replikasyon bozukluklarını içerir. Biz burada primer konjenital ve sekonder gelişimsel mikrosefalinin genetik faktörlerini gözden geçireceğiz.

Anahtar Sözcükler: Zihinsel yetersizlik, Mikrosefali

ABSTRACT

Microcephaly, is not a disease, is a clinical finding and a simple assessment of decreased intracranial brain volume which is frequently associated with intellectual disability. Abnormal developmental processes which affects in utero neuron development results primary microcephaly at birth. The secondary microcephaly develops after birth and mostly associated with white matter diseases. The underlying etiologies of microcephaly are complex and multifactorial. These include abnormal mitotic spindle structure, centrosomal protein abnormalities, impaired cilia function, damaged DNA repair mechanism and DNA replication. Here we overview the genetic factors of primer congenital and secondary developmental microcephaly.

Key Words: Intellectual disability, Microcephaly

GİRİŞ

Mikrosefali, tanım olarak oksipito-frontal halkadan ölçülen baş çevresinin yaş ve cinsiyete göre 3 persentil veya -2 standart deviasyon (SD) altında olmasıdır (1). Başın vücudun geri kalanına göre uygunsuz "disproporsiyone" bir şekilde küçük olması bir başka tanımıdır. Şiddetli mikrosefali pek çok kaynakta -3 SD altında mikrosefali olarak tanımlanır (2). Mikrosefali terimi, tek başına bir hastalığı değil bir nörogelişimsel bulguyu ifade eder (2). Mikrosefalinin derecesi çoğunlukla öğrenme güçlüğü'nün derecesi ile paralellik gösterir, baş çevresinde normal aralıktaki dağılımın, zihinsel kapasite ile ilişkisi zayıf korelasyon gösterirken bu sınırların dışında öğrenme güçlüğü ve zihinsel yetersizlikle ciddi korelasyon gösterdiği saptanmıştır (2,3). Evrimsel süreç boyunca kranyal volüm ve bununla doğrudan ilişkili olarak beyin hacmi giderek artmakla beraber zihinsel kapasitenin artmasında esas önemli olan korteksin genişlemesi ve yeniden

düzenlenmesidir (3). Şiddetli mikrosefali, zihinsel yetersizlik ve santral sinir sistemi gelişimsel anomalileri ile daha çok ilişkili bir durumdur.

Kromozomal hastalıklar, çevresel faktörler ve malformasyon sendromları gibi çok çeşitli etyolojik sebepler nörogelişimsel bir bulgu olarak mikrosefaliye sebep olabilir (Tablo I). Mikrosefalinin bulgularının bir parçası olarak tanımlandığı 450'den fazla malformasyon sendromu vardır. Mikrosefali, tek başına izole bir bulgu olması veya başka malformasyonlar veya dismorfik bulgularla birlikte olma durumuna göre izole-gerçek mikrosefali ve sendromik mikrosefali, ortaya çıkış zamanına ve etyolojisine göre ise primer ve sekonder mikrosefali olarak da sınıflandırılmıştır. Gestasyonun 36. haftasından önce emrionel-fatal dönemde beyni etkileyen gelişimsel anomaliler ve teratojen etkenler primer-konjenital (doğuştan) mikrosefali oluşumuna sebep olur. Kromozomal hastalıklar, malformasyon sendromları, ailesel mikrosefali, kokain ve alkol gibi kimyasal teratojenler, hipoksi,

Tablo I: Primer ve sekonder mikrosefali sebepleri.

