

LA SINDROME "RING CROMOSOMA 14": ASPETTI CLINICI E GENETICI

G. Matarrelli, R. Lecce, M. Murdolo, I. Mancuso, G. Neri, M.Zollino

Istituto di Genetica Medica UCSC Roma

INTRODUZIONE

Sindrome da ring cromosoma 14:

sindrome con "MCA/MR" causata dalla presenza di un cromosoma 14 ad anello.

Caratteristiche cliniche ancora poco caratterizzate

ritenute genericamente rappresentate da

Ritardo di crescita

Ritardo mentale

Epilessia

Retinite pigmentosa

Facies caratteristica

Correlazioni genetico-cliniche tuttora poco conosciute

STUDIO ATTUALE

3 pazienti con ring 14: 2M/1F (5-17 aa) + relativi genitori

METODI

- esame cromosomico convenzionale in bandeggio R(RBG) (600 bande): analisi di almeno **100 cellule** in ogni paziente
- FISH con Bacs specifici per la regione **14q32.33? 14qter**
- Origine parentale del ring (microsatelliti)

SCOPI

- Verificare la presenza e l'ampiezza della delezione 14 q nel contesto del ring
- Valutare l'effetto dell'imprinting sul fenotipo
- Migliorare la conoscenza di questa condizione sul piano clinico, genetico e prognostico

Pazienti: dati clinici

Paziente n°	Età anni	Sesso	Ritardo di crescita		Facies caratteristica	Microcefalia	Ipotonia	Chiazze Caffè-latte	Anomalie pigm. retina	Epilessia (esordio)	R.M.	Agitazione psicomotoria
			Prenatale	Postnatale								
1	5 1/2	M	-	-	+	+	-	-	-	+(15mesi)	++	+
2	16	M	+	-/+ *	+	+	-	-	-	+(2mesi)	++	-
3	9	F	+	-	+	+	-	+	+/-	+(9mesi)	+	-

Legenda

* : altezza 170 cm (50° percentile)

peso 47 Kg (3° percentile)

R.M. : ritardo mentale

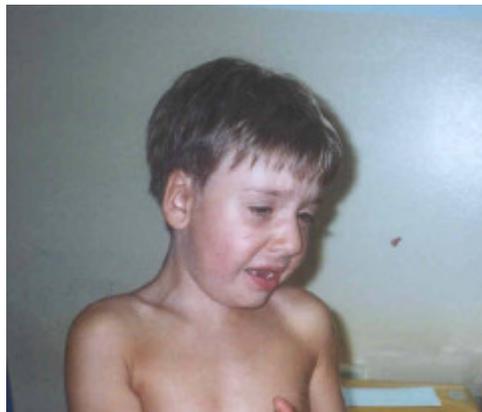
++ : grave

+ : lieve

SI NDROME r(14): studio attuale

- Facies caratteristica
- Ritardo di crescita incostante
- Microcefalia costante
- Epilessia costante
- RM di grado estremamente variabile
- Retinite pigmentosa rara
- Possibile: -pubertà precoce
 - anomalie scheletriche minori
 - agitazione psicomotoria

Paziente n 1



Paziente n 2



Paziente n 3



Pazienti: dati genetico-molecolari

Pazienti	N cellule analizzate	Ring		Monosomia 14		Citogenetica Convenzionale	Fish	Ampiezza dele. (Mb)	Origine parentale delezione	UPD
		Numero Cellule	%	Numero Cellule	%					
1	150	121	80	29	20	Del(14)(q32.33)	RP11-73M18 +/+ RP11-435F10 +/-	2,5	paterna	assente
2	100	80	80	20	20	Del(14)(q32.33)	RP11-73M18 +/+ RP11-435F10 +/+ RP11-815P21 +/-	1,5	paterna	assente
3	100	82	82	18	18	Del(14)(q32.33)	RP11-73M18 +/+ RP11-435F10 +/- RP11-815P21 +/+ 14qter +/+	< 0,5 *	Non testabile	assente

Legenda

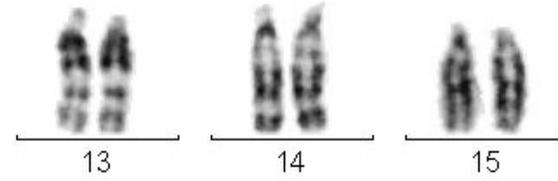
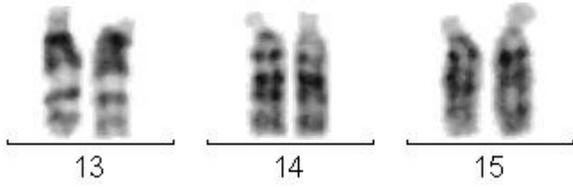
*

: stima ipotizzata in base alla preservazione del telomero. Non evidenza molecolare.

