

Genetica della sindrome di Phelan-McDermid e Registro Internazionale PMS

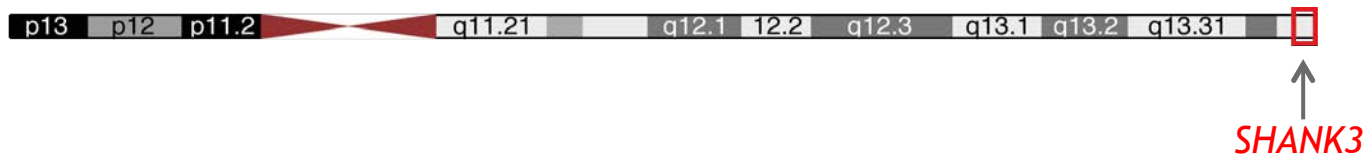
Catalina Betancur, MD, PhD

Neuroscience Paris Seine
INSERM, CNRS, Sorbonne Université
Paris, France



Sindrome di Phelan-McDermid

- Delezione o mutazione del gene *SHANK3* nel cromosoma 22q13.33



- Presentazione non specifica → diagnosi clinica
diagnosi molecolare
- Diagnosi:
 - delezioni: cariotipo, FISH, MLPA o [microarray](#)
 - mutazioni di *SHANK3*: [sequenziamento](#)

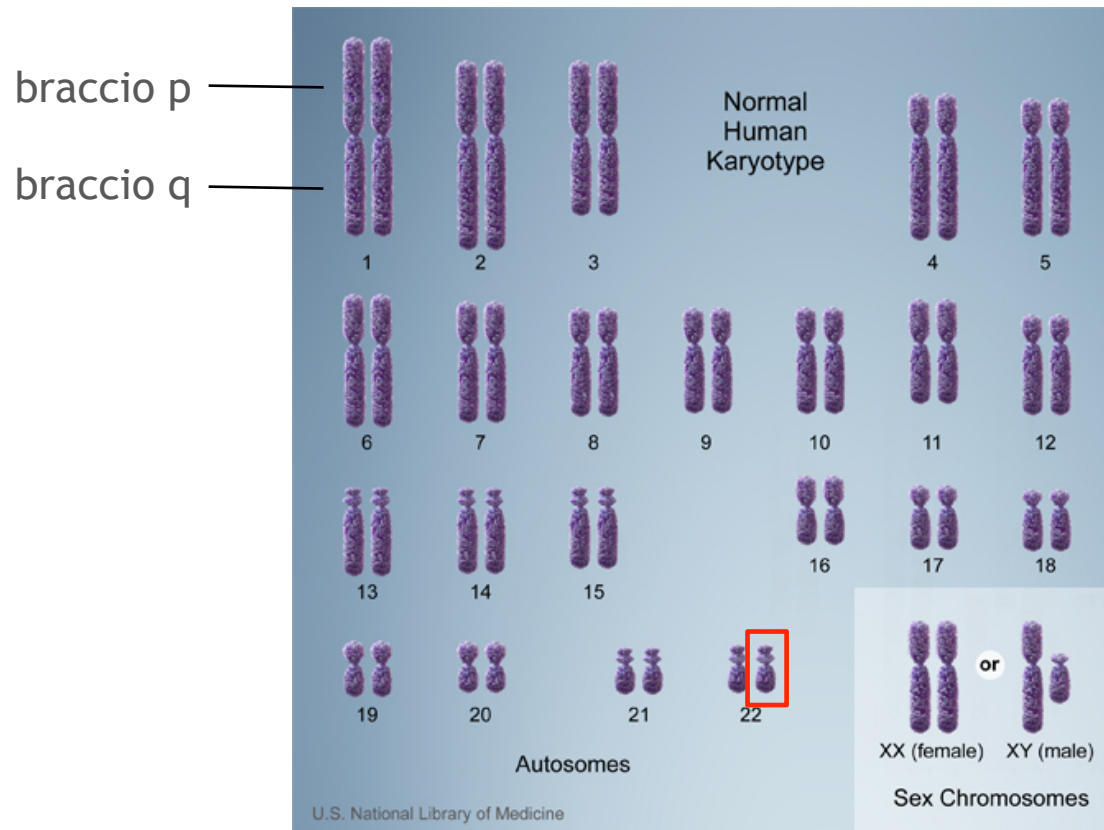


Basi di genetica

Cromosomi

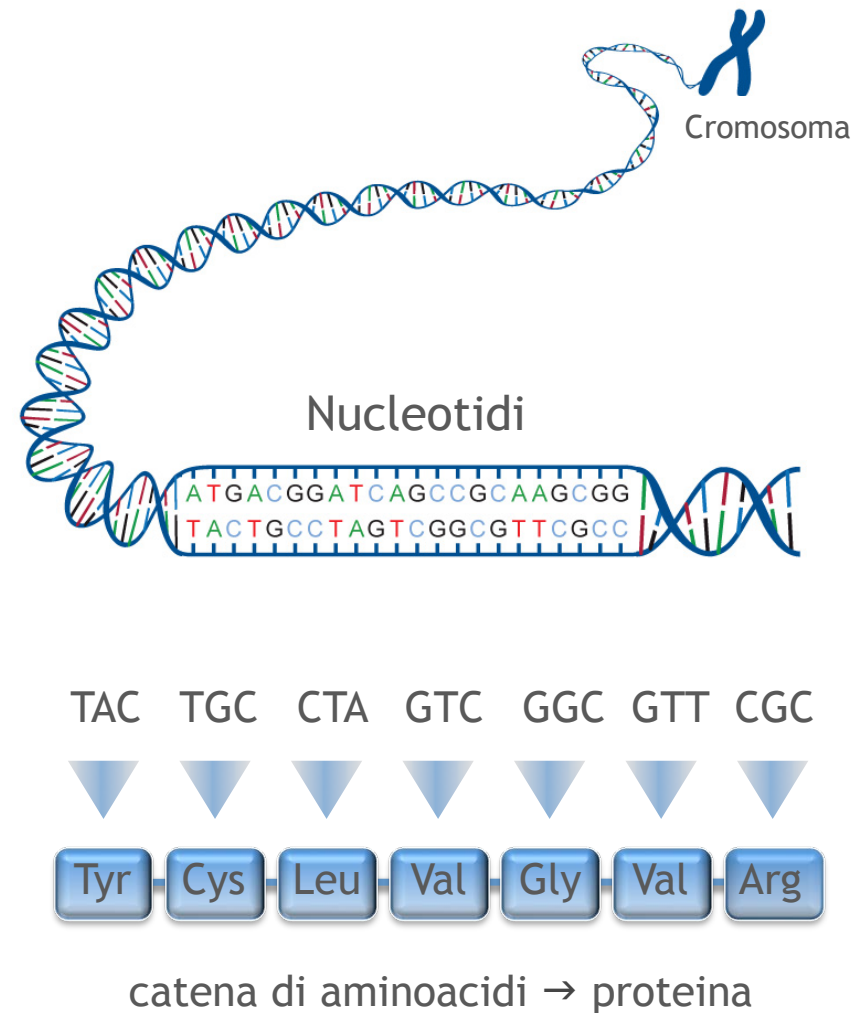
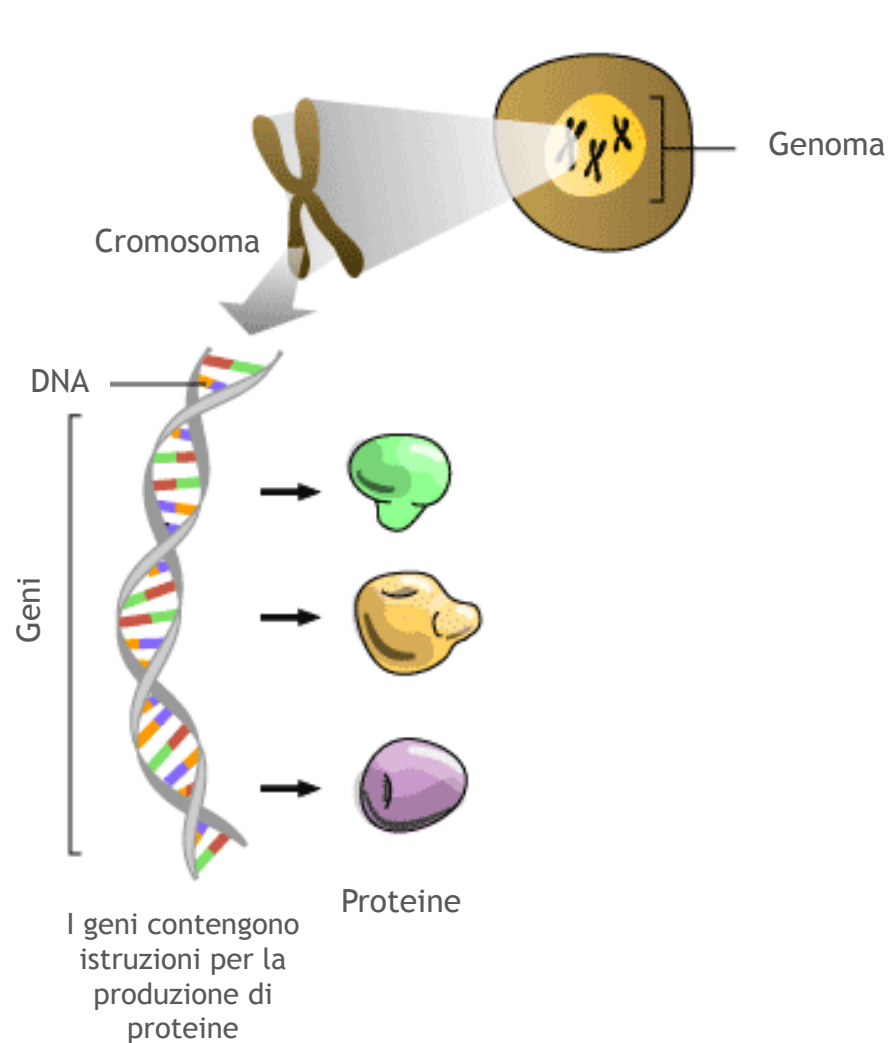
23 pari di cromosomi in ogni cellula

- 22 pari di **cromosomi autosomici** (cromosomi non sessuali)
- 1 pare di **cromosomi sessuali** (XX femmine, XY maschi)



DNA, geni e proteine

DNA (acido desossiribonucleico)



Genoma



Cromosoma



Gene



Nucleotide
(A, G, C, T)



Libro



Capitolo



Frase

delezioni

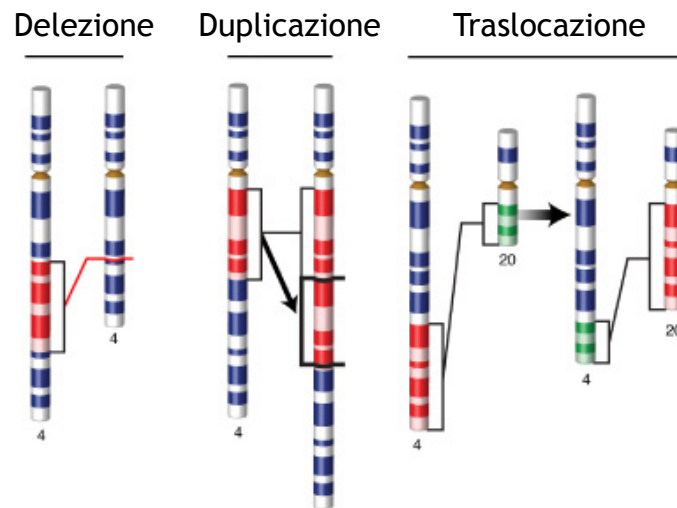


Lettera

mutazioni

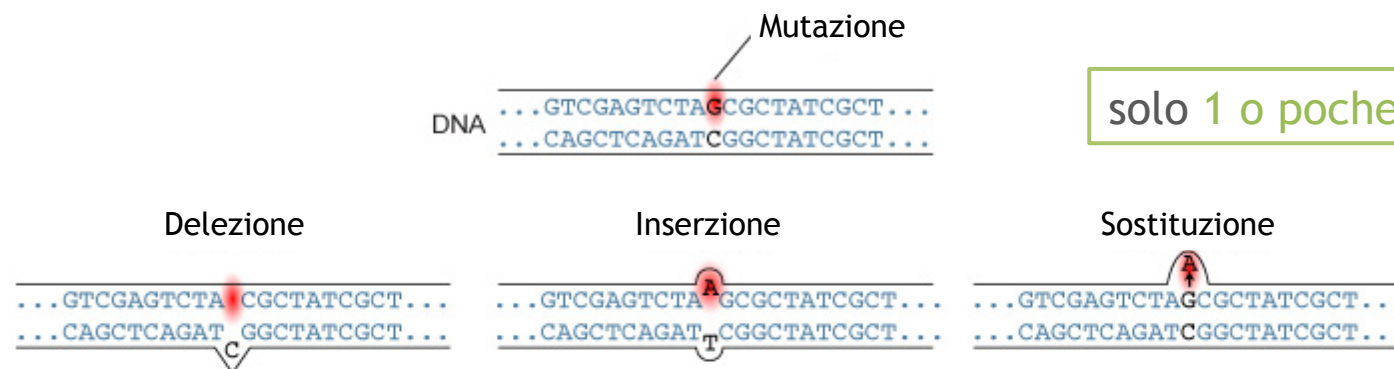
Due tipi di difetti genetici

- Anomalie cromosomiche



mille o milioni de “lettere”
(nucleotidi) alterati

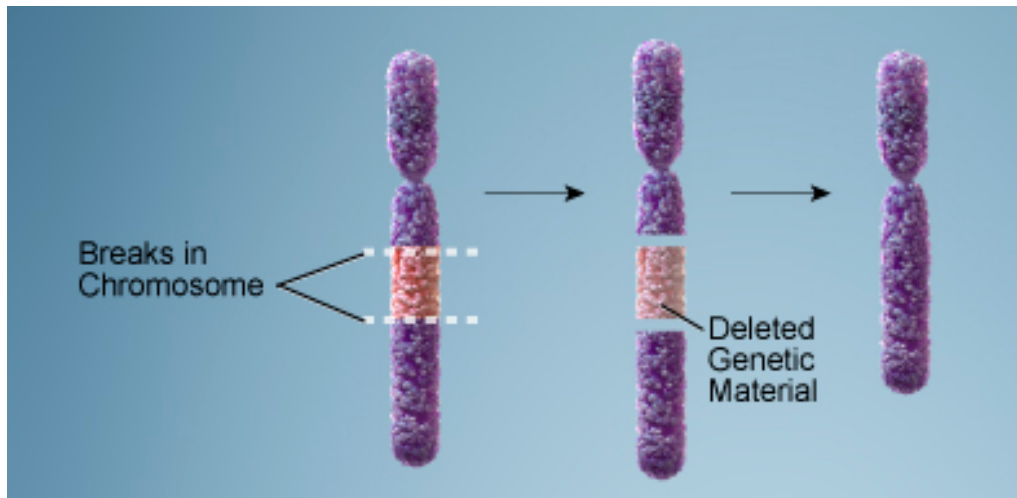
- Mutazioni della sequenza del DNA



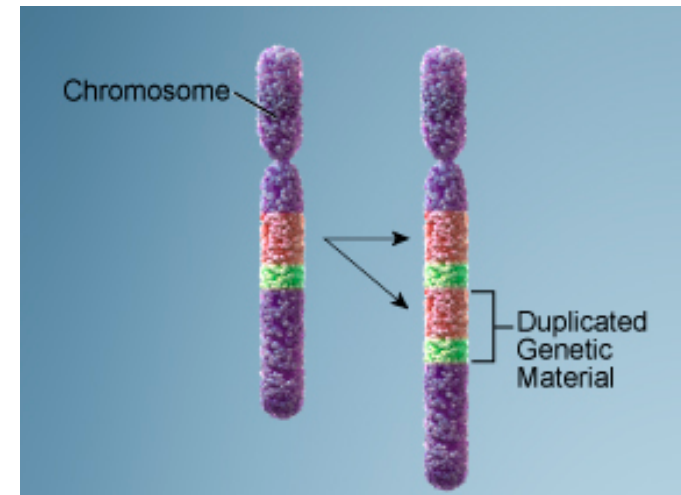
solo 1 o poche “lettere” alterate

Anomalie cromosomiche

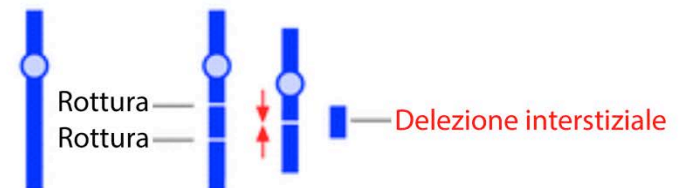
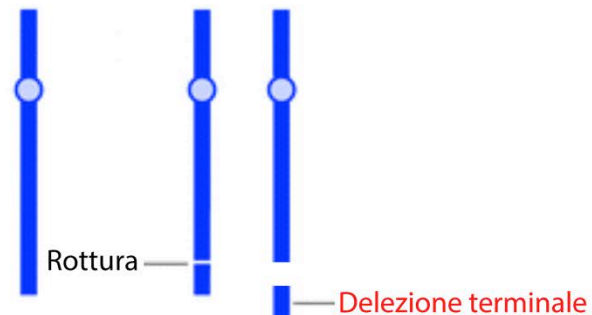
Delezione



