

SINDROME DA APOLOINSUFFICIENZA DI *KANSL1*

La sindrome da aploinsufficienza di *KANSL1*, nota anche come sindrome da microdelezione 17q21.31 o sindrome di Koolen-De-Vries, rientra nel gruppo delle malattie rare geneticamente determinate (Sigla RNG 090).

Anche se di descrizione relativamente recente, è una delle condizioni, nel gruppo dei “disordini genomici”, più frequenti nella popolazione generale, con incidenza di 1/16000 individui.

Dal punto di vista genetico, essa può essere causata o da una microdelezione cromosomica a carico della regione 17q21.31, che causa la perdita di 5 geni noti, tra cui il gene *KANSL1* (nell’80% dei casi), oppure da una mutazione limitata al solo gene *KANSL1* (nel restante 20% dei casi). La diagnosi di microdelezione 17q21.31 può essere raggiunta senza necessità di formulare prima un sospetto diagnostico su base clinica, grazie all’attuale applicazione della tecnica di array-CGH (ibridazione genomica comparativa in grado di evidenziare delezioni/duplicazioni cromosomiche dell’intero genoma umano) alla pressochè totalità dei casi di deficit cognitivo. Per la diagnosi di mutazione del gene *KANSL1*, in cui l’esame di array-CGH è normale, è invece necessario formulare prima il sospetto diagnostico su base clinica, e pianificare l’analisi specifica del gene *KANSL1* tra i circa 20.000 geni che compongono il genoma umano.

Le prime conoscenze di tale condizione si sono prodotte nel 2006, relativamente alla microdelezione 17q21.31. La scoperta invece del gene *KANSL1* come gene criticamente responsabile risale al 2012.

Una mutazione del solo gene *KANSL1* è sufficiente a causare i problemi clinici completi di questa condizione. La sindrome definita inizialmente come microdelezione 17q21.31, è dunque di fatto una condizione monogenica, da perdita di funzione del gene *KANSL1*.

Il gene *KANSL1* ha funzioni note, dirette al rimodellamento della cromatina, e quindi al controllo della funzione di numerosi altri geni. Questi aspetti, cioè l’evidenza che tale sindrome è di fatto monogenica, e che il gene responsabile ha funzioni note, creano le premesse per programmi di ricerca scientifica, volti alla possibilità di modulare le conseguenze della perdita delle funzioni del gene.

Clinicamente, i segni e sintomi più tipici della sindrome da aploinsufficienza di *KANSL1* sono:

- ritardo psicomotorio di grado variabile;
- ritardo del linguaggio importante nei primi anni di vita, ma suscettibile di buon recupero con logopedia;
- problemi di accrescimento nei primi anni di vita, anch’essi suscettibili di migliorare nel tempo;
- misure della circonferenza cranica lievemente superiori rispetto all’altezza (tendenza alla macrocefalia relativa);
- epilessia in forme cliniche variabili, in genere non gravi, che interessa circa il 50% dei bambini;

- sono possibili anomalie cardiache o renali;
- si notano caratteristiche molto peculiari del volto, che spesso muovono il sospetto clinico;
- il carattere è particolarmente socievole e affettuoso.

Possibili segni aggiuntivi includono problemi oculari, in forma di strabismo e ipermetropia, problemi dentali e ipotiroidismo. Sono anche possibili episodi di otite media ricorrente, che può creare ipoacusia, in genere reversibile, e sporadicamente craniostenosi.

Di rilievo per la gestione clinica e per la prognosi sono i problemi ortopedici e articolari, che rendono conto di lussazione dell'anca, di scoliosi e marcata iperlassità legamentosa.

I bambini portatori di tale condizione richiedono una sorveglianza medica continua per il futuro, particolarmente concentrata sulla prevenzione e sul trattamento dell'epilessia, così come sui problemi ortopedici e articolari.

Richiedono anche assistenza domestica e scolastica continuativa. L'assistenza continuativa è legata sia al fatto che difficilmente i bambini possono raggiungere la piena autonomia, sia all'evidenza che sono bambini educabili, e che quindi, se opportunamente assistiti, possono migliorare sensibilmente le loro capacità relazionali, comunicative e di apprendimento.



Prof.ssa Marcella Zollino

Istituto di Medicina Genomica
Università Cattolica Sacro Cuore
Fondazione Policlinico A.Gemelli
Roma
Tel 0630154927
Email<marcella.zollinonicatt.it>