	Konjenital-primer	Postnatal-sekonder
Genetik	<p>İzole genetik Otozomal resesif mikrosefali Otozomal dominant mikrosefali X'e bağlı mikrosefali Dengeli komozomal yeniden düzenlenmeler ve ring kromozom</p> <p>Sendromik Kromozomal Trizomi 21,13,18 Dengesiz yeniden düzenlenmeler</p> <p>Mikrodelesyon sendromları 4p delesyonu (Wolf-Hirschhorn sendromu) 5p delesyonu (cri-du cat sendromu) 7q11.2 delesyonu (Williams sendromu) 22q11.2 delesyonu (Di George sendromu)</p> <p>Tek gen hastalıkları Kornelia de Lange sendromu Holoprosensefali Smith-Lemli-Opitz sendromu Seckel sendromu</p>	<p>Metabolik hastalık ilişkili Konjenital glikozilasyon bozuklukları Mitokondrial hastalıklar Peroksizomal hastalıklar Menkes hastalığı</p> <p>Sendromik Mikrodelesyon sendromları Miller-Dieker sendromu</p> <p>Tek gen hastalıkları Rett sendromu Nijmegen breakage sendromu Ataxia-telenjektazi sendromu Cockayne sendromu Aicardi-Goutieres sendromu XLAG sendromu Cohen sendromu</p>
Edinilmiş	<p>Distrupsiyon hasarı Monozigotik ikizin intrauterin kaybı Intrauterin iskemik ve hemorajik inme</p> <p>Enfeksiyonlar TORCHES (Toxoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simplex, sifiliz) ve HIV</p> <p>Teratojenler Alkol, hidantoin, radyasyon Maternal fenilketonüri, diyabet</p> <p>Maternal hipotroidizm Maternal folat eksikliği Maternal malnutrisyon Plasental yetmezlik</p>	<p>Distrupsiyon hasarı Travmatik beyin hasarı Hipoksik iskemik ensefalopati Hemorajik-iskemik inme</p> <p>Enfeksiyonlar Meningit ve ensefalit Konjenital HIV ensefalopatisi</p> <p>Toksinler Kurşun zehirlenmesi Kronik böbrek yetmezliği</p> <p>Hipotiroidi Anemi Malnutrisyon Konjenital kalp hastalığı</p>

intrauterin TORCHES (Toxoplazma, rubella, sitomegalovirus, herpes simplex, sifiliz) ZICA, HIV enfeksiyonları, plasenta ve fetal gelişimi etkileyen maternal hastalıklar, maternal diyabet, maternal fenilketonüri- hiperfenilalaninemi, anemi, hipotiroidi, yüksek ateşli hastalık gibi durumlar nörogenezi etkileyerek beynin normal boyuta ulaşmasına engel olabilir (2). Sekonder-edinsel mikrosefalide ise nörogenezis sırasında oluşmuş olan nöron sayısı ve beyin volümü normal olmakla beraber postnatal dönemde dendritik sinaptik ilişkilerin azalmasına sebep olabilen beyaz cevher hastalıkları sözkonusudur. İlerleyici nörometabolik hastalıklara bağlı olarak gelişebilen sekonder mikrosefalide çoğunlukla kranyal manyetik rezonans görüntülemeye anormal beyaz cevher bulgusu saptanabilir (2).

Primer Mikrosefali

Tanım olarak 36. gestasyonel haftadan önce tesbit edilen mikrosefalidir (2). Etiyoloji, nörogeneziste, nöron ve diğer beyaz cevher elemanlarının oluşum bozukluğuna bağlıdır.

Nörogenezis basamaklarının sağlıklı tamamlanabilmesi için DNA replikasyonu ve hücre bölünmesinin sorunsuz olması gerekir.

Primer mikrosefali oluşumunda temel sebep azalmış hücre bölünme kapasitesi veya artmış nöroprogenitör hücre ölümüdür. Özellikle mitotik bölünmenin mikrotübül iplikcikleri, sentrozom ve sentriollerin oluşumu gibi basamaklarını ilgilendiren mutasyonlar asimetrik hücre bölünmesine ve artmış apoptoza sebep olup nörogenezisi bozarak primer konjenital mikrosefali oluşumuna sebep olur (4).

Kromozomal bozukluklar, prenatal çevresel ve maternal faktörler (maternal fenilketonüri, diyabet, malnutrisyon, hipotiroidizm, kronik böbrek hastalığı, migren, demir ve folik asit eksikliği, düşük sosyoekonomik düzey), intrauterin enfeksiyonlar, yüksek ateşin eşlik ettiği maternal influenza enfeksiyonları, teratojen ajanlar (kokain, alkol, enfeksiyon, hipoksi, metabolitler), plasental yetmezlik, hipoksi, maternal travma, bazı mitokondrial mutasyonlar ve nadiren de Aicardi-Goutieres sendromunda olduğu gibi erken başlangıçlı nörodejeneratif süreçler ile serin sentez defekti ve molibden kofaktör eksikliği gibi bazı metabolik hastalıklar primer mikrosefaliye sebep olabilir (2-5). Primer mikrosefali vakalarının çoğunda baş çevresi -3SD ile -8SD arasında olacak şekilde saptanır. Yirminci gestasyonel

haftadan önce tesbit edilebilen mikrosefalinin, diğer beyin malformasyonları ile birlikte olma olasılığı daha yüksek ve genellikle prognozu daha kötüdür. Bu gibi vakalarda baş çevresi genellikle belirgin mikrosefali ($\leq -8SD$) şeklindedir (5).

