



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

CORSO DI LAUREA DI ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA

Anno accademico 2019/2020

Tesi di laurea:

Sindrome KBG: analisi della patologia e studio di due
casi clinici con approfondimento delle manifestazioni
oro-facciali

Candidato: Andrea Cambieri

Relatore: Professore Alessandro Ugolini

Correlatore: Professore Enrico Calcagno

Sommario

Introduzione.....	2
1- Sindrome KBG.....	10
1.1 Aspetti genetici.....	11
Diagnosi genetica.....	11
Genetica Molecolare.....	12
Modalità di trasmissione ereditaria.....	14
Test prenatali e diagnosi genetiche pre-impianto.....	15
1.2 Aspetti clinici.....	17
Caratteristiche cliniche dentali.....	17
Caratteristiche cliniche craniofacciali.....	18
Caratteristiche cliniche scheletriche.....	19
Caratteristiche cliniche neurologiche.....	20
Caratteristiche cliniche correlate all'udito.....	23
Caratteristiche cliniche correlate all'alimentazione.....	23
Caratteristiche cliniche correlate allo sviluppo.....	24
Diagnosi clinica.....	24
Diagnosi differenziale.....	26
1.3 Gestione e trattamento.....	27
2- Casi clinici.....	30
2.1 Caso clinico A.....	30
2.2 Caso clinico B.....	35
3- Revisione dei dati oro-facciali in letteratura.....	41
3.1 Conclusioni.....	30
4- Bibliografia.....	41

Introduzione

In **Europa**, il Regolamento (EC) N° 141/2000 definisce come rara una malattia che colpisce meno di 185.000 persone o con **meno di 5 casi su 10.000 abitanti** (prevalenza) e come **ultra-rara** una malattia che colpisce **meno di 1 paziente su 50.000 abitanti**. In entrambi i casi deve trattarsi di una malattia che comporti una minaccia per la vita o una debilitazione cronica.

Negli **Stati Uniti**, in base all'Orphan Drug Act (ODA) del gennaio 1983, si definisce rara una malattia che colpisce meno di 200.000 persone o della quale si verifichino **meno di 7,5 casi su 10.000 abitanti** (prevalenza) e che comporti una minaccia per la vita o una debilitazione cronica.

In Italia il **Decreto Ministeriale 279 del 2001** ha introdotto un sistema di benefici, la rete di assistenza e i registri per le malattie rare, delinendo in questo modo, assieme al **Piano Nazionale delle Malattie Rare**, il quadro normativo di riferimento per le malattie rare nel nostro paese.

Perché la tutela non fosse generica e stabilire pertanto a chi e in quale misura dovessero essere riconosciuti suddetti benefici è stato creato un **elenco delle malattie rare**, riveduto e aggiornato corposamente nel 2017, anno in cui è stata inserita anche la **Sindrome KBG** (**Capitolo:** malformazioni congenite, cromosomopatie e sindromi genetiche / **gruppo:** altre anomalie congenite multiple gravi ed invalidanti con ritardo mentale / **Codice esenzione:** RNG100).

Oltre a ciò uno dei database più conosciuti delle malattie rare è rappresentato da **Orpha.net**. Nato per dare informazioni sulle malattie rare è, ad oggi, un punto di riferimento importantissimo, in quanto **fornisce una precisa nomenclatura e classificazione delle malattie** (alle quali vengono assegnati anche dei codici) aggiungendo per ogni entità identificata informazioni sui geni coinvolti, le associazioni di pazienti, i centri di riferimento, i laboratori che eseguono i test genetici, ecc.

Si tratta di un elenco ai soli fini di classificazione che a differenza del DM 279 non considera dunque l'aspetto dei benefici.

L'unico modo per rafforzare la conoscenza delle malattie rare e farle emergere dall'ombra, spesso insormontabile, che affligge fin dalla prime fasi della diagnosi chi ne risulta affetto, resta la ricerca scientifica.