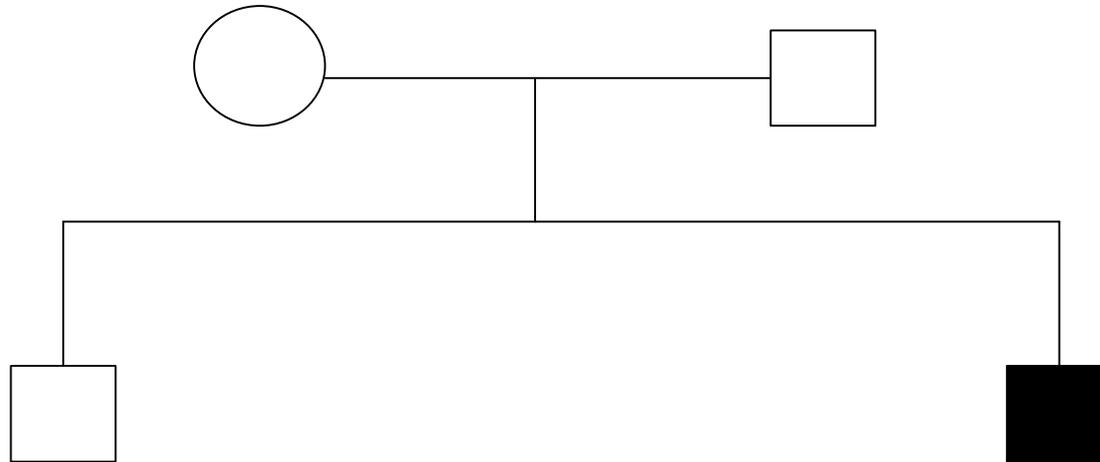
		Cellule esaminate N°	Cariotipo
	Paziente	150	46,XY,r(14)[129]/45,XY-14[21] 80% 20%
Fam 1	Padre	100	46, XY
	Madre	100	46, XX
	Paziente	100	46,XY,r(14)[80]/45,XY-14[20] 80% 20%
Fam 2	Padre	288	46,XY,[279]/46,XY,r(14)[9] 97% 3%
	Madre	100	46, XX
	Paziente	100	46,XX,r(14)[82]/45,XY-14[18] 82% 18%
Fam3	Padre	100	46, XY
	Madre	100	46, XX