Otozomal resesif primer mikrosefali (MCPH), genellikle hafif zihinsel yetersizlik dışında herhangi bir belirgin nörolojik bulgunun olmadığı bir konjenital mikrosefali formudur. Eşlik eden herhangi bir başka malformasyon, anomali, dismorfik bulgu, anormal manyetik rezonans görüntüleme bulgusu veya kromozom bozukluğu yoktur. Boy kısalığı bulunabilir ancak baş çevresi boya göre de mikrosefaliktir. Sıklığı 1/30.000-1/250.000 olarak bildirilmekle beraber akraba evliliğinin sık görüldüğü ülkelerde prevalansı artmıştır. Nörogenezde rol alan, hücre siklusunu düzenleyen, sentrozomal mikrotübül organizasyonu, kromozom kondensasyonu, DNA hasar tamiri, apoptoz kontrolünde görev alan genleri içeren farklı kromozomal lokuslarda 10'dan fazla (MCPH 1-11 genleri), primer otozomal resesif mikrosefali ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır (5-7).

Primer mikrosefali, boy kısalığı ile beraber olduğu durumda büyüme geriliğinin orantılı olup olmadığı, baş çevresinin boya göre de mikrosefali olup olmadığı doğru bir şekilde değerlendirilmelidir. Fankoni ve Bloom sendromu gibi kromozomal instabilite sendromlarında klinik tanı çoğu zaman sitogenetik çalışmalarla doğrulanabilir. Cücelik, ileri derecede intrauterin büyüme geriliği ile beraber mikrosefali olduğunda Seckel sendromu, mikrosefali osteodisplastik primordial dwarfizm (MOPD) tip I ve tip II gibi tanımlanabilir. Seckel sendromunda mikrosefali ile beraber belirgin gözler ve gaga şeklinde burun tipiktir. Seckel sendromu ve MOPD' de prenatal başlangıçlı şiddetli büyüme geriliği ve şiddetli mikrosefali ($-8SD$) sözkonusudur. Otozomal resesif kalıtılan bu malformasyon sendromlarından Seckel sendromunda, ATR sinyalizasyon yolağı, MOPD I de RNU4ATAC, MOPD II de ise perisentrin gen defekti etyolojiden sorumlu tutulmuştur. Farklı lokuslarda yer alan bu farklı genlerin ortak özelliği hücre bölünmesinde rol almalarıdır (8-10). Seckel sendromundan farklı olarak MOPD de zihinsel yetersizlik daha hafiftir, displastik iskelet değişiklikleri mevcuttur ve büyüme geriliği daha ağırdır (7). MOPD tip I de malformasyonlar daha ağır ve beklenen yaşam süresi kısadır. Ayrıca santral sinir sistemi anomalileri, katarakt, cilt ve diş bulguları da görülebilir (8, 9).

Primer mikrosefalinin, dismorfik bulgular ve/veya diğer konjenital anomaliler ile beraber olduğu durumda mutlaka kromozomal hastalıklar araştırılmalı, rutin kromozom analizi ile tanı konamazsa moleküler karyotipleme, array bazlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (array CGH) yapılmalıdır. Çok çeşitli ve farklı sayıda kromozomal bozukluk mikrosefali ile beraber dismorfik bulgular, malformasyonlar ve zihinsel yetersizliğe sebep olabilir. Tüm kromozom hastalıkları ve bazı sık görülen mikrodelesyon sendromları mikrosefali ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. 1p36 delesyonu, 5p delesyonu (Cri-du-chat sendromu) ve 4p delesyonu (Wolf Hirschhorn sendromu), başlıca akla gelmesi gereken durumlardır. Wolf-Hirschhorn

sendromunda hipertelorizm ile beraber belirgin burun kökünün oluşturduğu Yunan miğferi şeklinde tariflenen dismorfik bulgu tipik bir tanısal ipucudur (10,11). Mikrosefalinin büyüme geriliği, dismorfolojik bulgular ve/veya konjenital anomaliler ile birlikte olduğu 'Cornelia de Lange sendromu', 'Meier-Gorlin sendromu' gibi diğer bazı mendelyen hastalıklar da tipik dismorfik ve klinik bulguları ile tanınabilir (12,13).

Erken embriyonik dönemde serebral gelişimi bozan faktörler ileri derecede primer mikrosefali ($-8 SD$) ile beraber erken başlangıçlı dirençli epileptik nöbetlere sebep olabilir. Bu durum genellikle ağır zihinsel yetersizlik, spastisite ve fokal nörolojik bulgular ile birlikte olabilir (2-5).