Lo scopo di tale studio è quindi quello di fare quanta più luce possibile su di una malattia ultra-rara come la Sindrome KBG, ponendo al centro dell'attenzione le implicazioni oro-facciali caratteristiche, nella convinzione che la figura dell'odontoiatra debba rivestire un ruolo di primaria importanza in questa "battaglia" dai fondamentali risvolti sociali, contribuendo alla diagnosi e alla gestione dei pazienti.

Anomalie dentarie

Si definisce anomalia dentaria un'alterazione dell'aspetto esterno, della struttura interna o della topografia di uno o più elementi dentari decidui o permanenti, derivante da un disturbo che può essere geneticamente determinato, congenito o acquisito. I fattori eziologici possono essere infatti di ordine generale (ereditarietà, costituzione, agenti chimici, malattie infettive, fattori endocrini e/o dismetabolici, terapia radiante) o di ordine locale (traumi a livello degli elementi decidui, interventi chirurgici sui mascellari, processi infettivi distrettuali, disarmonie dento-basali, squilibri muscolari e abitudini viziate). Per quanto concerne la patogenesi, il momento dello sviluppo dell'elemento dentario in cui interviene la noxa patogena, determina il tipo di anomalia dentaria che ne deriverà. Infatti, se la noxa morbosa interferisce con il momento di proliferazione iniziale, i risultati patologici riguarderanno il numero degli ispessimenti ectodermici e quindi il futuro numero di denti. Una eventuale noxa morbosa nel periodo di differenziazione istologica e morfologica può generare invece quadri differenti di anomalie connesse fondamentale mente con l'aspetto futuro dei tessuti differenziati e con le variazioni di forma e dimensione dei denti: ne deriveranno pertanto anomalie di sviluppo, di volume e di forma. In caso di alterata mineralizzazione dello smalto o della dentina, si avranno anomalie di struttura, cioè ipoplasie e displasie a livello dei tessuti duri dentali. Quando invece intervengono alterazioni del processo di eruzione, si hanno anomalie di sede, di posizione, denti natali e neonatali, anchilosi, inclusioni ed eruzioni ritardate.

Anomalie di numero

Le anomalie di numero possono riguardare la presenza di elementi dentari in eccesso o in difetto.

- **Elementi soprannumerari:**

Per quanto riguarda gli elementi in eccesso, viene definita **iperodonzia** la presenza di aumenti numerici settoriali; si parla invece di **poliodonzia**, se gli aumenti riguardano un'intera serie dentaria. Gli elementi dentari in eccesso possono essere definiti **supplementari**, se ripetono forma e funzione dell'elemento contiguo, oppure **soprannumerari**, se si presentano come elementi atipici, piccoli e rudimentali. Quest'ultimo tipo di elementi è rappresentato dal **mesiodens**, dal **paramolare** e dal **distomolare**. Il mesiodens è posizionato fra gli incisivi centrali superiori, mentre il paramolare e il distomolare si trovano in prossimità (vestibolarmente o distalmente) del terzo molare.

Gli elementi soprannumerari sono infatti classificati in base alloro sito e alla forma:

1) sito di insorgenza:

- **mesiodens:** insorge in corrispondenza della linea mediana del mascellare superiore
- **paramolare:** si trovano nello spazio interprossimale vestibolarmente al secondo e al terzo molare
- **distomolare:** si sviluppa distalmente agli elementi normalmente presenti
- **ectopico:** erompe lontano dai normali siti di eruzione.