Famiglia 1

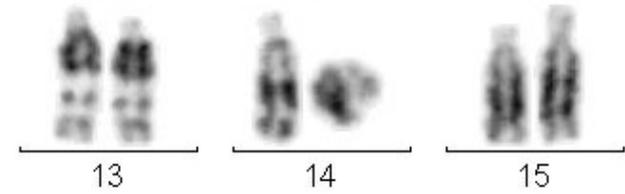
100%



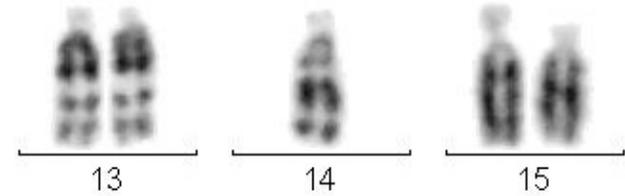
100%



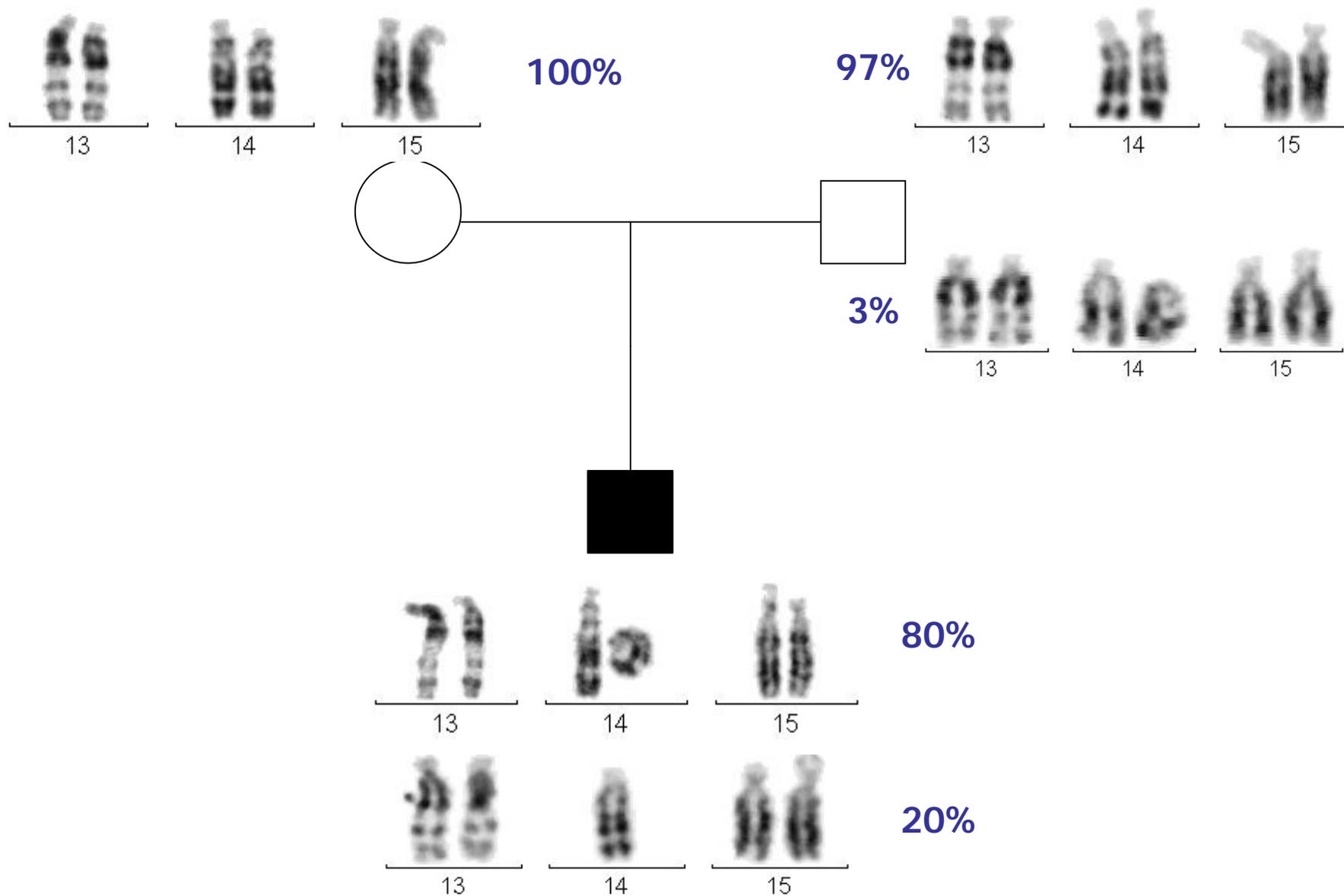
80%



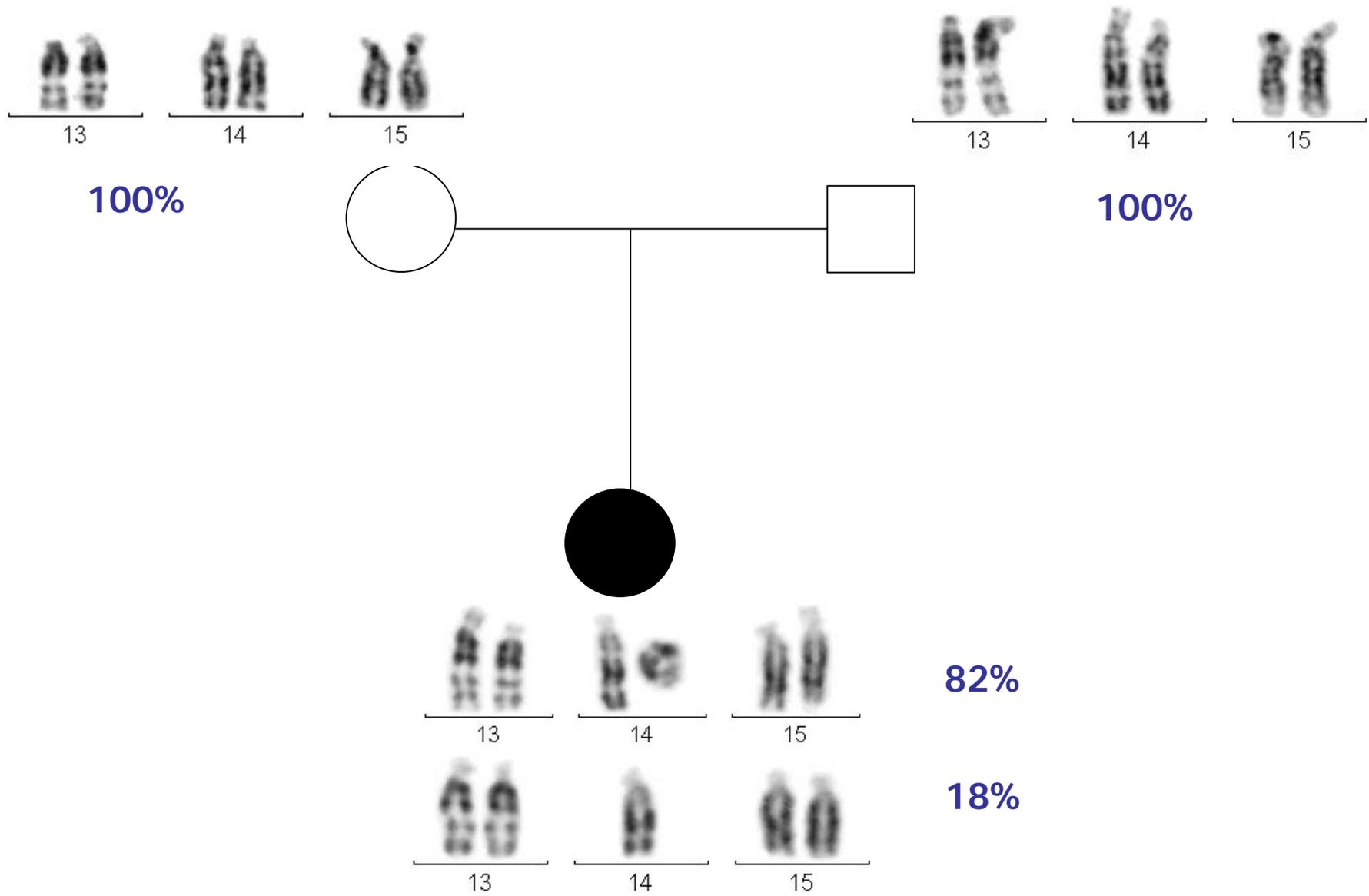
20%



Famiglia 2