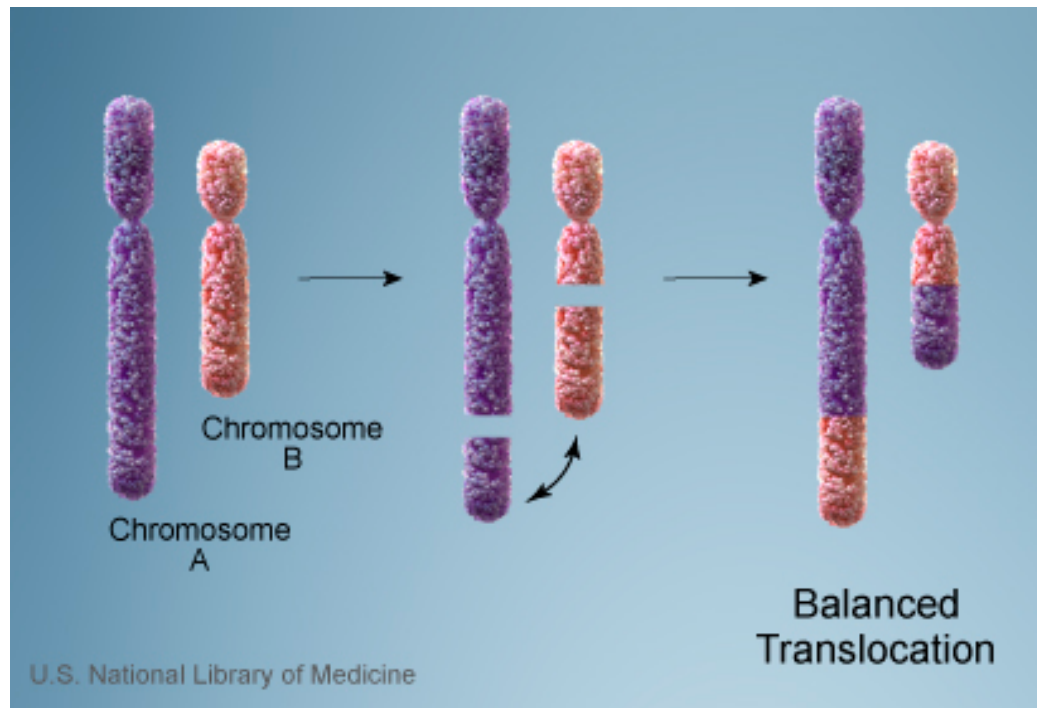
Duplicazione



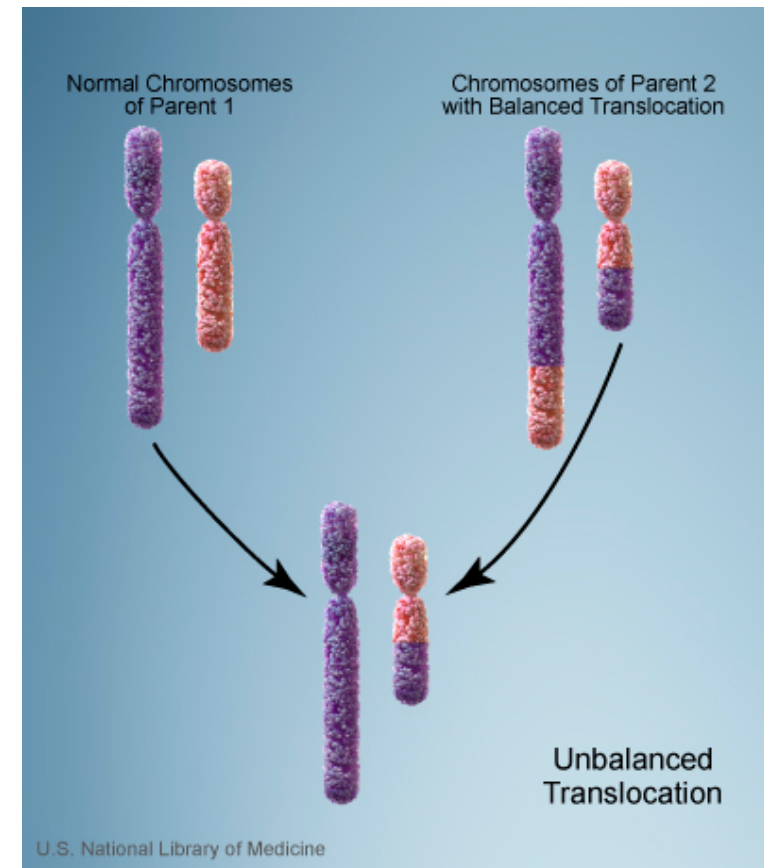
Due tipi:
terminale o
interstiziale



Traslocazione

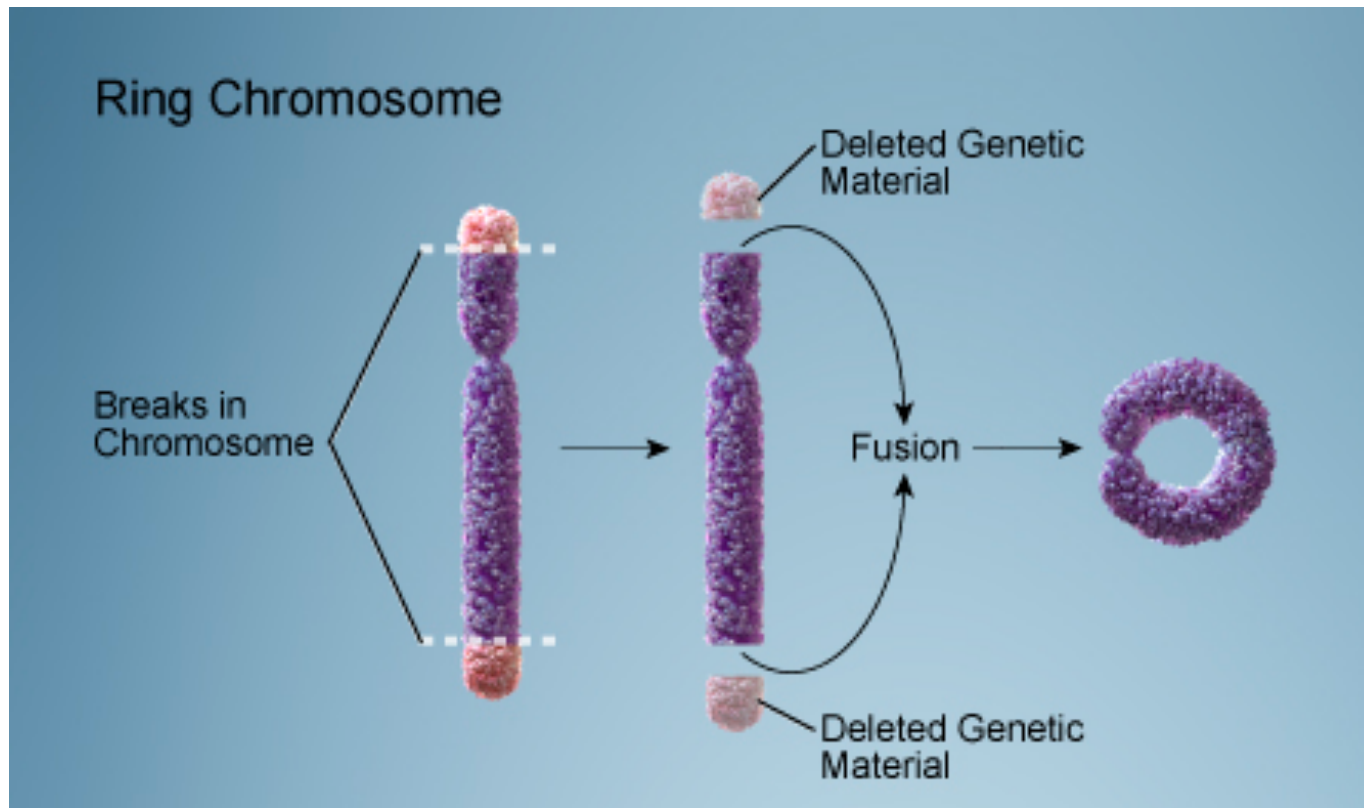


Traslocazione bilanciata: non c'è perdita né guadagno di materiale genetico (può essere trovata in persone sane)

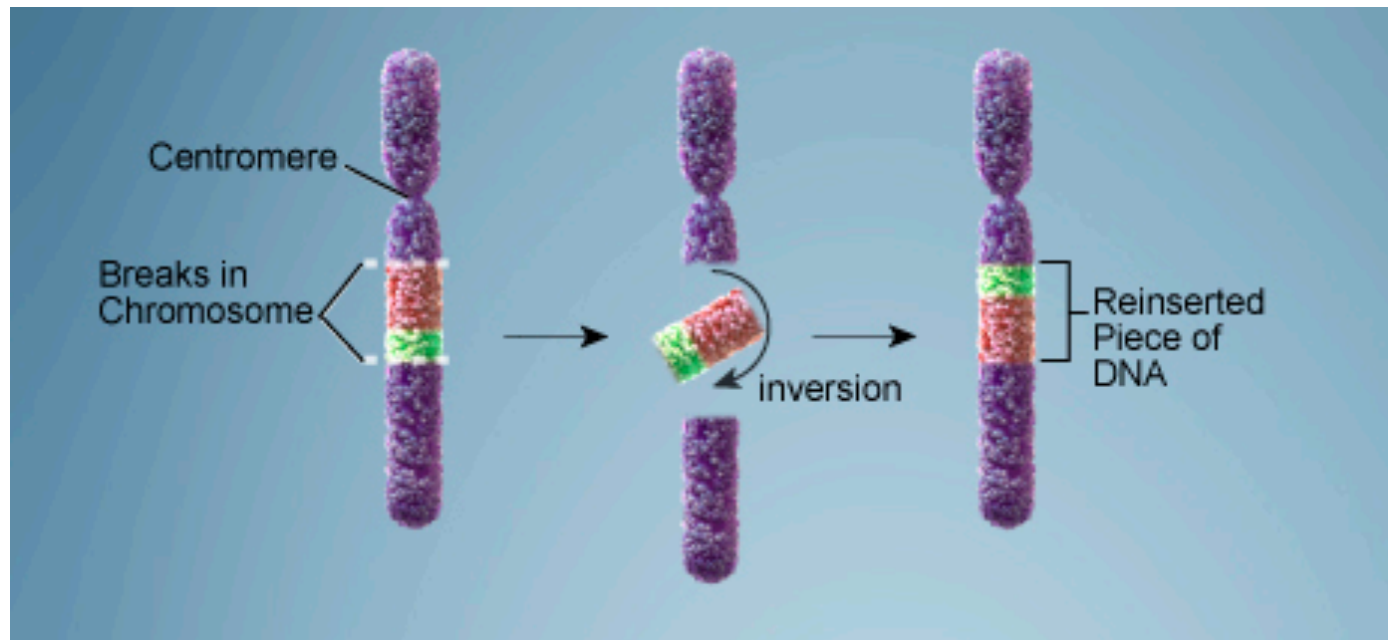


Traslocazione sbilanciata: perdita o guadagno di materiale genetico (di solito associata a un fenotipo anomalo)

Cromosoma ad anello



Inversione

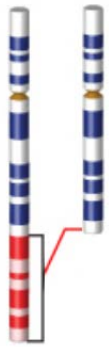


Ritorno a PMS

Due tipi di difetti genetici

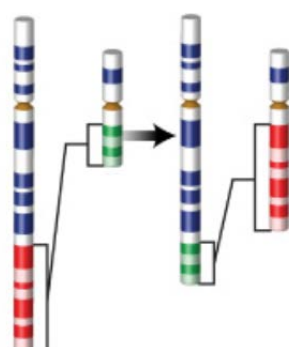
- Anomalie cromosomiche della regione 22q13.33

