

Progetti innovativi per le malattie rare

La più grande coorte di pazienti KBG: definizione del fenotipo in evoluzione

Lorenzo Loberti^{1, 2}, Lucia Bruno^{1, 2}, Stefania Granata^{1, 2}, Gabriella Doddato^{1, 2}, Francesca Fava^{1, 2}, Michele Carullo^{1, 2}, Elisa Rahikkala³, Guillaume Jouret⁴, Leonie Menke⁵, Damien Lederer⁶, Pascal Vrielynck⁷, Lukas Ryba⁸, Nicola Brunetti-Pierrì⁹, Amaia Lasar-Aranzasti¹⁰, Anna Maria Cueto-González¹⁰, Laura Carmen Trujillano Lidon¹⁰, Irene Valenzuela¹⁰, Eduardo Tizzano¹⁰, Alessandro Spinelli¹¹, Irene Bruno¹², Aurora Currò¹³, Franco Stanzial¹³, Francesco Benedicenti¹³, Diego Lopercolo¹⁴, Filippo Maria Santorelli¹⁴, Constantia Aristidou¹⁵, Georgios Tanteles¹⁵, Isabelle Maystadt⁶, Tinatin Tkemaladze¹⁶, Tiia Reimand¹⁷, Helen Lokke^{17, 18}, Katrin Ounap^{17, 18}, Maria Haanpää¹⁹, Andrea Holubová⁸, Veronika Zoubková⁸, Martin Schwarz⁸, Riina Žordania¹⁷, Kai Muru^{17, 18}, Laura Roht^{17, 18}, Annika Tihveräinen¹⁹, Rita Teek¹⁷, Ulvi Thomson²⁰, Sabrina Buoni²¹, Roberto Canitano²¹, Valeria Scandurra²¹, Annalisa Rossetti²², Salvatore Grosso²², Margherita Baldassarri^{1, 2}, Maria Antonietta Mencarelli^{1, 2, 23}, Caterina Lo Rizzo^{1, 2, 23}, Mirella Bruttini^{1, 2, 23}, Francesca Mari^{1, 2, 23}, Francesca Ariani^{1, 2, 23}, Alessandra Renieri^{1, 2, 23}, Anna Maria Pinto^{1, 2, 23}

¹ Medical Genetics, University of Siena, Siena, Italy

² Med Biotech Hub and Competence Centre, Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italy

³ PEDEGO Research Unit, University of Oulu MRC Oulu and Department of Clinical Genetics Oulu, Oulu University, Oulu, Finland

⁴ Médecin génétique - Conseil Génétique National Center of Genetics Laboratoire national de santé, Dudelange, Luxembourg

⁵ Department of Pediatrics, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

⁶ Institut de Pathologie et de Génétique; Centre de Génétique Humaine, Gosselies, Belgium

⁷ Institut de Pathologie et de Génétique a.s.b.l, Brussel, Belgium

⁸ Department of Biology and Medical Genetics, Prague, Czech Republic

⁹ University of Naples "Federico II", Naples, Italy

¹⁰ Area of clinical and molecular genetics, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron, Barcellona, Spain

¹¹ Regional Coordinating Center for Rare Diseases, Udine, Italy

¹² Institute for Maternal and Child Health, IRCCS, Burlo Garofolo, Trieste, Italy

¹³ Genetic Counseling Service, Department of Pediatrics, Regional Hospital of Bolzano, Bolzano, Italy

¹⁴ IRCCS Stella Maris Foundation, Molecular Medicine for Neurodegenerative and Neuromuscular Disease Unit, Pisa, Italy

¹⁵ Clinical Genetic Clinic, The Cyprus Institute of Neurology & Genetics, Nicosia, Cyprus

¹⁶ Molecular and Medical Genetics, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

¹⁷ Department of Clinical Genetics, United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

¹⁸ Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia

¹⁹ Department of Genomics and Clinical Genetics, Turku University Hospital, Finland, Turku, Finland