Famiglia 3

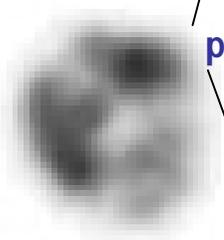
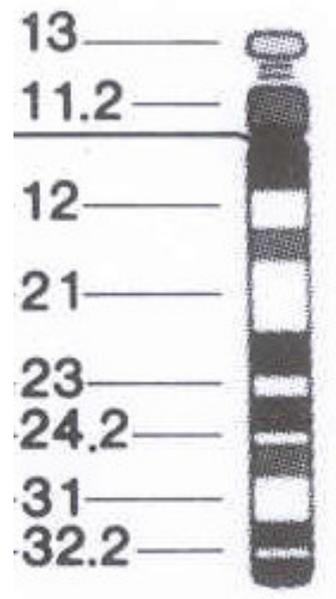


Regione presente
Regione deleta

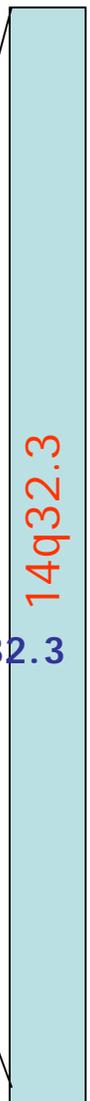
Distanza dal tel
14p

Ampiezza delezione
(Mb)