Delezione



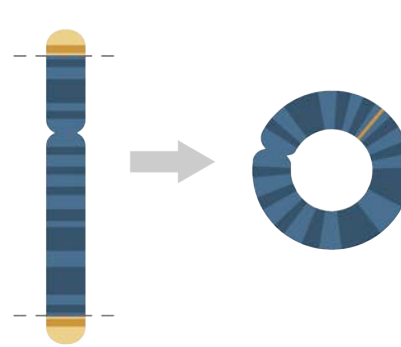
Delezione semplice

Traslocazione



Traslocazione + delezione
+ duplicazione

Cromosoma ad nullo



Cromosoma 22 ad anello + delezione

mille o milioni di
“lettere” (nucleotidi)
alterati

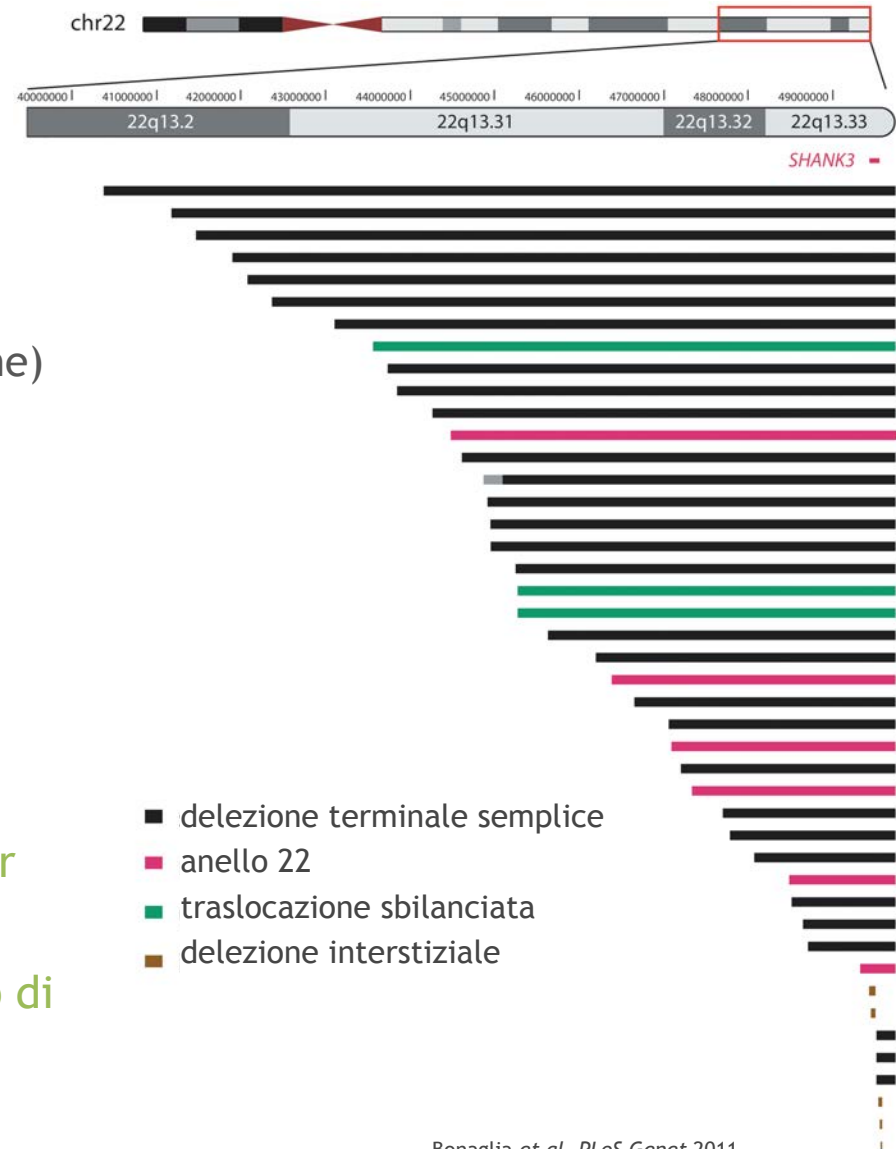
diagnosticato con
microarray +
cariotipo/FISH

- Mutazioni del gene *SHANK3*

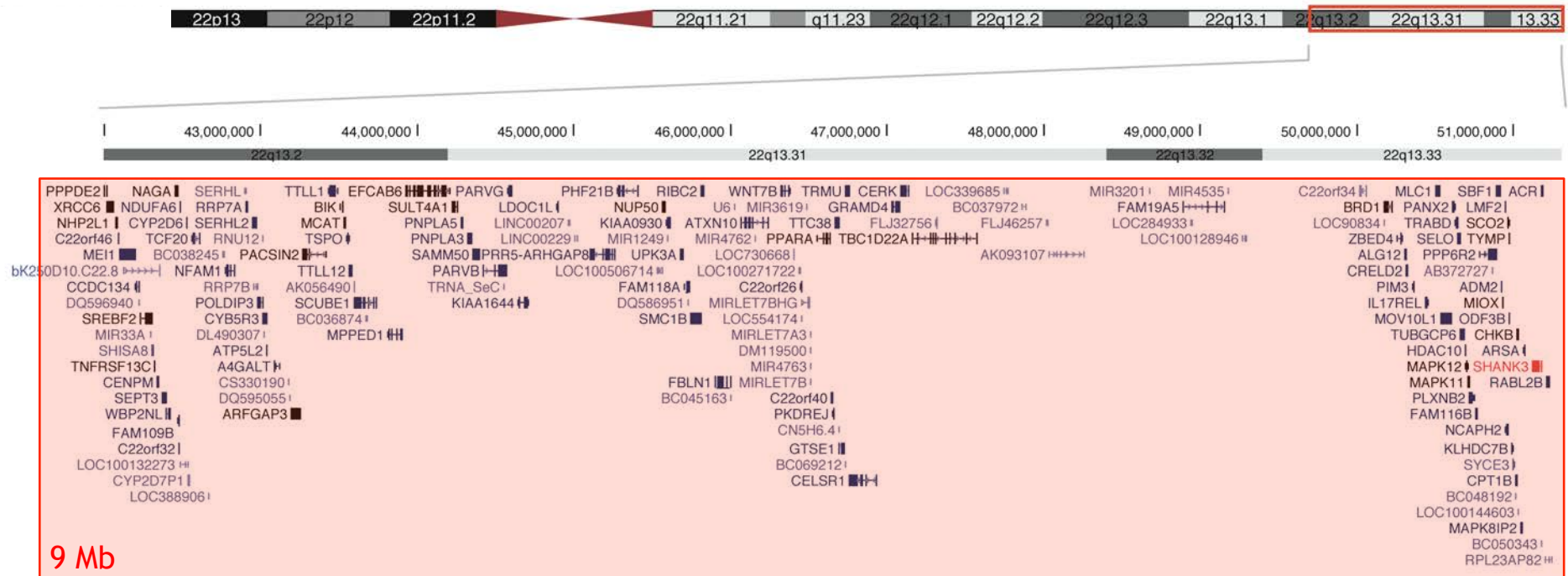
Sindrome di Phelan-McDermid/Sindrome di delezione 22q13

Delezione banda 22q13.3:

- delezione terminale semplice
- anomalia cromosomica sbilanciata
(traslocazione, cromosoma ad anello, inversione)
- delezione interstiziale
- Dimensione della delezione molto variabile
(5 kb – 9.2 Mb)
- ~90% *de novo*, ~10% traslocazione familiare
I genitori devono essere studiati con FISH per
escludere un riarrangiamento cromosomico
bilanciato associato ad un aumentato rischio di
ricorrenza

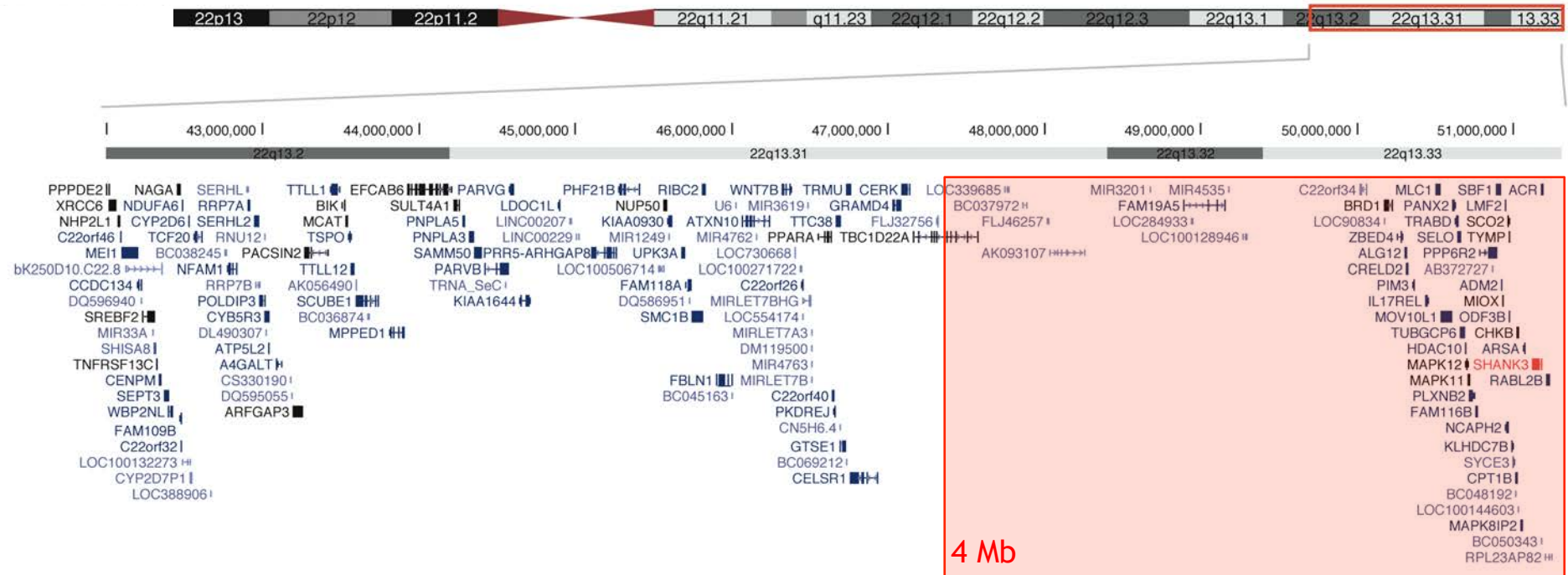


i geni inclusi variano in base alla dimensione della delezione



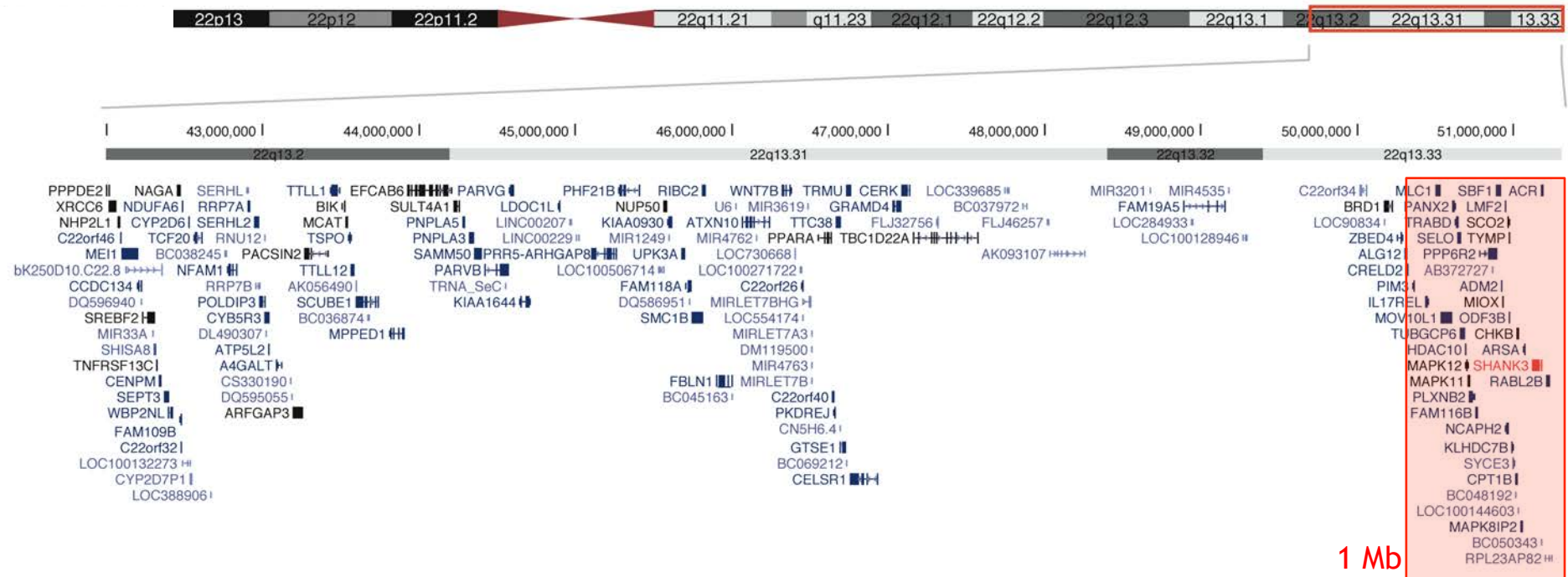
Geni inclusi nelle delezioni 22q13

i geni inclusi variano in base alla dimensione della delezione

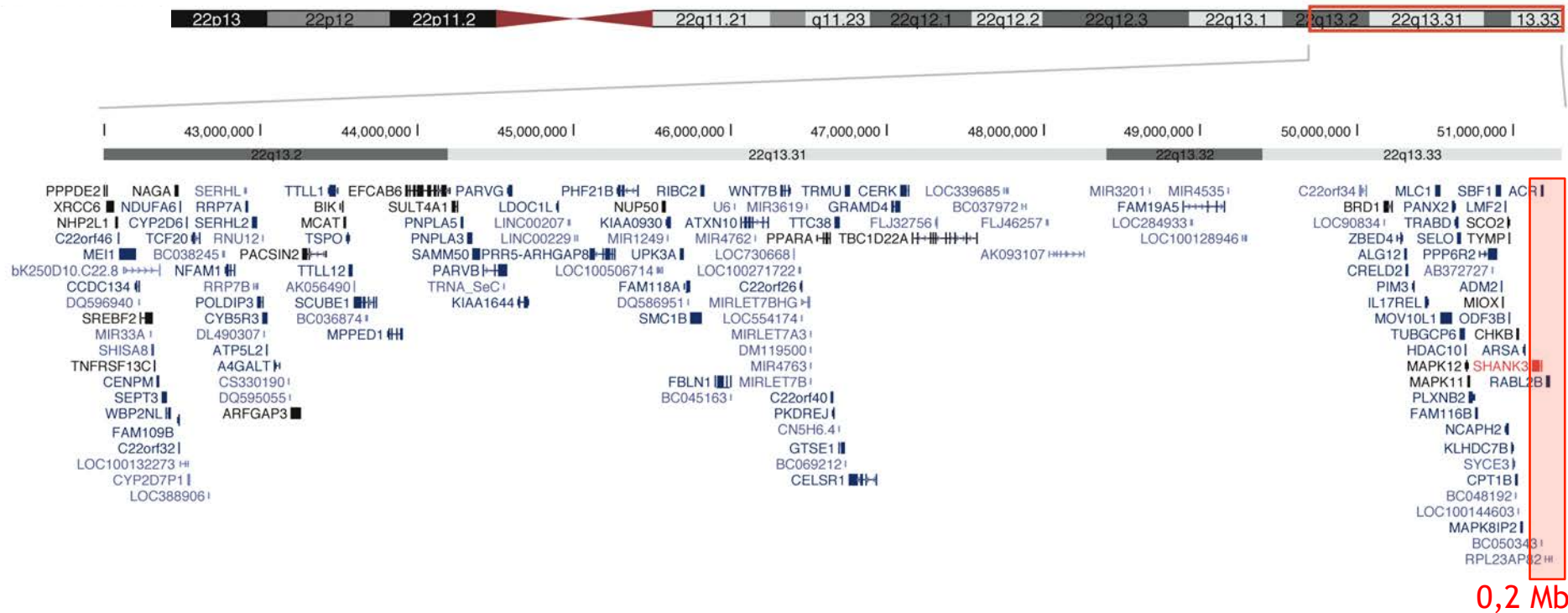


Geni inclusi nelle delezioni 22q13

i geni inclusi variano in base alla dimensione della delezione



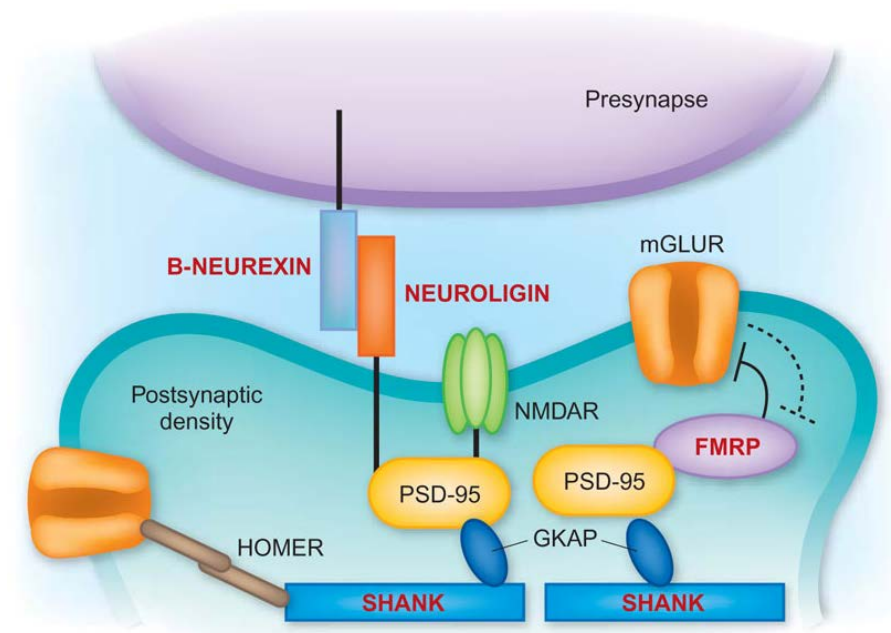
i geni inclusi variano in base alla dimensione della delezione