²⁰ Centre for Neurological Diseases, West-Tallinn Central Hospital, Tallin, Estonia

²¹ Neuropsichiatria infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy

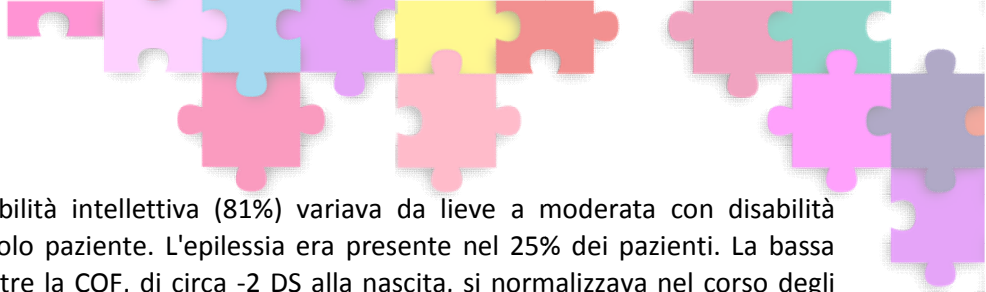
²² Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy

²³ Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italy

Abstract

Background/Obiettivi: La sindrome KBG è caratterizzata da una gestalt facciale, caratteristiche scheletriche distintive, bassa statura e reperti clinici variabili. Con l'invecchiamento, alcune caratteristiche cliniche diventano più riconoscibili, consentendo una diagnosi differenziale. Con il presente lavoro, abbiamo mirato a caratterizzare meglio la progressione nel tempo delle caratteristiche cliniche associate alla sindrome KBG.

Materiali e metodi: Nel contesto di uno studio collaborativo ERN ITHACA, abbiamo raccolto la più grande coorte di pazienti con KBG (47) seguita nel tempo. Un approccio combinato di array-CGH e NGS su DNA genomico ha permesso di valutare sia copy number variations che alterazioni puntiformi.



Risultati: Nella nostra corte la disabilità intellettiva (81%) variava da lieve a moderata con disabilità intellettiva grave identificata in un solo paziente. L'epilessia era presente nel 25% dei pazienti. La bassa statura era costante nel tempo, mentre la COF, di circa -2 DS alla nascita, si normalizzava nel corso degli anni. Macrodontia, oligodontia e agenesia dentale erano presenti nel 30,2% dei casi, rappresentando la seconda caratteristica clinica più rilevante insieme alle anomalie scheletriche (44% dei pazienti, 28% con clinodattilia del 5° dito). Due pazienti presentavano microdontia. Nel 35% dei pazienti erano presenti anomalie cerebrali, tra cui megacisterna magna e fontanella anteriore ampia. I difetti cardiaci erano evidenti nel 16,3% dei pazienti (DSV, DSA, DAV e insufficienza valvolare). Nel 28% dei casi venivano riportate anomalie ecografiche in epoca prenatale (aumento della translucenza nucale, polidramnios e IUGR). Fatta eccezione per tre varianti di splicing, in grado di determinare una terminazione precoce della sintesi proteica, le mutazioni erano quasi tutte frameshift, sparse lungo ANKRD11.

Conclusioni: I nostri risultati, ampliando lo spettro delle caratteristiche cliniche associate ad una progressione del fenotipo KBG, suggeriscono di considerare una gamma più ampia di anomalie dentali inclusa la microdontia prima di escludere la diagnosi. Anomalie cerebrali, precedentemente segnalate come sporadiche, rappresentano in realtà una caratteristica moderatamente frequente. In epoca prenatale, gli approcci di NGS, a seguito del riscontro di un'aumentata translucenza nucale, dovrebbero includere il gene ANKRD11.

Finanziamenti: ERN Ithaca, Regione Toscana CCRM , Estonian Research Council PRG471