Paziente 1



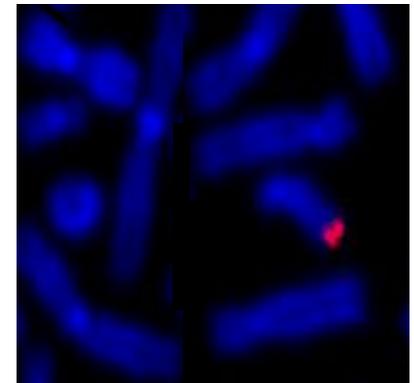
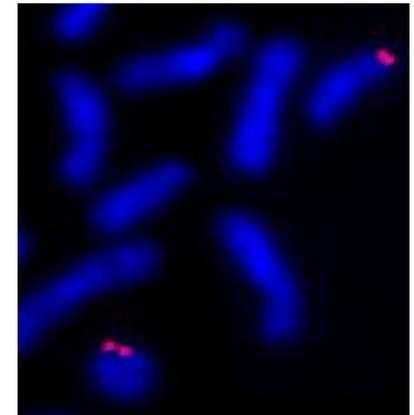
p11.2q32.3



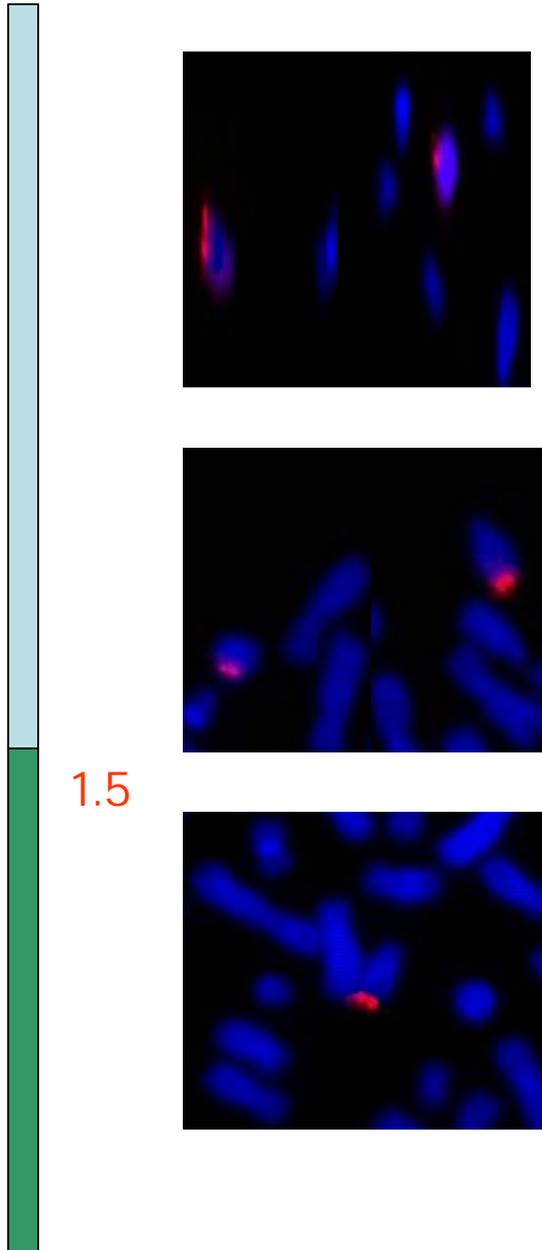
14q32.3

- RP11-73M18 (102,2 Mb)
- RP11-435F10 (103,7Mb)
- RP11-815P21 (104,2 Mb)
- 14qter (105,3 Mb)