SHANK3

SHANK3 (SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3)

- proteina impalcatura
- situata nella densità postsinaptica delle sinapsi eccitatorie
- fornisce la struttura per la segnalazione molecolare



Neurofibromatosi tipo 2 e anello 22

Multifocal meningiomas in a patient with a constitutional ring chromosome 22

T ARINAMI*, I KONDO†, H HAMAGUCHI†, AND S NAKAJIMA*

Hum Genet (1997) 100:67–74

© Springer-Verlag 1997

ORIGINAL INVESTIGATION

Hildegard Kehr-Sawatzki · Martin Udart
Winfrid Krone · Reinhard Baden · Raimund Fahsold
Gilles Thomas · Beatrice Schmucker · Günter Assum

Mutational analysis and expression studies of the neurofibromatosis type 2 (NF2) gene in a patient with a ring chromosome 22 and NF2

LETTER TO JMG

J Med Genet 2004;41:529–534. doi: 10.1136/jmg.2003.016774

Constitutional rearrangements of chromosome 22 as a cause of neurofibromatosis 2

T Tsilchorozidou, F H Menko, F Laloo, A Kidd, R De Silva, H Thomas, P Smith, A Malcolmson, J Dore, K Madan, A Brown, J G Yovos, M Tsaligopoulos, N Vogiatzis, M E Baser, A J Wallace, D G R Evans

BMC Medical Genetics



Case report

Open Access

Pathogenesis of vestibular schwannoma in ring chromosome 22

Ellen Denayer¹, Hilde Brems¹, Paul de Cock², Gareth D Evans³, Frank Van Calenbergh⁴, Naomi Bowers³, Raf Sciot⁵, Maria Debiec-Rychter¹, Joris V Vermeesch¹, Jean-Pierre Fryns¹ and Eric Legius^{*1}

CLINICAL GENETICS
An International Journal of Genetics, Molecular and Personalized Medicine

Clin Genet 2012; 81: 82–87
Printed in Singapore. All rights reserved

Short Report

Ring chromosome 22 and neurofibromatosis type II: proof of two-hit model for the loss of the *NF2* gene in the development of meningioma

B Zirn^a, L Arning^b, I Bartels^c, M Shoukier^c, S Hoffjan^b, B Neubauer^d and A Hahn^d

Neurology 89 October 24, 2017

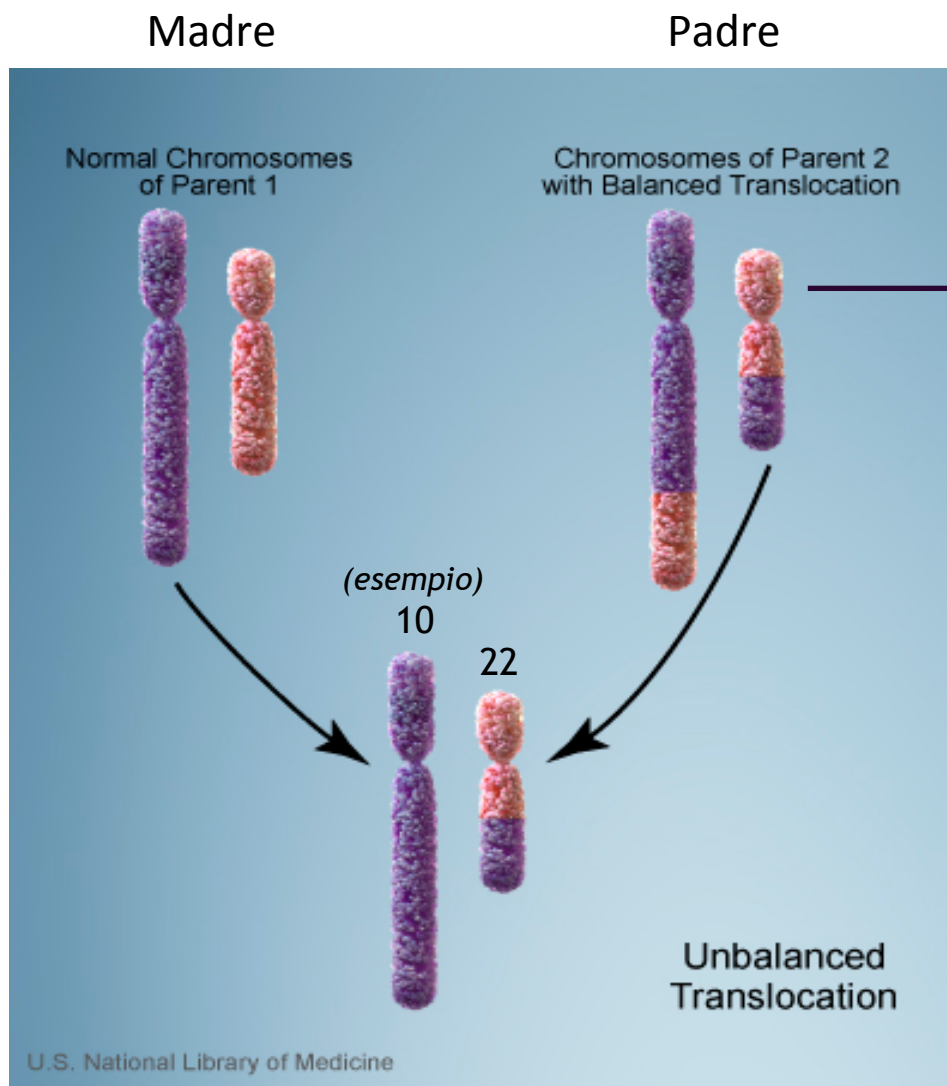
A common cause for Phelan-McDermid syndrome and neurofibromatosis type 2

One ring to bind them

Ariel M. Lyons-Warren, MD, PhD Sau Wai Cheung, PhD J. Lloyd Holder Jr., MD, PhD

- >12 pazienti con anello 22 y NF2 descritti
- Età di manifestazione dei tumori: pubertà – 39 anni
- I pazienti con anello 22 devono essere monitorati per la comparsa dei tumori NF2 dalla pubertà
- Manifestazioni:
 - Problemi uditivi e di equilibrio → schwannoma vestibolare
 - Convulsioni → meningioma
 - Disturbi marcia → tumore spinale
 - Altre: neurofibromi periferici, schwannomi periferici, macchie café-au-lait, cataratte

Rischio di ricorrenza nelle traslocazioni

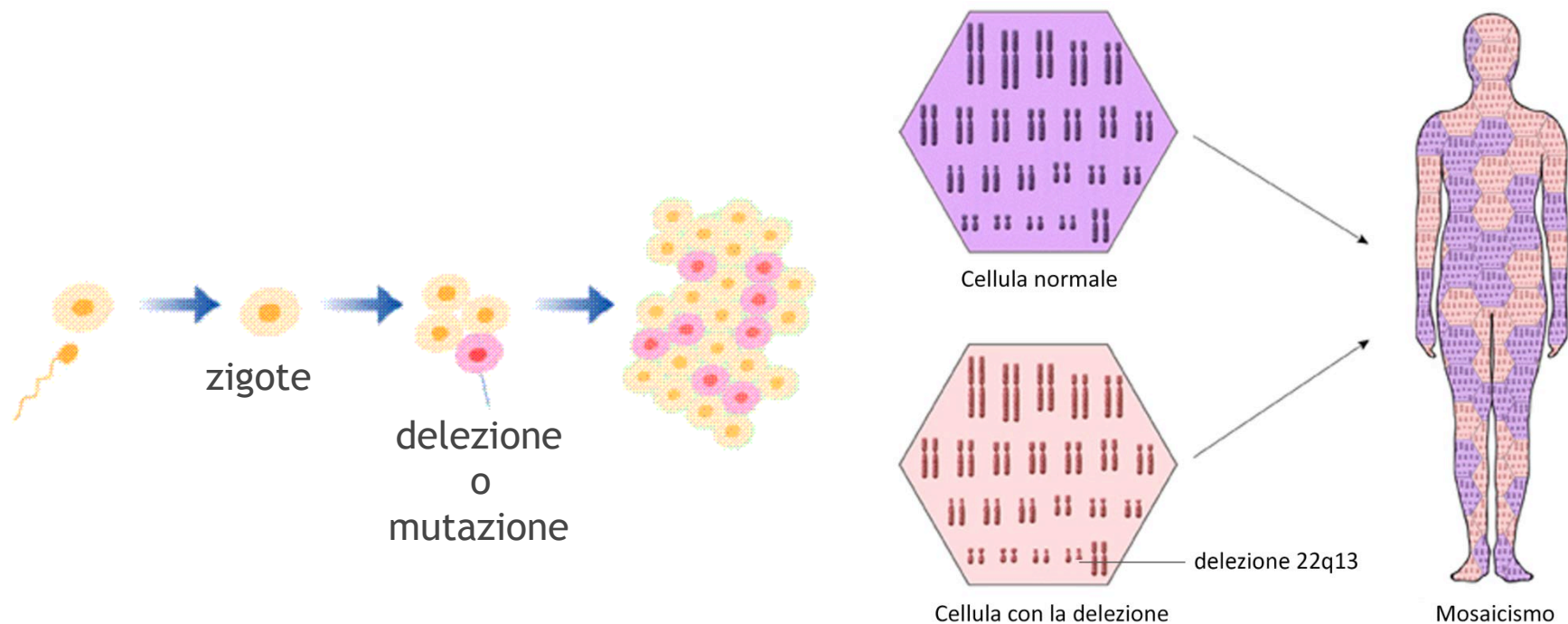


Traslocazione **bilanciata** nel padre

4 possibilità di trasmissione ai figli:

1. cromosomi 10 e 22 normali
2. cromosomi 10 e 22 anormali (traslocazione **bilanciata**)
3. 22 normale + cromosoma 10 anormale: delezione 10q, duplicazione 22q (traslocazione **sbilanciata**)
4. 10 normale + cromosoma 22 anormale: delezione 22q, duplicazione 10q (traslocazione **sbilanciata**)

Mosaicismo



- Delezioni, anelli 22, o mutazioni *SHANK3* in mosaico
- Causa di manifestazioni variabili: i difetti in mosaico con un tasso basso sono associati a fenotipi più lievi
- Il mosaicismo parentale non si riconosce nelle mutazioni apparentemente *de novo* y contribuisce al rischio di ricorrenza inaspettata in altri figli → consiglio genetico

Follow-up genetico per la sindrome di Phelan-McDermid

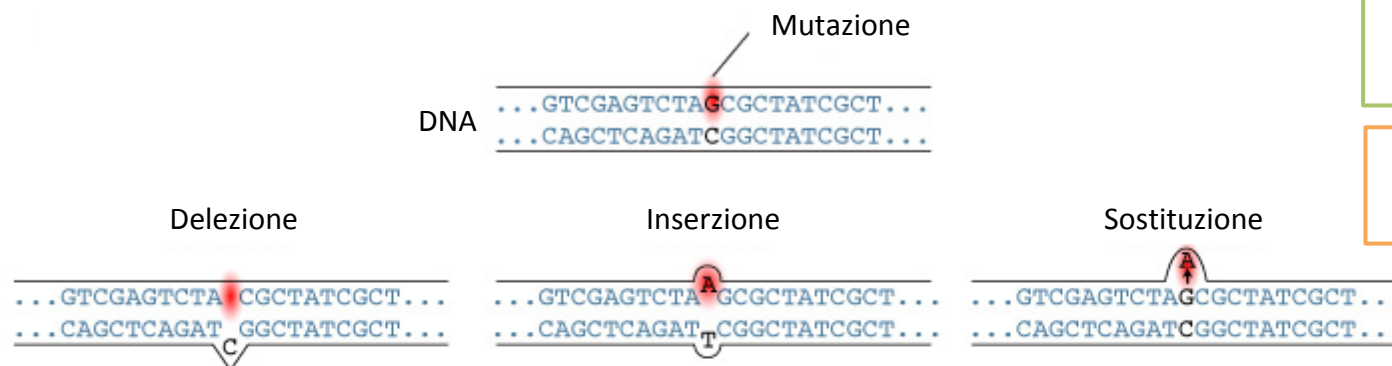
Delezioni 22q13

Cosa c'è da sapere sulla delezione di vostro figlio?	Come potete saperlo?	Perché è importante?
1 Qual è la dimensione della delezione?	I microarray cromosomici definiscono la dimensione della delezione	La dimensione e la posizione della delezione permettono di determinare quali geni sono deleti. Le delezioni che includono il gene SHANK3 causano la sindrome de Phelan-McDermid.
2 Si tratta di una delezione terminale o interstiziale ?	I microarray possono identificare la posizione della delezione	
3 La delezione è associata ad un cromosoma 22 ad anello ? (11% dei casi di PMS)	Va effettuato un test del cariotipo	I pazienti con cromosoma ad anello hanno un rischio aumentato di sviluppare neurofibromatosi di tipo 2 , una condizione che causa tumori nel sistema nervoso e perdita dell'udito, e pertanto necessita di essere monitorata.
4 La delezione è associata ad una traslocazione ? (8% dei casi di PMS) (Più comune nelle persone il cui microarray mostra una delezione terminale 22q13 e una duplicazione terminale di un altro cromosoma)	Va effettuato un test FISH	Le traslocazioni "sbilanciate" (associate a delezioni o duplicazioni) possono essere ereditate da genitori sani portatori di una traslocazione "bilanciata". I portatori di traslocazioni bilanciate hanno un rischio aumentato di avere altri figli affetti .
5 La delezione è de novo (assente nei genitori) o ereditata ?	Va effettuato un test FISH nei genitori (e in altri membri della famiglia se i genitori risultano positivi). Le piccole delezioni non sono individuabili con la FISH e dovrebbero essere testate con microarray o MLPA.	I genitori (e altri membri della famiglia) possono avere riarrangiamenti cromosomici che aumentano il loro rischio di avere figli con una delezione .