- **Elementi in difetto**

Per quanto riguarda gli elementi dentari in difetto, si definisce **anodonzia l'assenza di tutti gli elementi dentari**; è molto rara e si associa per lo più a malattie congenite, per lo più malattie congenite legate ai cromosomi sessuali

L'oligodonzia è rappresentata dalla presenza di meno del 50% degli elementi normalmente presenti; mentre per **ipodonzia si intende l'assenza di uno o più elementi**. L'oligodonzia è prevalentemente in rapporto con sindromi di origine genetica, come la sindrome di Down. L'ipodonzia si sviluppa in caso di familiarità. I denti che più spesso mancano sono il 3° molare (più frequentemente nella mandibola), l'incisivo lat sup, 2° premolare inf., il 2° premolare sup, i due primi premolarisup e inf. L'ipodonzia nella dentizione permanente, eccezione fatta per i terzi molari, è risultata essere presente nel 3-10% della popolazione. Una condizione particolare di ipodonzia è l'incisivo centrale superiore unico, il quale può essere associato a quadri

di tipo sindromico (come la sindrome Buntix-Baraister, la sindrome cerebro-oculo-nasale, l'oloprosencefalia isolata, etc..).

Anomalie di sviluppo

Le anomalie dentarie dello sviluppo sono rappresentate da: perle dello smalto, dens in dente, dens evaginatus, tubercoli paramolari, dilacerazione, geminazione, gemellarità, concrescenza e fusione.

- **Perle dello smalto:** sono escrescenze rotondeggianti dello smalto in zona cervicale che talvolta si trovano nelle biforcazioni dei molari permanenti e sono responsabili di difetti parodontali notevoli. Questo tipo di anomalia insorge quando le cellule della guaina verticale di Hertwig non spariscono dopo che è iniziata la formazione della dentina, ma restano aderenti alla superficie dentinale, impedendo la differenziazione dei cementoblasti, quindi la deposizione di cemento, e differenziandosi in ameloblasti funzionanti che producono masse di smalto in posizione anomala.
- **Dens in dente (dens invaginatus):** è rappresentato dallo sviluppo di una parte di dente all'interno di un altro dente; esso origina da un'introflessione (invaginazione) dei tessuti del germe dentario in corrispondenza della superficie oclusale della futura corona. Gli incisivi laterali superiori sono affetti più frequentemente.
- **Dens evaginatus:** i tessuti del germe si estroflettono, originando una piccola formazione aggiuntiva. Questa anomalia è dovuta all'evaginazione dell'epitelio dello smalto più profondo; è più frequente nel solco centrale dei posteriori o nel cingolo dei frontali, la cuspidi soprannumeraria che viene a formarsi è costituita da smalto, dentina e polpa.
- **Tubercoli paramolari:** sono escrescenze mammellonate singole, situate sulle superfici vestibolari e linguali dei molari superiori.
- **Cuspidi ad artiglio:** osservabili più frequentemente nella dentizione decidua, si sviluppano a livello della superficie linguale o palatale dei denti anteriori.
- **Dilacerazione:** la curvatura anomala della radice durante il suo sviluppo, la quale si presenta con un'incidenza del 25% nei denti permanenti in seguito a traumi sulla dentatura decidua.
- **Geminazione:** è presente quando un singolo germe dentario ha generato una sua appendice da uno o più lati, esitando in una forma anomala di se stesso.
- **Gemellarità:** è una schisi completa di un singolo germe dentario che ha dato origine a due formazioni dentarie speculari l'una all'altra.

- **Concrescenza:** è rappresentata dall'unione di due elementi dentari solo a livello radicolare: due singoli germi dentari si sviluppano perfettamente, ma restano uniti a livello di cemento radicolare.
- **Fusione:** interessa due elementi dentari nella loro interezza o a livello della sola corona. Può essere dovuta sia all'unione di due germi dentari separati sia alla suddivisione di un singolo germe dentario. In base allo stadio di sviluppo del dente, l'unione può essere completa o incompleta e il dente può avere canali radicolari separati o fusi.

Anomalie di volume

Le anomalie di volume sono rappresentate dalla macrodonzia, taurodontismo e microdonzia.