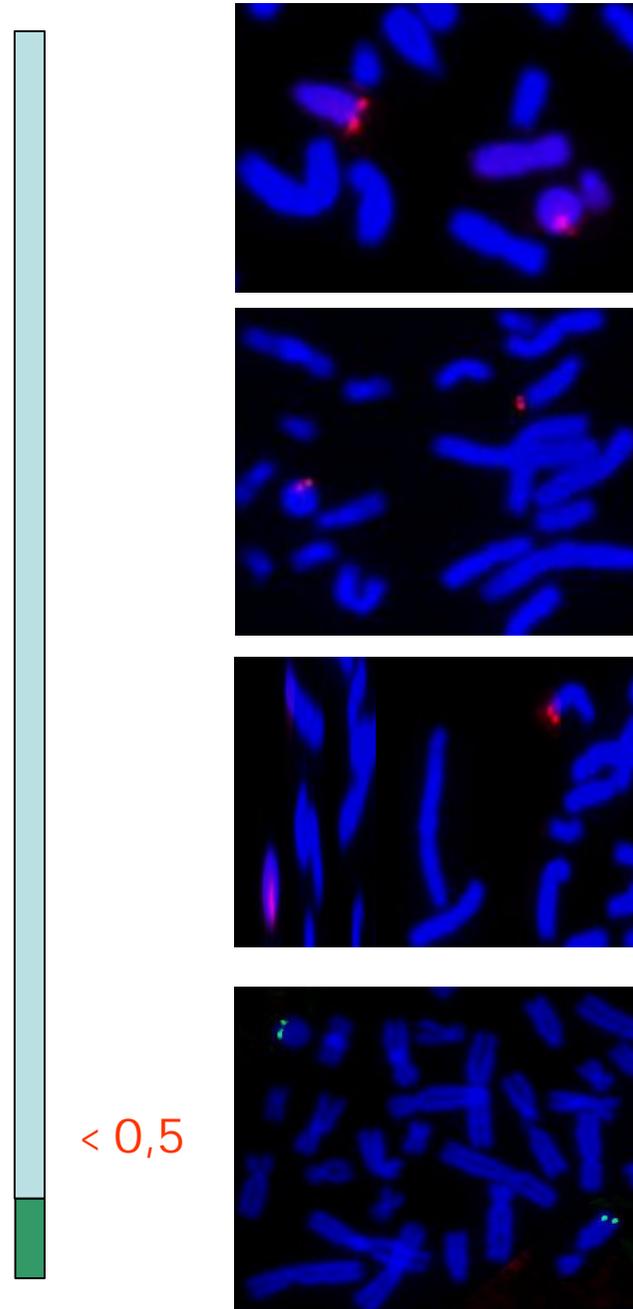
2,5



Paziente 2



Paziente 3



SINTESI GENETICO-CLINICA

I dati rilevanti del nostro studio sono i seguenti:

- I 3 casi di **ring** sono tutti **differenti dal punto di vista molecolare** implicando delezioni 14q terminali diverse (2,5Mb 1,5Mb, <0,5 Mb)
- In tutti i pazienti è **contemporaneamente** presente una linea cellulare con **monosomia 14** in proporzioni simili (circa 20% delle cellule analizzate)
- Clinicamente sono presenti alcuni **segni clinici costanti** e indipendenti dall'entità della delezione e **altri variabili**. In particolare:
 - **Ritardo mentale**: presente in tutti i pazienti , ma di grado variabile, in parte dipendente dalla grandezza della delezione 14q
è di **grado** estremamente **lieve** nella paziente No 3 (**del 14q <0.5 Mb**)
 - **Ritardo di crescita**: a insorgenza soprattutto postnatale, riguarda il peso corporeo più che l'altezza. E' indipendente dall'entità di delezione
 - **Microcefalia**: importante e costante, anch'essa indipendente dalla grandezza di delezione
 - **Epilessia**: presente in tutti i pazienti, esordio in media entro il primo anno e per alcuni periodi insensibile al trattamento

CONCLUSIONI

La sindrome r(14) appare una ben definita entità fenotipica con
facies caratteristica
ritardo di crescita variabile, spesso non importante
epilessia
anomalie scheletriche minori
RM estremamente variabile (possibile molto lieve)

Possibile trasmissione ereditaria da un genitore con basso mosaicismo

Possibili effetti fenotipici da sregolazione dell'imprinting

Avviato follow-up dei pazienti e studio di nuovi casi

Riferimento: **Marcella Zollino**

e-mail: mzollino@rm.unicatt.it

-Retinite pigmentosa: apparentemente assente nella sua forma classica in tutti i pazienti (solo la paziente 3 mostra accumulo di pigmento nella retina non interpretabile come RP)

Facies caratteristica: segni facciali ricorrenti, indipendenti dalla presenza e/o dall'ampiezza di delezione 14q:

- volto allungato
- guance paffute
- epicanto
- naso lungo
- orecchie grossolane
- bocca carnosa

Comportamento: tranquillo e socievole in due pazienti con agitazione psicomotoria marcata in uno (N°1)

Ipotonia congenita: assente in tutti i pazienti

Chiazze caffè-latte: presente in una paziente(per il mosaicismo?)

Pubertà precoce: presente in una paziente femmina, assente negli altri due

Ereditarietà: trasmissione padre figlio in una delle tre famiglie analizzate padre portatore di mosaicismo basso per il ring (14) (3%)