Due tipi di difetti genetici

- Anomalie cromosomiche della regione 22q13.33

- Mutazioni del gene *SHANK3*



solo 1 o poche
“lettere” alterate

diagnosticate con
sequenziamento

RESEARCH

Open Access



Delineation of the genetic and clinical spectrum of Phelan-McDermid syndrome caused by *SHANK3* point mutations

Silvia De Rubeis^{1,2†} , Paige M. Siper^{1,2†} , Allison Durkin¹ , Jordana Weissman¹ , François Muratet^{1,2},
Danielle Halpern^{1,2} , Maria del Pilar Trelles^{1,2} , Yitzchak Frank^{1,3} , Reymundo Lozano^{1,2,4,5} , A. Ting Wang^{1,2} ,
J. Lloyd Holder Jr⁶ , Catalina Betancur^{7*} , Joseph D. Buxbaum^{1,2,5,8,9,10*}  and Alexander Kolevzon^{1,2,4,10*} 

Mutazioni puntuali di *SHANK3* in 17 pazienti

Table 1 *SHANK3* point mutations in 17 individuals described in this study

ID	Coding DNA change ^a	Protein change ^b	Genomic change (hg19)	Location	Effect	Inheritance
S1	c.1527G>A	p.Trp509*	chr22:g.51137146G>A	Exon 12	Nonsense	De novo
S2	c.2471delC	p.Pro824Argfs*69	chr22:g.51158732delC	Exon 21	Frameshift	De novo
S3	c.2499delG	p.Pro834Argfs*59	chr22:g.51158760delG	Exon 21	Frameshift	De novo
S4	c.2946_2949delCCGC	p.Arg983Serfs*94	chr22:g.51159207_51159210delCCGC	Exon 21	Frameshift	De novo
S5	c.3095_3107delTGGGGGCCATCGA	p.Val1032Glyfs*42	chr22:g.51159356_51159368delTGGGGGCCATCGA	Exon 21	Frameshift	De novo
S6	c.3424_3425delCT	p.Leu1142Valfs*153	chr22:g.51159685_51159686delCT	Exon 21	Frameshift	De novo
S7	c.3679dupG	p.Ala1227Glyfs*69	chr22:g.51159940dupG	Exon 21	Frameshift	Non-paternal
S8	c.3679dupG	p.Ala1227Glyfs*69	chr22:g.51159940dupG	Exon 21	Frameshift	De novo
B1	c.3679dupG	p.Ala1227Glyfs*69	chr22:g.51159940dupG	Exon 21	Frameshift	De novo
S9	c.3764_3776delGGGCCAGCCCCC	p.Arg1255Leufs*25	chr22:g.51160025_51160037delGGGCCAGCCCCC	Exon 21	Frameshift	De novo
B2, B3	c.4065_4066delTG	p.Val1357Glyfs*4	chr22:g.51160326_51160327delTG	Exon 21	Frameshift	De novo
S10	c.4229delC	p.Pro1410Hisfs*18	chr22:g.51160490delC	Exon 21	Frameshift	De novo
S11	c.4577_4578delCC	p.Ala1526Glufs*16	chr22:g.51160838_51160839delCC	Exon 22	Frameshift	De novo
S12	c.4906_4921dupTCCCCCTGCGGTCGC	p.Pro1641Leufs*58	chr22:g.51169450_51169465dupTCCCCCTGCGGTCGC	Exon 22	Frameshift	De novo
S13 ⁹	c.5008A>T	p.Lys1670*	chr22:g.51169552A>T	Exon 22	Nonsense	Non-maternal
S14	c.5014G>T	p.Asp1672Tyr	chr22:g.51169558G>T	Exon 22	Missense	De novo

^aNM_033517.1

^bNP_277052.1 (Q9BYB0-1)

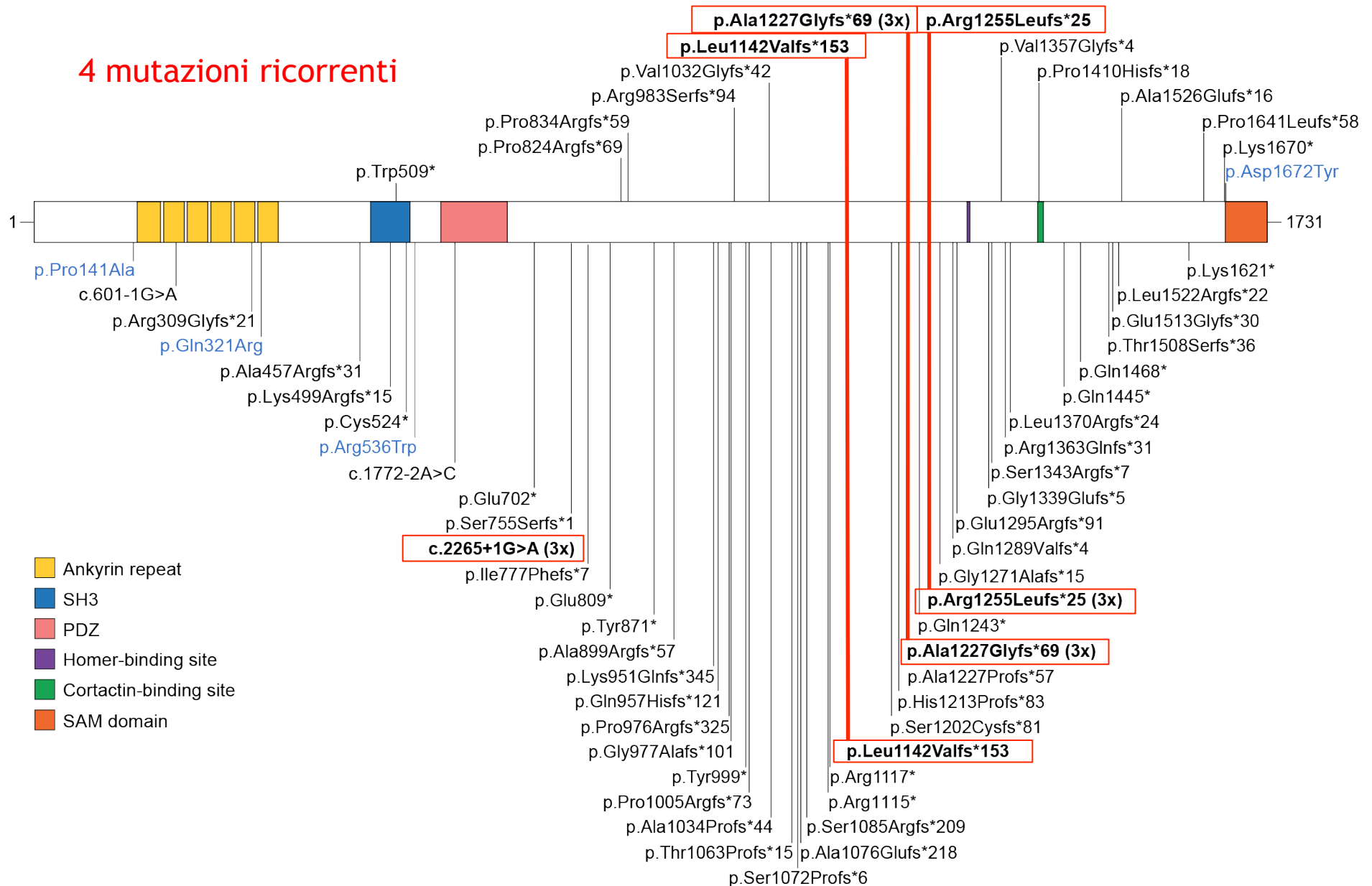
Varianti: 13 ‘frameshift’ (delezione o duplicazione de 1 o poche ‘lettere’)

2 ‘nonsense’ (codone ‘stop’)

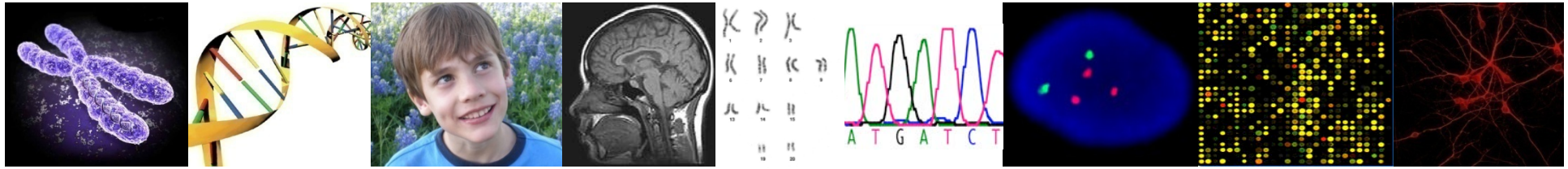
1 ‘missense’ (sostituzione di una ‘lettera’ per un altra)

Tutte sono *de novo* (assenti nei genitori)

Mutazioni puntuali di *SHANK3*



Caratteristiche cliniche	Mutazioni <i>SHANK3</i> (De Rubeis et al. 2018)	Delezioni 22q13 (Soorya et al. 2013)
Disabilità intellettuale	17/17 (100%)	29/30 (97%)
Anomalie comportamentali		
DSA	11/16 (69%)	26/30 (87%)
Disturbi severi del linguaggio	17/17 (100%)	30/30 (100%)
Comportamenti ripetitivi	16/17 (94%)	30/30 (100%)
Disturbi del sonno	10/17 (59%)	12/30 (40%)
Anomalie neurologiche		
Ipotonia	16/17 (94%)	23/30 (77%)
Anomalie dell'andatura	14/17 (82%)	13/14 (93%)
Crisi epilettiche	5/17 (29%)	12/30 (40%)
RM anormale	5/15 (33%)	18/26 (69%)
Caratteristiche dismorfiche		
Ciglia lunghe	8/11 (73%)	13/30 (43%)
Naso bulboso	6/11 (55%)	15/30 (50%)
Unghie displastiche	7/11 (64%)	11/30 (37%)
Reflusso gastroesofageo	5/17 (29%)	13/30 (43%)
Stipsi/diarrea	11/17 (65%)	11/30 (37%)
Aumento della tolleranza al dolore	16/17 (94%)	26/30 (87%)
Anomalie renali	0/17	12/30 (40%)



Registro Internazionale PMS

Phelan-McDermid Syndrome International Registry

<https://pmsiregistry.patientcrossroads.org/it.html>



Phelan-McDermid Syndrome
INTERNATIONAL REGISTRY

Select  Italian (IT) ▼

Casa

[A proposito di](#)

[Instructions](#)

[Sperimentazioni Cliniche](#)

[Glossario](#)

[Help](#)

 Nome utente

 Password

☐ Ricordami

Accesso

[Dimenticate le credenziali?](#)

NEWSFLASH

Sign in to Reconsent

Welcome to the Phelan-McDermid Syndrome International Registry. Please sign in to review and complete the new Informed Consent. There are new data sharing options, including the option to participate in the Phelan-McDermid Syndrome Data Network (PMS_DN). Once you have answered the 8 questions in the informed consent, check "Yes, I agree to participate in the Registry." If you have any questions, please contact the Registry Coordinator at PMSIR@PMSF.org.

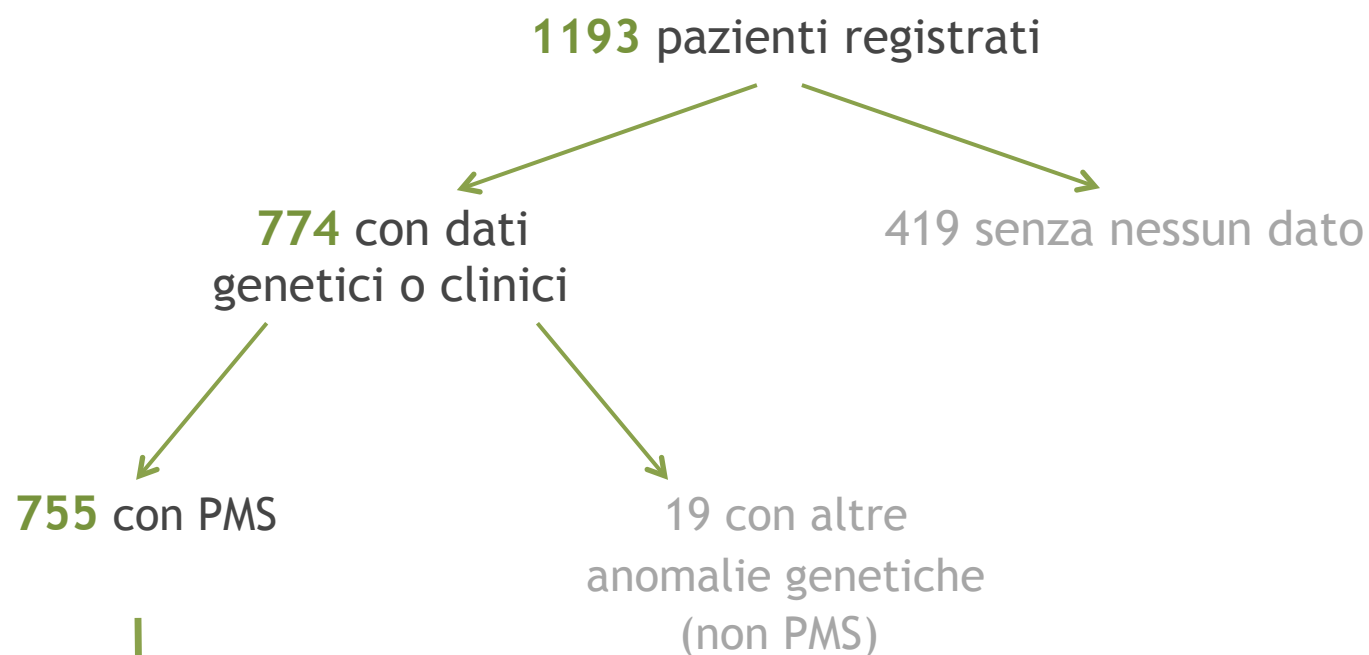


Benvenuti nel Registro Internazionale della Sindrome di Phelan-McDermid. Lo scopo di questo registro è quello di unificare le informazioni provenienti dai singoli individui con la sindrome di Phelan-McDermid in un unico database, che sarà utilizzato dai ricercatori per comprendere meglio la sindrome.

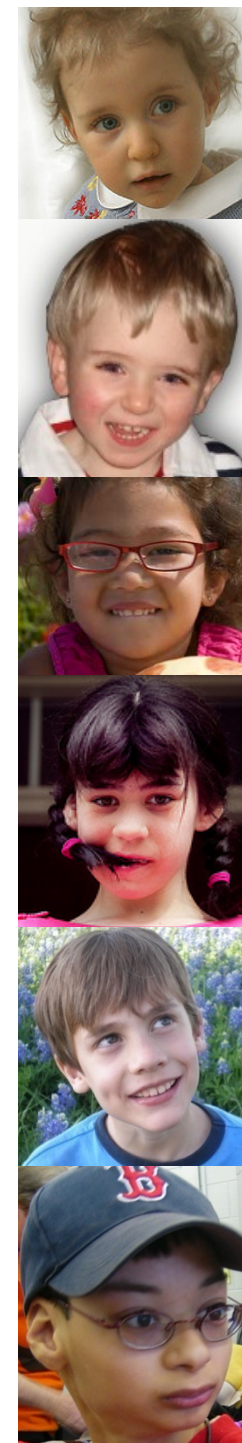
Premete qui per registrarvi ora!