Sekonder Mikrosefali

Sekonder mikrosefali, doğumdan sonra gelişen mikrosefali olarak tanımlanır. Altta yatan sebep nörogenezdeki bozukluk değildir, nöronların veya santral sinir sistemindeki gelişimsel sürecini sekteye uğratan herhangi bir faktör sekonder mikrosefaliye sebep olabilir. Sekonder mikrosefali patogenezinde normal nöronal gelişimin distrupsiyon veya deformasyonu sözkonusudur. Hikaye ve fizik muayene bulguları altta yatan sebebi aydınlatmak için ipucu olabilir. Bozukluğun sabit veya ilerleyici bir bozukluk olup olmadığının tesbiti tanısal açıdan önemlidir.

Eğer statik bir patoloji sözkonusu ve beraberinde dismorfik bulgular ve konjenital anomaliler varsa öncelikle kromozomal bozukluklar ve mendelyen tek gen hastalıkları gibi iki ana kategori düşünülmelidir. Mikrosefali sebebi olan kromozomal anomalilerde delesyonlar, duplikasyonlardan daha sıktır, hemen daima beraberinde gelişme geriliği mevcuttur ve sitogenetik anomali ne kadar çok gen içeriyorsa klinik o kadar kötüdür. Miller-Diker sendromu 17p13.3 lokusunun delesyonu sonucu oluşur. Daha büyük kromozomal delesyonlar ağır zihinsel yetersizlik, lizensefali, pakigri ve tipik yüz bulgusu ile beraberken; LIS1 genini içeren daha küçük delesyonlar veya LIS1 mutasyonlarında klinik daha hafiftir (13,14). Sekonder mikrosefali ve öğrenme güçlüğü sebebi olabilen bir mendelyen hastalık olarak 'Rubinstein-Taybi sendromu'nda, tipik yüz görünümü, el ve ayakta geniş başparmak mevcuttur. Hastaların % 25'inde 16p13'te lokalize CREPBBP gen bölgesinde delesyon saptanır (15). Tipik yüz bulguları ile tanınabilen bir başka zihinsel yetersizlik sendromu olan 'Pitt-Hopkins sendromu'nda TCF4 fonksiyon kaybı, postnatal mikrosefali, respiratuvar disritmi ve epilepsi bir arada görülür. Sekonder mikrosefali, ilerleyici nörolojik bulgular ile beraber ise nörometabolik hastalıklar ön planda düşünülmelidir ancak bu grup sekonder mikrosefalilerin % 1'lik bir kısmını oluşturan nadir bir sebebidir (16). GLUT-1 eksikliğinde olduğu gibi metabolik hastalıkların çoğunda doğumda normal olan baş çevresinde gelişimsel regresyon sözkonusudur.

İlerleyici nörolojik bulgularla giden çok sayıda hastalık sekonder mikrosefaliye sebep olur. Rett sendromu, DNA tamir bozuklukları ve Cohen sendromu sekonder mikrosefali sebebi olan mendelyen hastalıklara örnek olarak verilebilir

(2). Fankoni, Cockayne, Nijmegen breakege gibi DNA tamir defekti sendromlarında mikrosefali, büyüme geriliği ve öğrenme güçlüğü ile beraberdir. Angelman sendromunda mikrosefali şiddetli değildir ancak beraberinde ciddi öğrenme güçlüğü, bozuk ifade dili, nöbet, ataksi, geniş tabanlı yürüyüş bulunur. Tipik yüz bulguları ve gülme atakları tanıda önemlidir (17). Pitt-Hopkins sendromunda mikrosefaliyle beraber zihinsel yetersizlik, dirençli epilepsi, kaba yüz ve respiratuar distress görülmesi tipiktir (17).

