

# La correlazione genotipo fenotipo nella Sindrome di Phelan-McDermid: geni deleti sul cromosoma 22q13

(Estratto e tradotto dalla pubblicazione di A. Ricciardello, P. Tomaiuolo e A.M. Persico)

Si premette che lo scopo di questa ricerca è quello di comprendere le correlazioni genotipo-fenotipo nei pazienti con sindrome di Phelan McDermid L'articolo è diretto prevalentemente agli specialisti e fornisce delle basi scientifiche per la valutazione clinica dei pazienti PMD e la pianificazione degli interventi terapeutici.

Avvalendosi della metodica dell'array-CGH, questo lavoro mette in evidenza la relazione che esiste tra eventuali delezioni presenti sui 213 geni distribuiti lungo la regione terminale 22q13.2-q13.33 (9.08 Mb) e il fenotipo analizzato su un campione di 63 pazienti affetti dalla Sindrome di Phelan McDermid.

La Sindrome di Phelan-McDermid, nota anche come sindrome cromosomica da delezione 22q13, è una malattia genetica rara caratterizzata da disabilità intellettiva, ipotonia, ritardo o assenza del linguaggio, disturbi motori, disturbi dello spettro autistico, anomalie comportamentali e dismorfismi aspecifici minori.

L'alterazione di un solo gene SHANK3, dovuta a delezioni intra-geniche o mutazioni puntiformi, è sufficiente per determinare le molte alterazioni neuro-comportamentali presenti nella PMS. Tuttavia la delezione di altri geni situati all'interno della porzione 22q13 può contribuire alla grande variabilità individuale osservata nel fenotipo dei pazienti con la PMS.

I geni sono stati raggruppati in quattro categorie: (1) geni che causano malattie umane con un meccanismo autosomico dominante, o (2) con un meccanismo autosomico recessivo; (3) geni morfogeneticamente rilevanti, coinvolti in malattie umane con meccanismi additivi co-dominanti, poligenici e/o multifattoriali o implicati in modelli animali ma non ancora documentato in patologia umana; (4) geni codificanti proteine funzionalmente non rilevanti, con funzione sconosciuta o patogena attraverso meccanismi diversi dall'aploinsufficienza; piRNA, RNA non codificanti, miRNA, nuovi trascritti e pseudogeni.

Premesso che i pazienti con PMS mostrano una grande variabilità individuale nello sviluppo mentale, nelle abilità linguistiche, comportamentali, neurologici, ... ([Tabella 1](#)), i risultati della ricerca mostrano che nonostante il gene SHANK3 sia il principale attore nel determinare le caratteristiche fenotipiche della PMS, i pazienti con delezioni nella regione terminale 22q13 che non coinvolgono SHANK3 a volte presentano un fenotipo clinico simile al fenotipo PMS.

Questo suggerisce che l'aploinsufficienza dei geni 22q13 diversi da SHANK3 svolge un ruolo importante nel plasmare il fenotipo nella sindrome di Phelan McDermid in ogni singolo paziente. Nella [Tabella 5](#) (da visionare nell'articolo originale) viene fornita una panoramica di come geni differenti da SHANK3, possano contribuire a determinare ciascuna delle principali caratteristiche neurologiche e sistemiche che definiscono il fenotipo della PMS.

Particolarmente importanti nel contesto della PMS sono, in aggiunta a SHANK3, i geni autosomici dominanti (gruppo 1), vale a dire SCO2, UPK3A e TCF20, perché gli effetti della loro delezione si manifestano in tutti i portatori.

## Conclusioni

I pazienti con la PMS mostrano una sintomatologia che varia notevolmente tra i singoli individui per quanto riguarda le traiettorie del neurosviluppo, le alterazioni del comportamento, i sintomi neurologici e le molteplici co-morbidità non neurologiche. La carenza di una copia del gene SHANK3 è stata dimostrata essere la principale responsabile dei sintomi neurologici e comportamentali tipici della PMS.

E' però importante sottolineare che ci sono pazienti con delezioni interstiziali, che non coinvolgono il gene SHANK3, che mostrano una sintomatologia simile alle PMS. Questo suggerisce che le caratteristiche patologiche della PMS possano dipendere anche da altri geni e che ci siano differenze tra i vari pazienti.

Questo lavoro chiarisce come geni diversi contribuiscono all'insorgenza dei sintomi neurologici e sistemici della PMS. Una conoscenza più approfondita delle correlazioni genotipo-fenotipo è indispensabile per comprendere meglio la complessità e la variabilità della PMS facilitando: a) la gestione clinica del paziente sulla base delle sue alterazioni genetiche; b) la ricerca di alterazioni genetiche specifiche in base al fenotipo clinico; c) l'identificazione di markers biologici delle traiettorie del neurosviluppo nei bambini e di markers di progressione della patologia negli adolescenti e negli adulti; d) l'identificazione di possibili target molecolari per lo sviluppo di nuove terapie farmacologiche.

Non bisogna però dimenticare che la grossa variabilità delle manifestazioni cliniche dei pazienti con PMS può derivare anche da altri fattori indipendenti dalla dimensione della delezione. Tra questi fattori possono esserci a) mutazioni a livello dei geni presenti sul restante cromosoma 22q13; b) mutazioni a livello di geni al di fuori della regione 22q13 o presenti su altri cromosomi; c) mutazioni in altri geni che interagiscono con i geni deleti sul cromosoma 22q13; d) fattori ambientali.

In conclusione, sebbene l'aploinsufficienza di alcuni geni presenti sul cromosoma 22q13 può spiegare solo in parte la variabilità riscontrata nei pazienti con PMS è essenziale comprendere il ruolo dei singoli geni per meglio comprendere l'origine della patologia e pensare a nuovi e mirati interventi terapeutici.