Phelan-McDermid Syndrome INTERNATIONAL REGISTRY

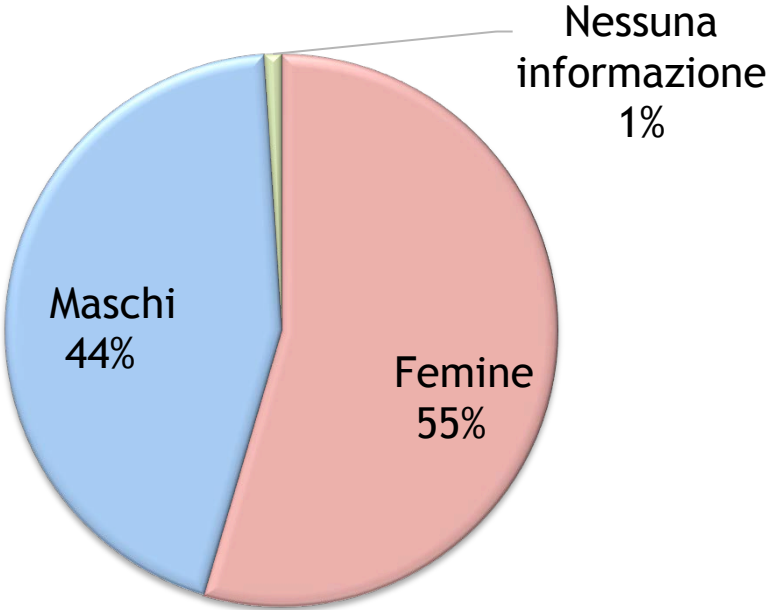


Analisi focalizzata su **755** pazienti (inclusi **293** array + **13** mutazioni)



Caratteristiche della popolazione

Ripartizione per sesso

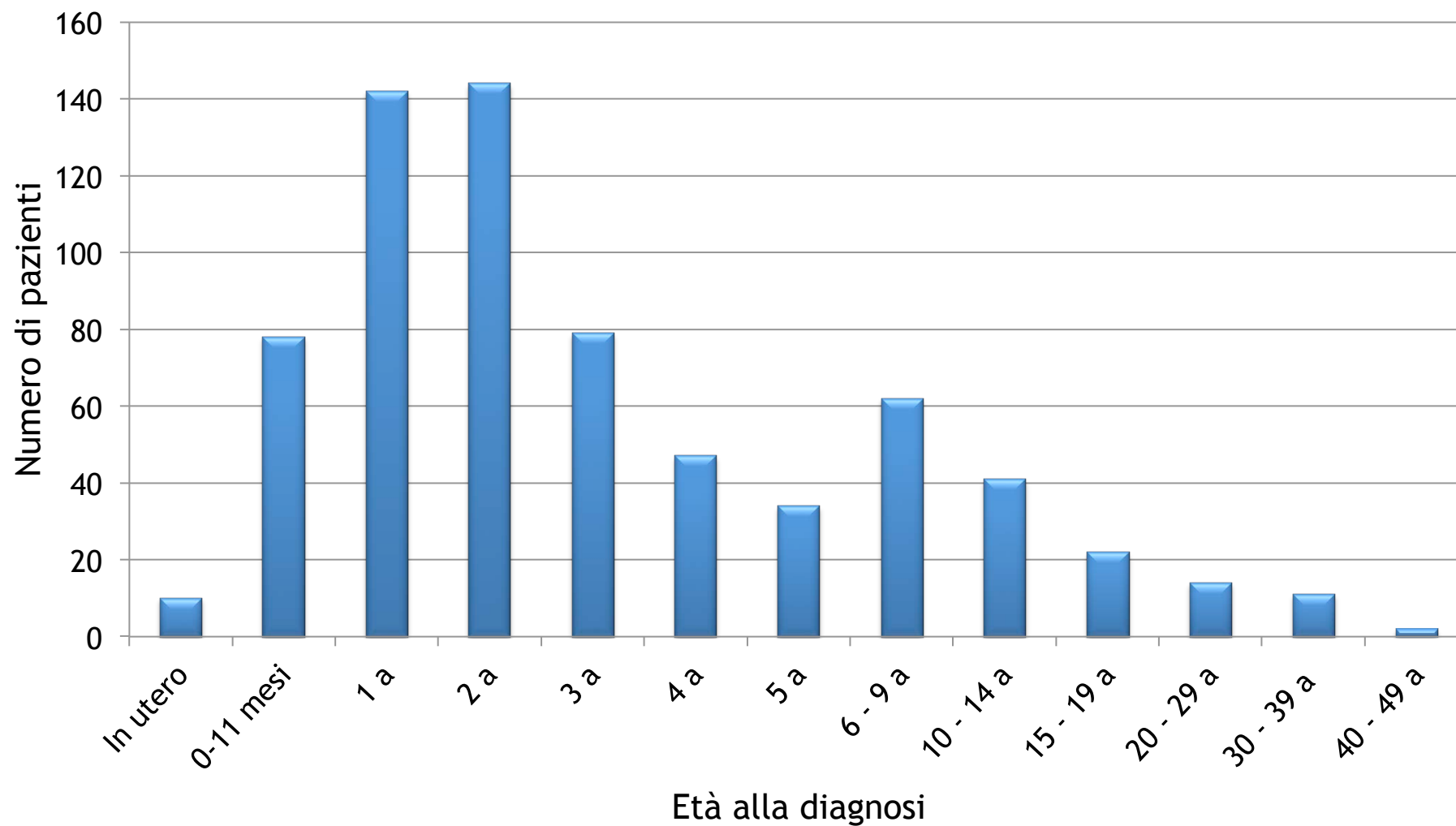


Età

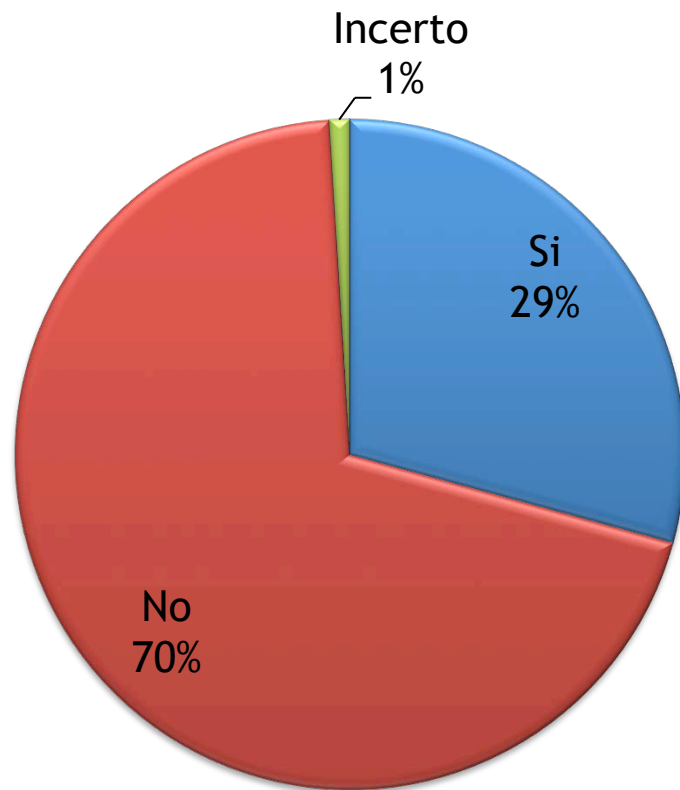
Media	13 anni
Gamma	1-52 anni

Paese	Pazienti
Stati Uniti	409
Regno Unito	54
Australia	42
Spagna	41
Canada	40
Francia	29
Italia	25
Brasile	20
Germania	10
Belgio	7
Polonia	7
Nuova Zelanda	6
Cile, Irlanda, Paesi Bassi	4 ognuno
Argentina, Croazia, Grecia, Messico, Portogallo, Russia, Svezia	3 ognuno
Colombia, Costa Rica, Finlandia, Lituania, Norvegia, Slovenia	2 ognuno
Danimarca, Israele, Kuwait, Lettonia, Malta, Romania, Serbia, Svizzera, Turchia, Ungheria, Uruguay	1 ognuno

Età dei pazienti alla diagnosi



Crisi epilettiche

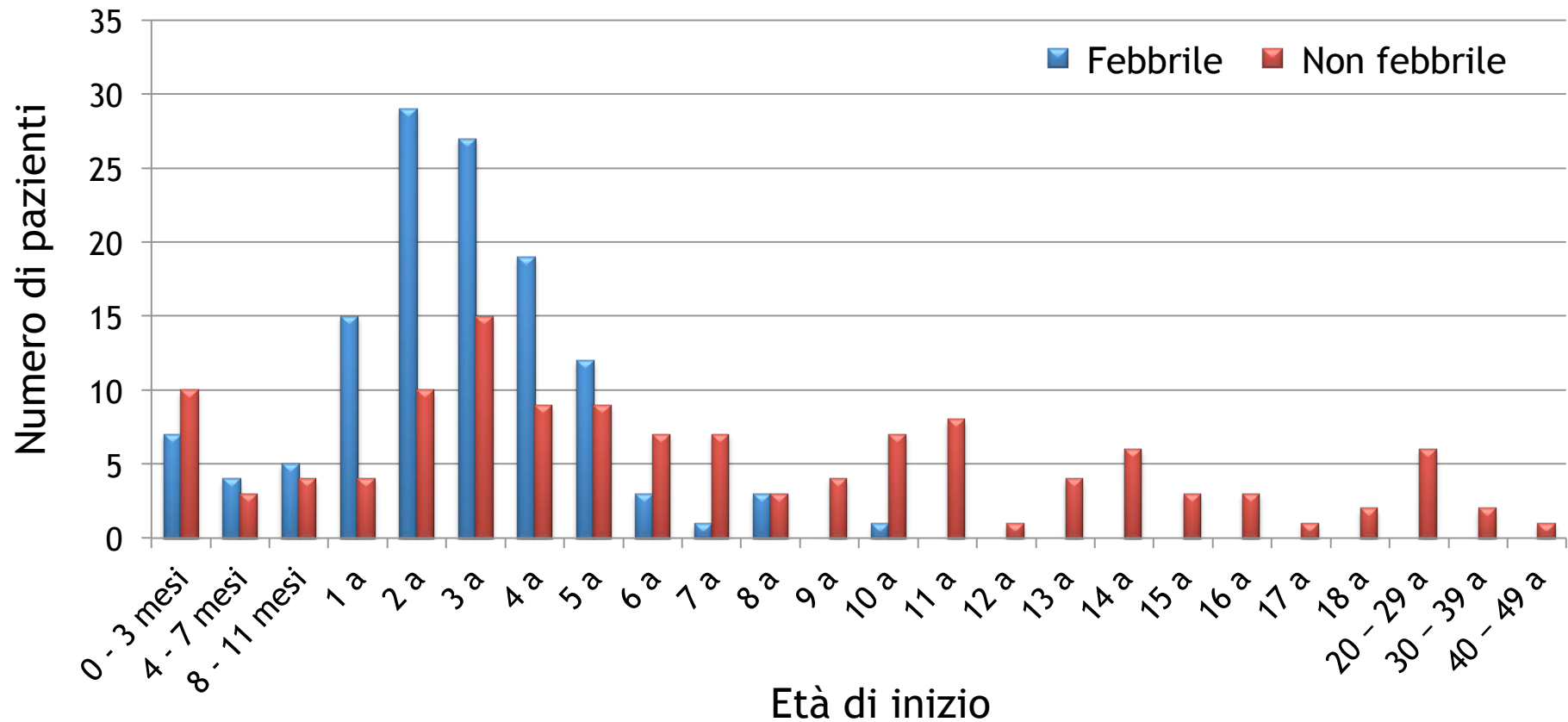


Totale: 725
(Nessuna risposta: 30)

Tipo di crisi	n
Convulsioni febbrili	127
Convulsioni non febbrili	138
Crisi di assenza	58
Crisi tonico-cloniche	40
Crisi parziali complesse	35
Crisi parziali semplici	12
Crisi di assenza atipiche	11
Crisi miocloniche	10
Crisi toniche	9
Crisi atoniche	8
Crisi secondariamente generalizzate	6
Crisi cloniche	5

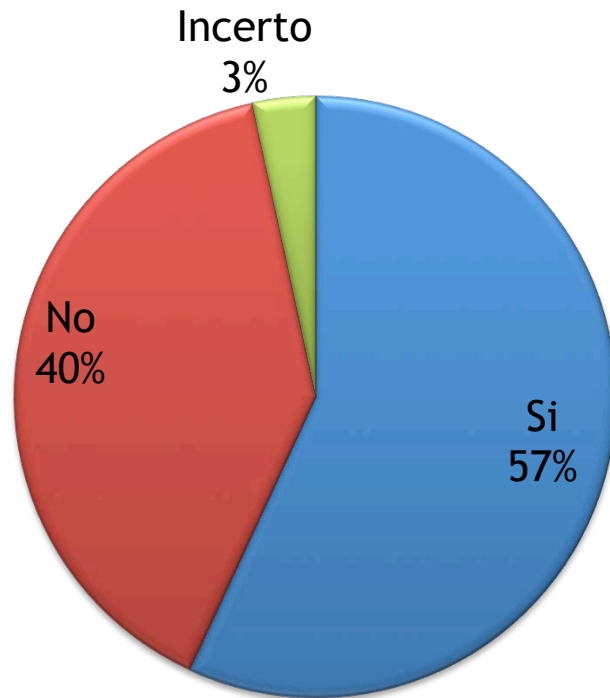
risposte multiple possibili

Età di inizio delle crisi epilettiche



755 pazienti

Problemi gastrointestinali

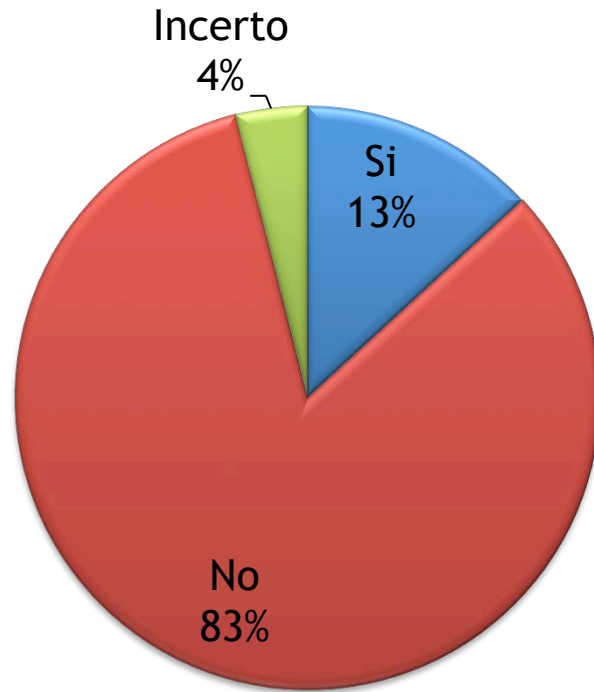


Totale: 656
(Nessuna risposta: 99)

Problemi	n
Reflusso gastroesofageo	268
Stipsi cronica	157
Diarrea cronica	52
Sindrome dell'intestino irritabile	14
Malattia infiammatoria intestinale	6
Ulcere peptiche	2
Altri	24

risposte multiple possibili

Difetti cardiaci congeniti



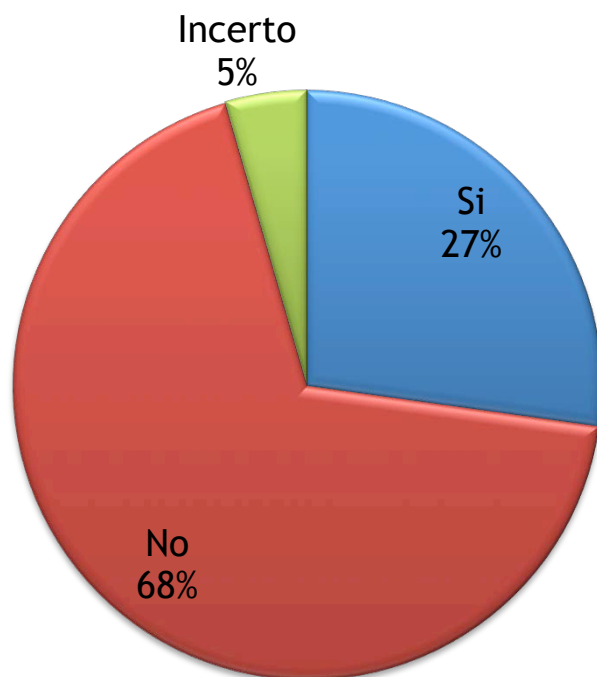
Totale: 638
(Nessuna risposta: 117)