Mikrosefali bulgusu ile düşünülebilecek diğer bazı tanılardan 'Smith Lemli Opitz sendromunda mikrosefali ile beraber prenatal başlangıçlı büyüme geriliği, yarı damak, gelişme geriliği, konjenital kalp hastalığı, genital anomali ve Y şeklinde 2.-3. ayak parmakları arasında sindaktilli sık görülür. Smith Lemli Opitz sendromu bir kolesterol sentez defektidir, hipokolesterolemi ile beraber artmış 7-dehidrokolesterol düzeyinin gösterilmesi ve moleküler genetik analiz ile tanı konur (18). Mikrosefali, 'Mowat Wilson Sendromu' tanılı hastaların % 80'inde görülen bir tanısız bulgudur. Mowat Wilson Sendromu 2q22'de lokalize ZEB2 gen defekti sonucu oluşur. Tipik yüz (hipertelorizm, derin yerleşimli gözler, belirgin kolumella) ve öğrenme güçlüğü-büyüme geriliği ile beraber mikrosefali, nöbet, hipospadias, Hirschprung hastalığı, korpus kollozum anomalileri bulunduğu aklı gelmelidir. Yukarı dönük kulak memesi tipik bir tanısız ipucudur (19).

Mikrosefali hastaya öykü ve fizik muayenesinde öncelikle dikkat edilecek ipuçları:

Aile öyküsünde akrabalık durumu sorgulanmalı ve üç nesil aile ağacı çizilmelidir. Prenatal enfeksiyon, ilaç, radyasyon ve alkol maruziyeti, mikrosefalinin tesbit edildiği gebelik haftası sorgulanmalıdır. Doğum kilosuna, gelişim basamakları ve nöbet hikayesi ayırıcı tanıda bize yol gösterebilir.

Baş çevresi ve diğer büyüme parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi, mikrosefalinin derecesinin saptanması, ebeveynlerin baş çevresi ölçümü, dismorfik bulguların değerlendirilmesi, diğer konjenital malformasyonlar ve detaylı nörolojik muayene bizi olası bir spesifik tanıya götürebilir. Yaş ve cinsiyete göre mikrosefalinin derecesi standart deviasyon cinsinden derecelendirilebilir (2).

Çevresel faktörler, enfeksiyonlar, travma, prenatal ve postnatal teratojenler mikrosefali etyolojisinde mutlaka sorgulanması gereken durumlardır.

Mikrosefali hastada tanısız tetkikler:

1. Kranyal görüntüleme, her hastada zorunlu değildir, pek çok pediatrik hastada sedasyon veya genel anestezi gerektirir. Fakat primer mikrosefali BÇ ≤ -6SD, ağır zihinsel yetersizlik erken başlangıçlı epilepsi, spastisite gibi motor bulgular veya otozomal dominant holoprosensefali gibi aile hikayesi varlığında kranyal görüntüleme yaparak serebral formasyon hakkında bilgi sahibi olmak tanısız açıdan gereklidir. Mikrosefali hastaların % 61'inde anormal nörogörüntüleme bulgusu vardır,

bu oran şiddetli mikrosefalide % 75-80 olarak saptanmıştır (14). Kranyal manyetik rezonans görüntüleme yapısal beyin malformasyonlarını ve migrasyon anomalilerini tesbit etmemizi sağlar.

2. Biyokimyasal ve serolojik testler, düşündüğümüz hedef bir tanı varsa doğrulamak veya dışlamak için gerekli olabilir. Göz muayenesi, TORCH serolojisi, sifiliz ve parvovirus enfeksiyonları için serolojik tarama, maternal kandan fenilalanin analizi, kan aminoasitleri ve idrarda organik asit analizi, hasta hipotonikse uzun zincirli yağ asitleri analizi, beraberinde sindaktilli ve yarı damak varsa Smith-Lemli Opitz sendromu düşünüldüğünde azalmış kolesterol seviyesi ile beraber artmış 7-dehidrokolesterol düzeyi tesbiti olası bir metabolik hastalığa tanı koymamızı sağlayabilir.

3. Oftalmolojik ve odyolojik testler, mikrosefali hastalarda % 6,4 oranında oftalmik patoloji ve % 23 oranında işitme kaybı saptanmıştır (15).

4. Hedefe yönelik tanısız testler, hastalığa özgün genetik testler klinik bulguları değerlendirerek, şüphelendiğimiz özgün bir tanı varsa hedefe yönelik olarak yapıldığında etyolojiyi aydınlatmada yüksek başarılı testlerdir.

5. Gen panelleri, öncelikle primer otozomal resesif mikrosefali düşünüyorsak MCPH gen lokuslarını analiz edebilmek için DNA analizi, mikrosefali ile ilişkilendirilmiş gen lokuslarını topluca dizilemeye imkan verecek gen panelleri ile tetkik tanısız açıdan faydalı olabilir.