## Tabella 1: PRINCIPALI CARATTERISTICHE CLINICHE ASSOCIATE ALLA SINDROME DI PHELAN-McDERMID

(Kohlenberg et al., 2020; Kolevzon et al., 2014; Phelan et al., 2011; Sarasua et al., 2011; Sarasua et al., 2014a; Soorya et al., 2013)

<p>Sistema nervoso centrale: comportamentale e manifestazioni neurologiche</p>	<p>Ritardo dello sviluppo globale:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• assenza di linguaggio espressivo (50%) o ritardo del linguaggio (100%);</li> <li>• moderata-disabilità intellettiva profonda (circa 8-7%);</li> <li>• ASD (26% -84%);</li> <li>• comportamento aggressivo (28%);</li> <li>• impulsività (47%);</li> <li>• mordere (sé o gli altri) (46%);</li> <li>• riflessi anormali (48%);</li> <li>• elevata soglia del dolore (77%);</li> <li>• convulsioni (febrili e/o non febrili) (14% -41%);</li> <li>• disturbi del sonno (41% -46%);</li> <li>• cervello anormale MRI (7% -75%) (cisti aracnoidea, mielinizzazione ritardata, atrofia generalizzata della sostanza bianca, aspecifica iperintensità della sostanza bianca o gliosi, assottigliamento o ipoplasia del corpo calloso, ventricolomegalia, atrofia corticale focale, ipoplasia del lobo frontale, cisterna magna ingrossata, cerebellare ipoplasia del verme);</li> <li>• regressione neurologica, motoria e cognitiva nella prima infanzia (18%);</li> <li>• regressione in l'adolescenza entro 1-3 anni o dopo l'insorgenza di malattie psichiatriche (66-84%);</li> <li>• catatonìa (53%);</li> <li>• probabile neurodegenerazione progressiva.</li> </ul>
<p>Apparato muscoloscheletrico centrale e periferico</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ipotonia generalizzata (pianto debole, scarso controllo della testa, difficoltà di alimentazione, ecc.) (29% -100%);</li> <li>• ritardato delle tappe motorie;</li> <li>• incapacità di camminare;</li> <li>• atassia;</li> <li>• debolezza muscolare;</li> <li>• deficit di equilibrio dinamico e statico;</li> <li>• diminuzione della forza degli arti superiori;</li> <li>• deficit di coordinazione motoria grossolana e fine;</li> <li>• andatura disorganizzata e instabile;</li> <li>• disfunzione motoria orale;</li> <li>• disfunzione della vescica;</li> <li>• scoliosi; articolazioni iperestensibili (25%-61%);</li> <li>• legamenti rilassati (65%).</li> </ul>
<p>Sistema cardiovascolare</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difetti cardiaci, inclusi rigurgito della valvola tricuspidale, rigurgito aortico, dotto arterioso pervio, ritorno venoso anomalo totale, difetto del setto interatriale e così via (dal 3% al 25%).</li> </ul>

Sistema genito-urinario	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anomalie renali o malformazioni, incluso reflusso vescico-ureterale, aumento delle dimensioni del rene, dilatazione pelvi renale, cisti renali o rene policistico, idronefrosi, rene a ferro di cavallo, agenesia renale o reni displastici, rene duplicato e così via (17% -38%);</li> <li>infezioni del tratto urinario (8%).</li> </ul>
Sistema gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reflusso gastroesofageo (42% –44%);</li> <li>costipazione e / o diarrea (38% –41%);</li> <li>vomito ciclico, difficoltà di alimentazione e pica</li> </ul>
Sistema endocrino-metabolico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ipotiroidismo (3% –6%);</li> <li>pubertà precoce o ritardata (0% –12%);</li> <li>funzione epatica compromessa, epatite autoimmune e insufficienza epatica (raro).</li> </ul>
Organi sensoriali (udito e vista)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compromissione uditiva e visiva corticale (uso estensivo della visione periferica, difficoltà di elaborazione immagini disordinate, problemi con la percezione della profondità, difficoltà nel discernere le parole pronunciate rumore di sottofondo);</li> <li>ipermetropia e miopia, cecità e ipoplasia del nervo ottico (raro).</li> </ul>
Caratteristiche dismorfiche	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tartufo bulboso (47% –80%);</li> <li>anomalie delle orecchie (27% –86%);</li> <li>ciglia lunghe (37% –93%);</li> <li>grandi mani carnose (33% –68%);</li> <li>pieghe epicantali (30% –73%);</li> <li>pienezza periorbitale (25% –60%);</li> <li>unghie sottili e displastiche (3% –78%);</li> <li>mento appuntito (22% –62%);</li> <li>dolicocefalia (0% –86%);</li> <li>palato arcuato (25% –47%);</li> <li>2/3 sindattilia delle dita dei piedi (9% -48%);</li> <li>ptosi (3% –57%);</li> <li>strabismo (26%);</li> <li>guance piene (25%);</li> <li>fossetta sacrale (13% –37%);</li> <li>ipertelorismo (13% –36%);</li> <li>occhi infossati (6% –31%);</li> <li>macrocefalia (7% –31%);</li> <li>largo ponte nasale (16%);</li> <li>microcefalia (6% –14%).</li> </ul>
Crescita corporea	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bassa statura / crescita ritardata (0% –13%);</li> <li>alta statura / crescita accelerata (3% –18%).</li> </ul>

Varie

- Linfedema (22% -29%);
- problemi dentali (malocclusione, denti larghi, affollamento);
- ricorrente infezioni del tratto respiratorio superiore (8% -53%);
- diminuzione della sudorazione cutanea con tendenza al surriscaldamento (60%);
- eruzioni cutanee (39%);
- immunodeficienza (12%).