Si noti che le domande senza risposta non possono essere utilizzate nelle analisi; per questo motivo, ai genitori viene chiesto di rispondere a tutte le domande, anche se la risposta è No

Difetti	n	Chirurgia
Difetti settali		
Pervietà del dotto arterioso	29	10
“Buco nel cuore”	17	4
Difetto del setto ventricolare	14	1
Problemi alle valvole cardiache		
Valvola aortica bicuspid	10	
Non specificato	6	
Stenosi valvolare aortica	4	2
Cardiomiopatia	1	
Anomalie dei grandi vasi		
Radice aortica ingrandita	5	
Vena cava superiore sinistra persistente	5	
Ritorno venoso polmonare anormale totale/Connessione venosa polmonare anormale	5	5
Dilatazione dell'aorta	4	
Coartazione dell'aorta	3	2
Dilatazione dell'arteria polmonare	1	
Altri	5	1

risposte multiple possibili

Difetti del rene e delle vie urinarie

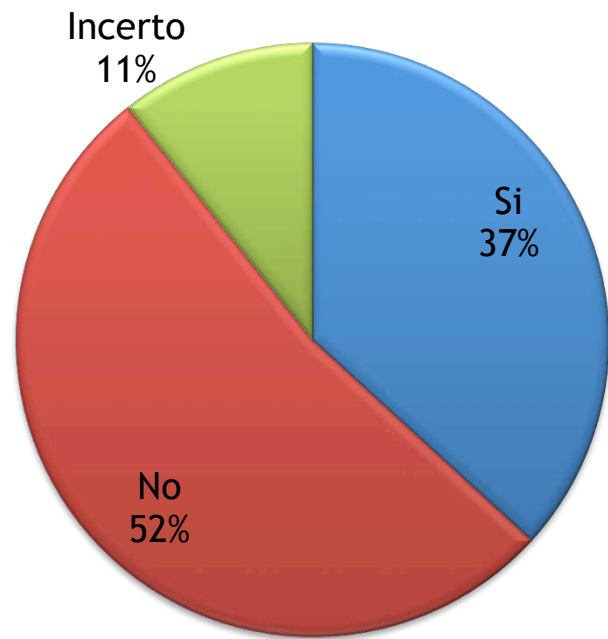


Totale: 625
(Nessuna risposta: 130)

Difetti	n
Reflusso vescico-ureterale	61
Idronefrosi	54
Infezioni ricorrenti del tratto urinario	38
Aumento della dimensione del rene	36
Rene displastico	29
Rene policistico	21
Rene duplicato	4
Calcoli renali	5
Altri	16

risposte multiple possibili

Malformazioni strutturali del cervello

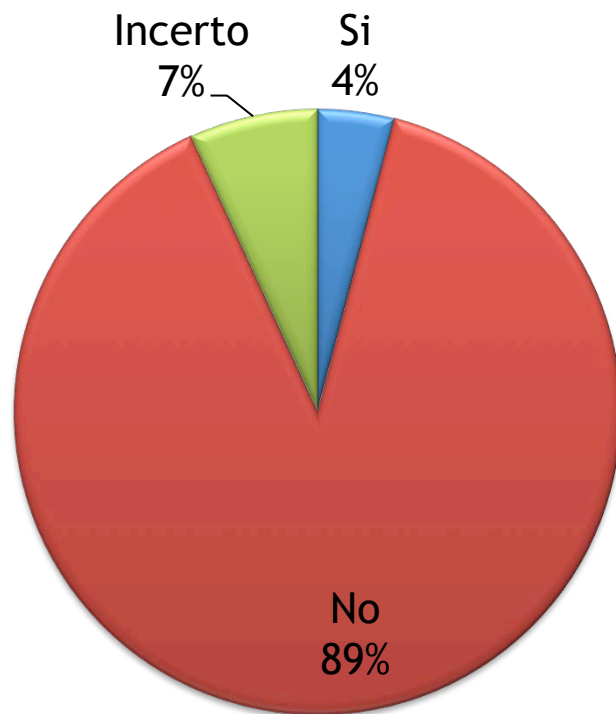


Totale: 609
(Nessuna risposta: 146)

Anomalie	n
Cisti aracnoide	65
Diminuzione della mielinizzazione	63
Ventricoli irregolari	55
Diminuzione della materia grigia	38
Dissplasia corticale	12
Altri	
Corpo calloso anormale	35
Malformazione cerebellare	10
Megacisterna magna	6
Leucoencefalopatia periventricolare	5
Idrocefalia	4
Malformazione venosa	2

risposte multiple possibili

Malattie della tiroide

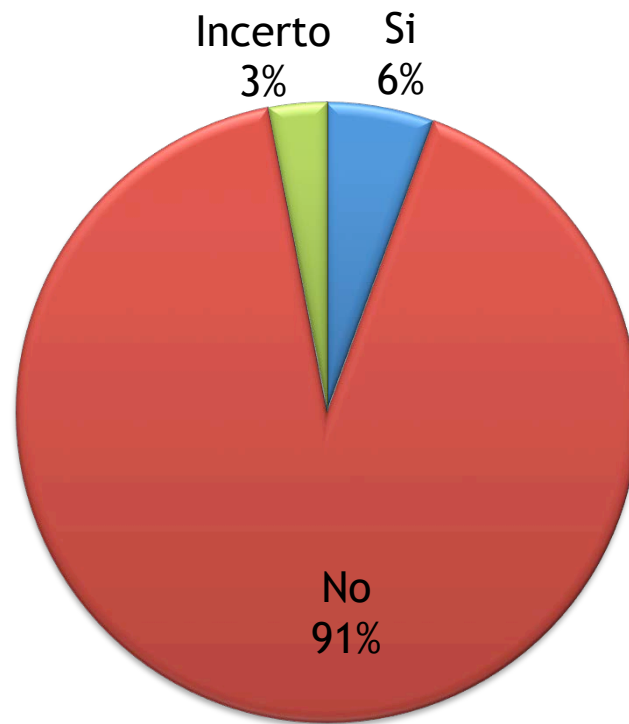


Malattia	n
Ipotiroidismo	18
Iperitiroidismo	6
Malattia di Hashimoto	2
Altre	4

risposte multiple possibili

Totale: 688
(Nessuna risposta: 67)

Linfedema



Totale: 666
(Nessuna risposta: 89)

497 pazienti con delezioni o mutazioni di *SHANK3*



Delezioni		Delezione terminale	282	(56.7%)
		Delezione interstiziale	6	(1.2%)
		Delezione non specificata	54	(10.9%)
		Traslocazione sbilanciata	42	(8.5%)
		Cromosoma ad anello	52	(10.5%)
		Delezione/duplicazione	16	(3.2%)
		Altri riarrangiamenti	5	(1%)
		Mutazione puntuale	40	(8%)



Correlazioni genotipo-fenotipo

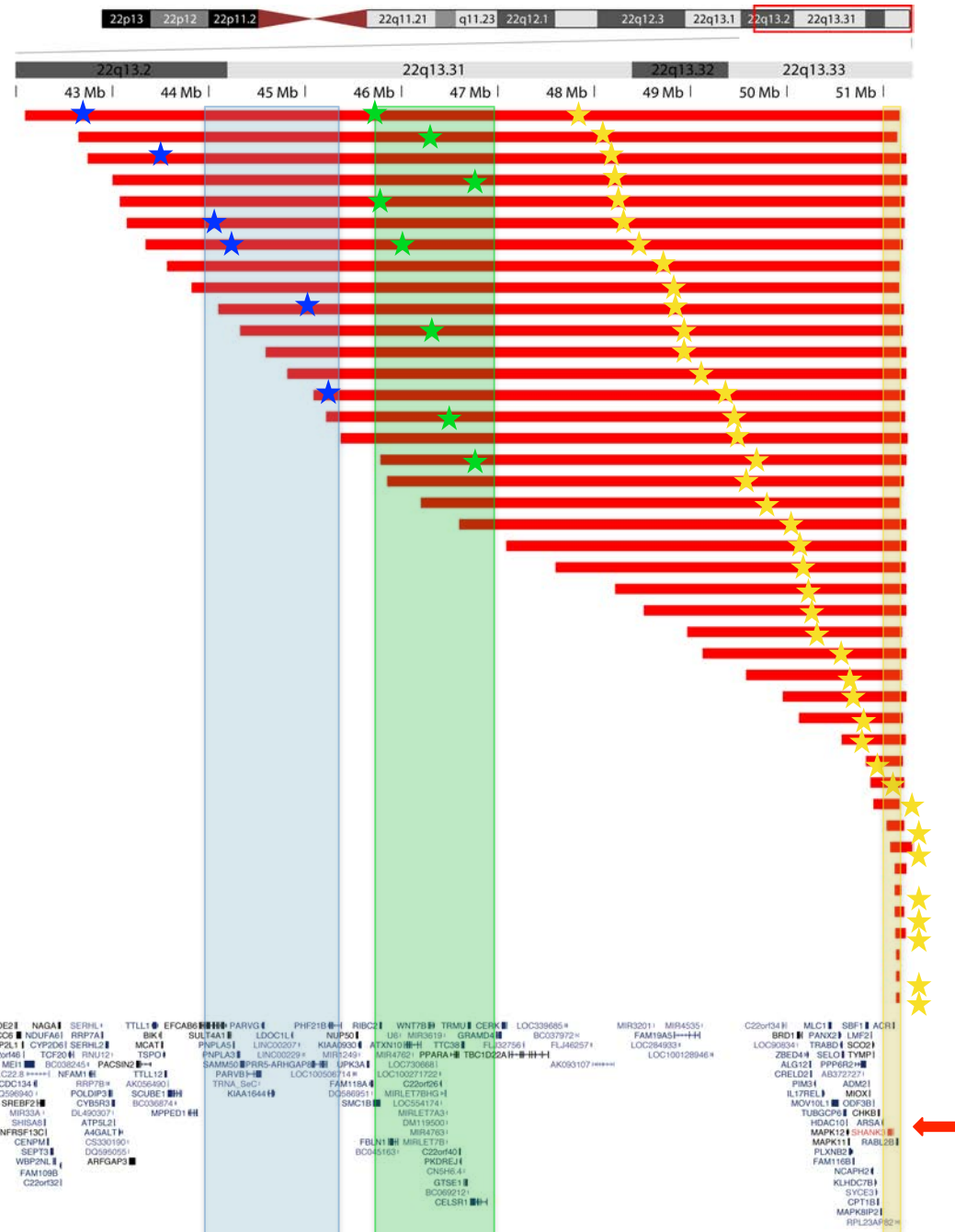
- ➡ Solo pazienti con delezione che hanno avuto un microarray o quelli con mutazioni di *SHANK3*

Esempi (*dati non reali*):

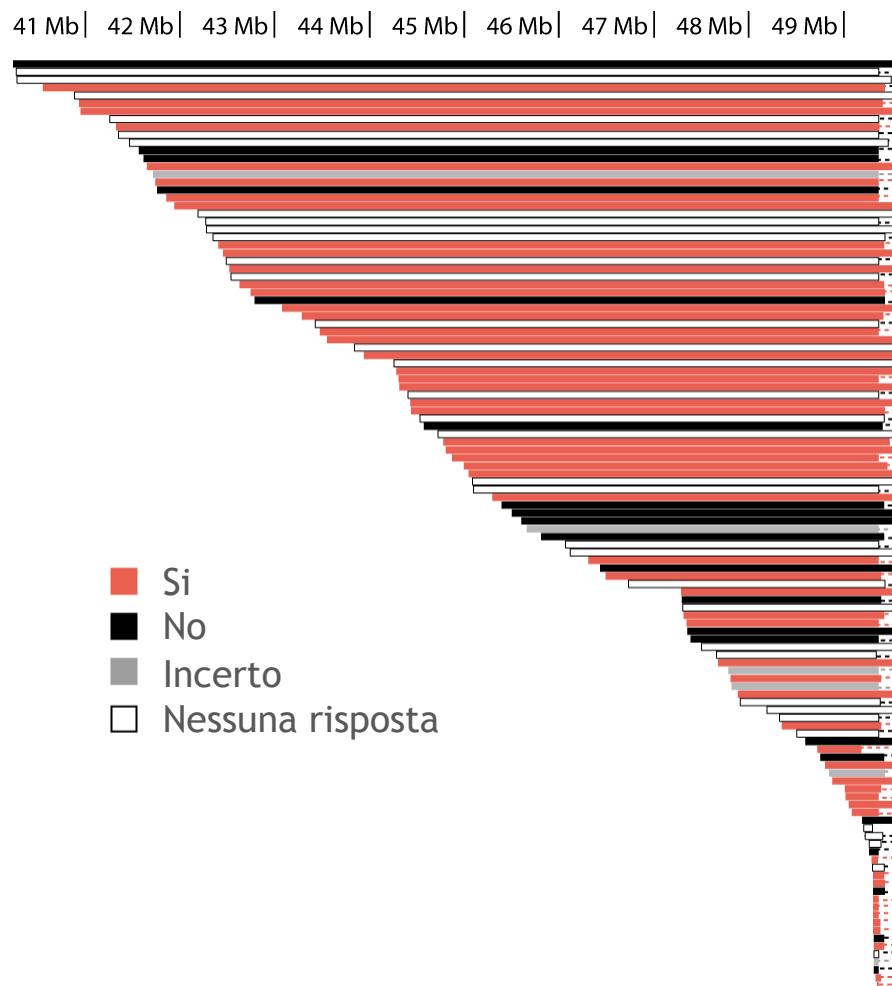
- ★ linguaggio anormale
- ★ difetti cardiaci
- ★ difetti renali

Obiettivi

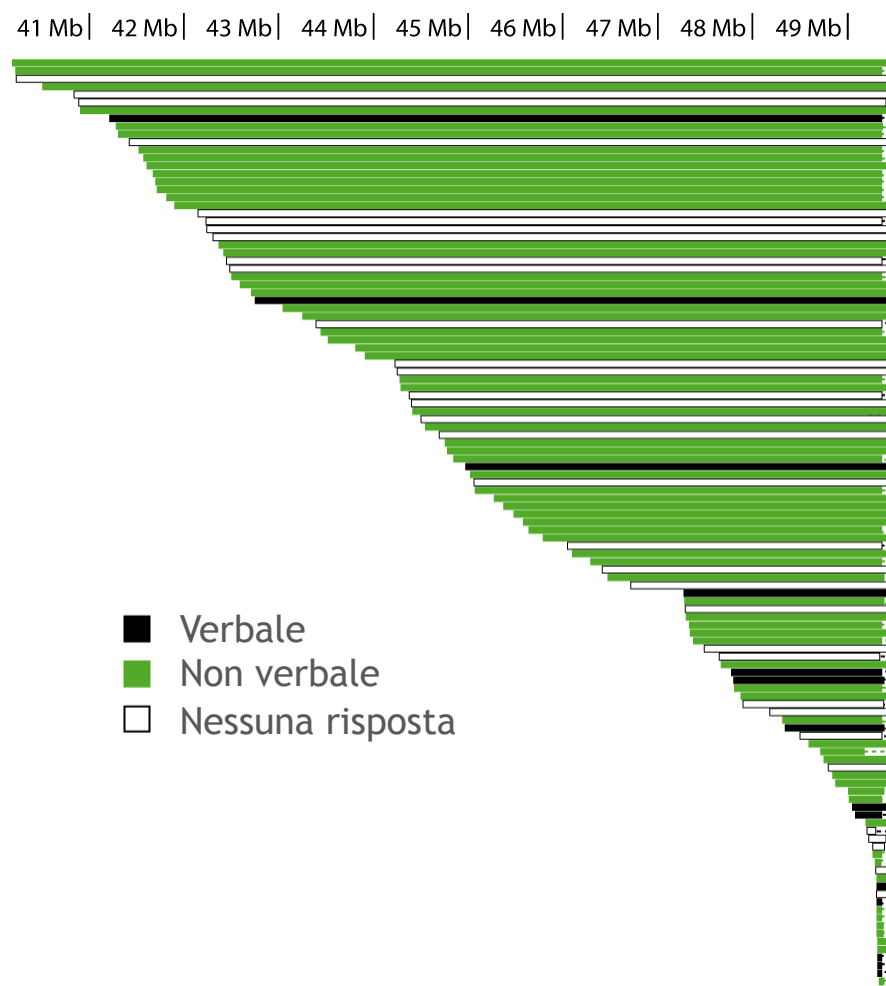
- identificare geni/regioni coinvolte in fenotipi specifici
- informare la pratica clinica