6. Mikroarray testi, Öncelikle sayısal veya yapısal kromozomal hastalıklarını dışlamak için yüksek çözünürlükte bir kromozom analizi, 1p, 4p, 5p ve 8p kromozomal lokuslarının sık görülen delesyonları için subtelomerik FISH analizi, diğer mikrodelesyon/duplikasyon sendromlarını dışlamak için ise array CGH analizi yapılmalıdır. Array CGH analizi, kromozom analizine göre daha yüksek rezolüsyonda olup daha kapsamlı anomali tarama testine olanak verir. Mikrosefali, zihinsel yetersizlik, boy kısalığı, dismorfik bulgular ve diğer konjenital anomalilerle beraberse mikroarray testi yapmak gereklidir.

Genetik Danışma

Prenatal ultrasonografi ile primer mikrosefalnin fark edilmesi 32-36. haftaları bulabilir. Sadece şiddetli primer mikrosefali olguları 20. haftadan önce tanı alır.

Mikrosefaliye sebep olabilecek çevresel faktörler ve diğer sendromlar dikkatli bir değerlendirme ile dışlanmış ve kranyal görüntülemede yapısal malformasyon saptanmamışsa primer otozomal resesif mikrosefali tanısı muhtemeldir ve ailelere % 25 tekrar riski anlatılabilir. Eğer hastaya başka özel bir tanı konulmuşsa konuya-taniya özgün genetik danışma verilmelidir.

SONUÇ

1. Mikrosefali bir hastalık değildir, azalmış beyin hacmine işaret eden önemli bir klinik bulgudur.

2. İntrauterin nöron üretiminin azalmasına sebep olan bozuk nörogelişimsel süreç 'primer mikrosefaliye' sebep olur.
3. 'Sekonder mikrosefali' doğumdan sonra dendritik veya beyaz cevher hastalıkları sonucu gelişir.
4. Mikrosefali, pek çok farklı sebep sonucu oluşabilen heterojen bir durumdur. Ayrıntılı öykü, fizik muayene ve kapsamlı genomik testlerle, mikrosefali ile ilişkili genetik faktörlerin belirlenmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Opitz JM, Holt MC. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Cranio fac Genet Dev Biol* 1990; 10: 175-204.
2. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child* 2013; 98: 707-713.
3. Gilbert SL, Dobyns WB, Lahn BT. Genetic links between brain development and brain evolution. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 581-90.
4. Alcántara D, O'Driscoll M. Congenital microcephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014; 166C: 124-39.
5. Elçiöğlü, H. Nursel; Salim, Mahmoud. Mikrosefali. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrisciences*, 2013; 9: 39-46.
6. Abdel-Hamid MS, Ismail MF, Darwish HA, Effat LK, Zaki MS, Abdel-Salam GM. Molecular and phenotypic spectrum of ASPM-related primary microcephaly: Identification of eight novel mutations. *Am J Med Genet Part A* 2016; 170: 2133-40.
7. Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 2009; 25: 501-10.
8. He H, Liyanarachchi S, Akagi K, Nagy R, Li J, Dietrich RC, et al. Mutations in U4atac snRNA, a component of the minor spliceosome, in the developmental disorder MOPD I. *Science* 2011; 332: 238-40.
9. Rauch A. The shortest of the short: pericentrin mutations and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 125-30.
10. Willems M, Geneviève D, Borck G, Baumann C, Baujat G, Bieth E, et al. Molecular analysis of pericentrin gene (PCNT) in a series of 24 Seckel/microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) families. *J Med Genet* 2010; 47:797-802.
11. Ütine GE, Şimşek-Kiper PÖ, Boduroğlu K. Mikrodelesyon sendromları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 42-51.
12. Schrier SA, Sherer I, Deardorff MA, Clark D, Audette L, Gillis L, et al. Causes of death and autopsy findings in a large study cohort of individuals with Cornelia de Lange syndrome and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2011; 155: 3007-24.
13. de Munnik SA, Bicknell LS, Aftimos S, Al-Aama JY, van Bever Y, Bober MB, et al. Meier-Gorlin syndrome genotype-phenotype studies: 35 individuals with pre-replication complex gene mutations and 10 without molecular diagnosis. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 598-606.
14. Kato M, Dobyns WB. Lissencephaly and the molecular basis of neuronal migration. *Hum Mol Genet* 2003; 12: 89-96.
15. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006; 14:981-5.
16. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2009; 73: 887-97.
17. Seltzer LE, Paciorkowski AR. Genetic disorders associated with postnatal microcephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2014; 166C:140-55.
18. Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012; 160C:250-62.
19. Garavelli L, Mainardi PC. Mowat-Wilson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 24: 2:42.