Disabilità intellettuale

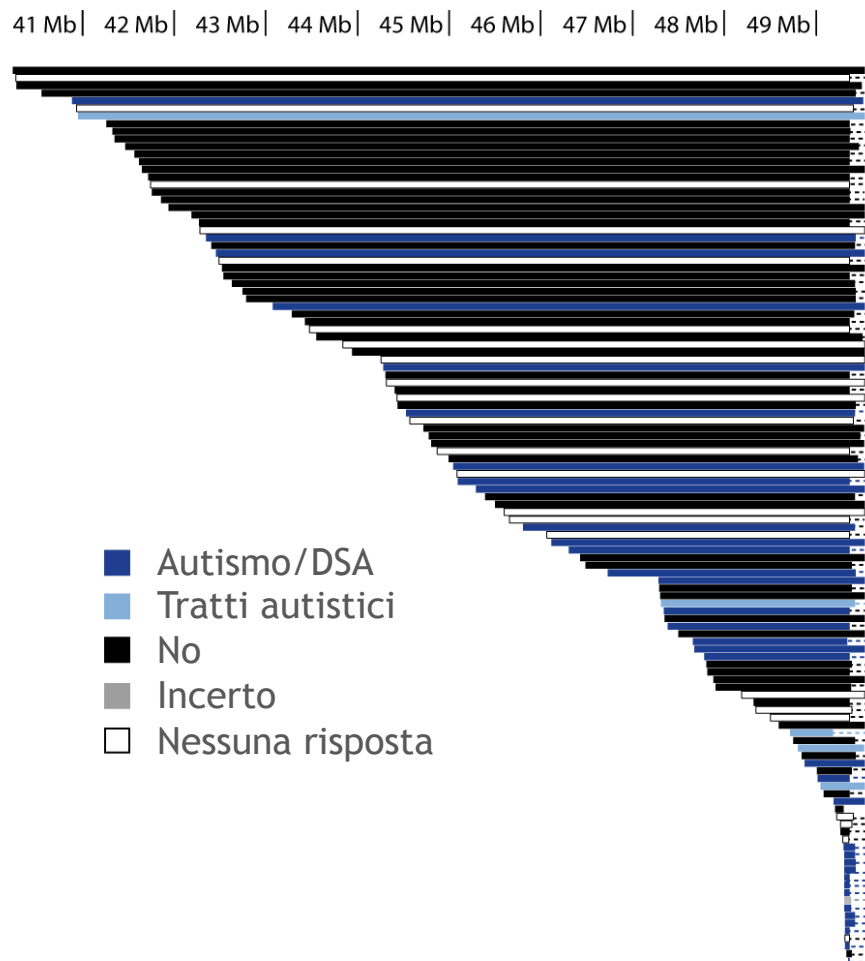


Assenza di linguaggio funzionale

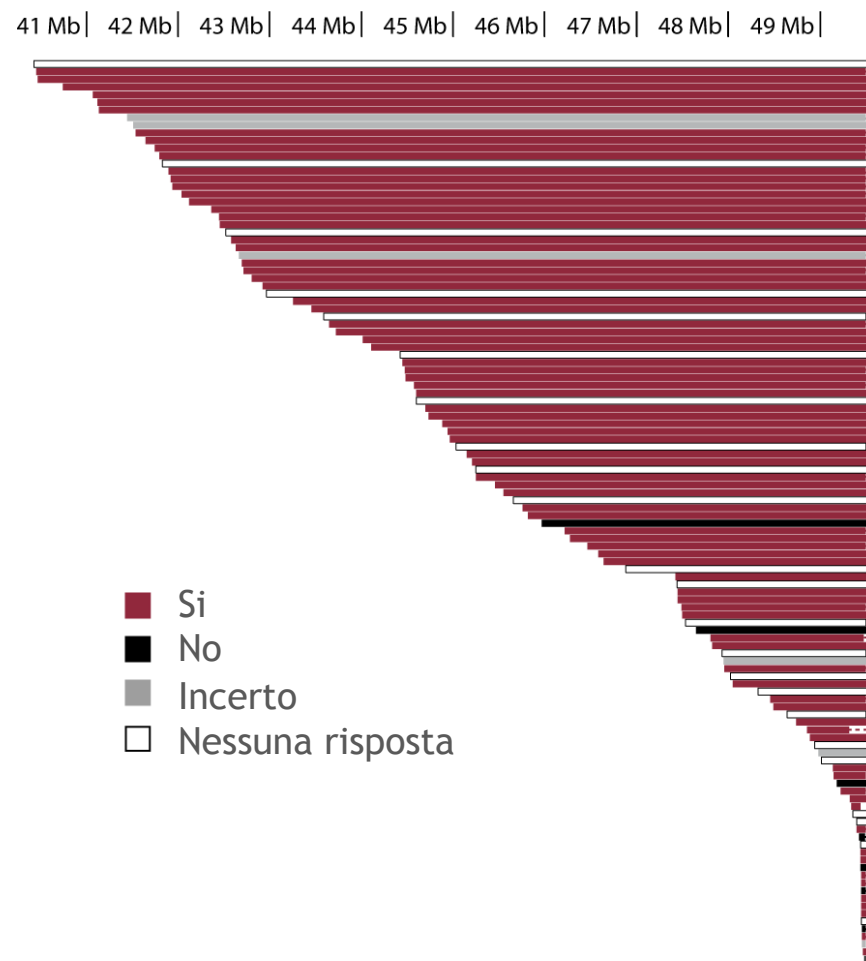


Entrambi i fenotipi sono presenti anche in pazienti con delezioni molto piccole che includono solo *SHANK3*, indicando che questo gene è responsabile di queste manifestazioni

Disturbo dello spettro autistico



Ipotonia

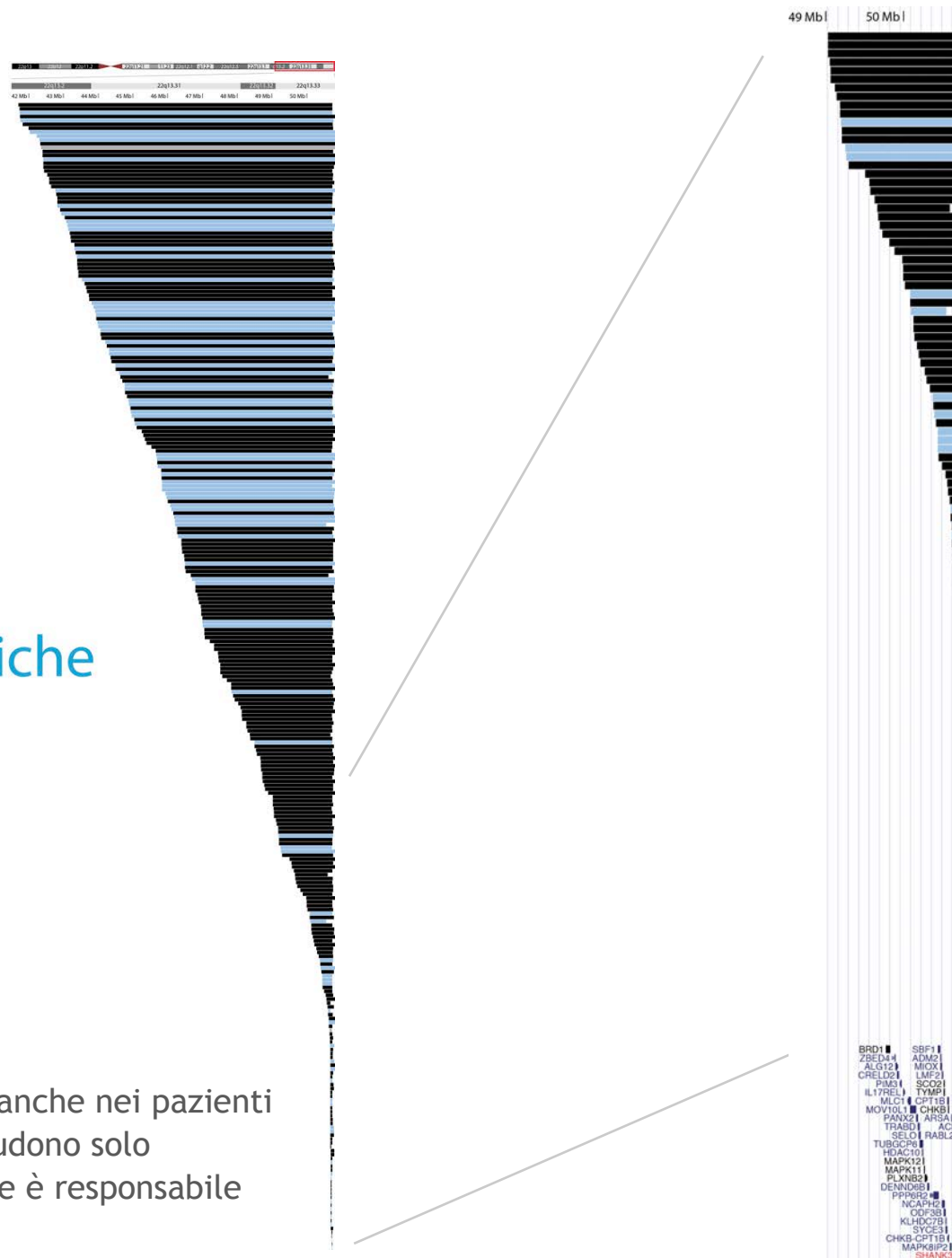


Entrambi i fenotipi sono presenti anche in pazienti con delezioni molto piccole che includono solo *SHANK3*, indicando che questo gene è responsabile di queste manifestazioni

Crisi epilettiche

- Si
- No
- Incerto

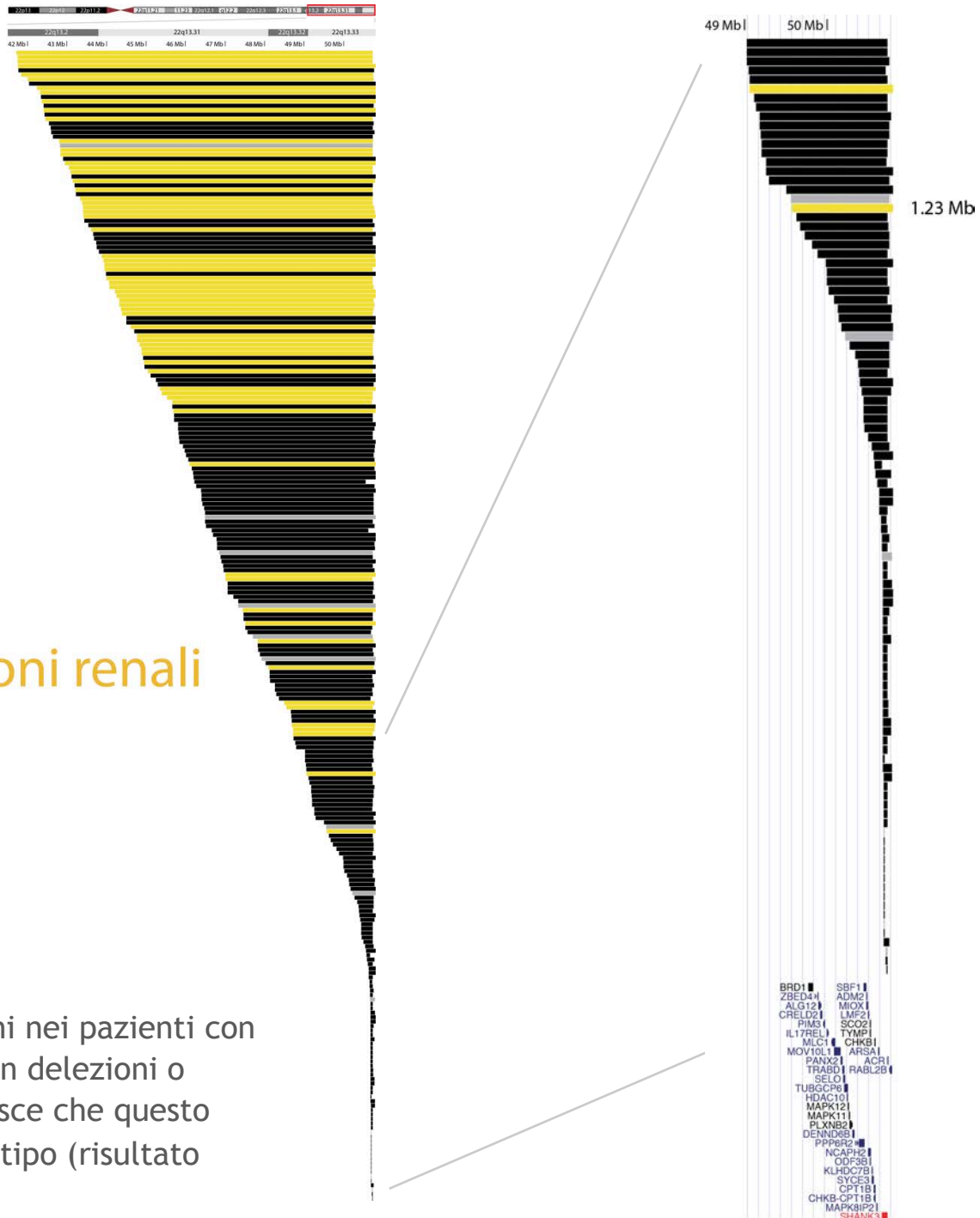
Le crisi epilettiche sono frequenti anche nei pazienti con delezioni o mutazioni che includono solo *SHANK3*, indicando che questo gene è responsabile di questo fenotipo



Malformazioni renali

- Si
- No
- Incerto

Le malformazioni renali sono comuni nei pazienti con grandi delezioni ma non in quelli con delezioni o mutazioni di *SHANK3*, il che suggerisce che questo gene non è coinvolto in questo fenotipo (risultato preliminare)



Difetti cardiaci congeniti

- Si
- No
- Incerto

I difetti cardiaci sembrano essere più comuni tra i pazienti con grandi delezioni, ma ci sono 2 pazienti con delezioni più piccole e difetti cardiaci. Pertanto, abbiamo bisogno di più dati per capire il contributo di *SHANK3* a questo fenotipo