- **Macrodonzia:** è la presenza del cosiddetto “dente gigante”. Può derivare da un difetto diffuso, come il gigantismo ipofisario, oppure parziale (incisivi centrali superiori). Comunemente infatti si trovano negli incisivi e nei canini e se ne trova uno nell'intera arcata dentaria.
- **Taurodontismo:** è rappresentato da elementi dentari con corona ampia, colletto largo e basso, radici brevi, canali brevi, camera pulpare estesa (pluriradicolati). Esso è determinato da un errore nel livello di invaginazione orizzontale della guaina epiteliale di Hertwig a livello della radice. Il taurodontismo si associa spesso a sindromi di origine genetica.
- **Microdonzia:** è la presenza di “dente nano”, può riguardare tutti i denti, se è causata da nanismo ipofisario; se invece riguarda solo alcuni denti simmetricamente sull'arcata, riguarda gli incisivi laterali (“conoidi”) e gli ottavi superiori.

Anomalie di struttura

Le anomalie dentarie di struttura sono ipoplasie e displasie dei tessuti duri dentali: possono svilupparsi per cause ereditarie (amelogenesi o dentinogenesi imperfetta), difetti neurologici come paralisi cerebrale o sindrome di Sturge-Weber, oppure essere secondaria a fatti accidentali intervenuti durante la gravidanza, nel periodo neonatale o nelle diverse fasi dell'infanzia fino al termine del fenomeno della dentizione.

- **Ipoplasia dello smalto:** il problema si riscontra durante il primo stadio della formazione dello smalto, quello dell'elaborazione della matrice organica. Come risultato si ha una ridotta produzione di matrice che verrà comunque interamente

mineralizzata. Può risultare come una serie di piccole infossature sulla superficie dello smalto o come una diffusa riduzione del suo spessore.

- **Ipocalcificazione dello smalto:** il problema si riscontra nella seconda fase della formazione dello smalto, quello della mineralizzazione della matrice. Come risultato si ha un'inadeguata mineralizzazione della matrice che comunque risulta interamente formata. Lo smalto può assumere colore giallo-brunastro, è molto fragile e tende a consumarsi rapidamente.
- **Dentinogenesi imperfetta:** si tratta di un'anomalia ereditaria che colpisce sia la dentizione decidua che la permanente. La dentina è scarsamente mineralizzata e presenta delle anomalie come i tubuli ampi, irregolari e di numero ridotto. I denti all'RX appaiono con radici brevi e tozze (canali radicolari e camera pulpare possono essere oblitterati dalla dentina) e il loro colore vira nel tempo al grigio o al brunastro.
Esistono tre tipi di dentinogenesi imperfetta:
 - 1) associata ad osteogenesi imperfetta;
 - 2) caratterizzata da denti opalescenti;
 - 3) "di Brandune", isolata con denti opalescenti.
- **Displasia della dentina:** rara malattia autosomica dominante, di cui si conoscono due tipi:
 - TIPO I → gli elementi hanno la corona normale ma radici piccole formate da dentina displastica; camera pulpare e canali radicolari risultano oblitterati;
 - TIPO II → i denti decidui hanno camere pulpari obliterate e presentano colore ambrato; i permanenti hanno camere pulpari a forma di fiamma con calcoli all'interno.

Anomalie di sede e posizione

In caso di alterazioni del processo di eruzione originano le **anomalie di sede**, in cui mancano i normali rapporti topografici.

- **Ectopia:** il dente è situato vicino alla sua sede abituale, in posizione vestibolare, palatale o linguale
- **Trasposizione:** inversione in modo reciproco della posizione di due denti contigui. La trasposizione completa è stata descritta come la trasposizione sia della corona sia delle radici, mentre la trasposizione incompleta è stata descritta come la trasposizione della corona ma non della radice. Tra i molti tipi di trasposizione, una delle più frequenti è la trasposizione dei canini con i premolari mascellari.

- **Eterotropia:** quando l'elemento è situato in sede lontana da quella abituale

Alterazioni del processo di eruzione possono causare anche **anomalie di posizione** che prevedono:

- **deviazioni assiali:** versione, inversione, rotazione, intrusione, estrusione
- **eruzione precoce:** denti natali o neonatali
- **eruzione ritardata**
- **anchilosi**
- **inclusione**

1 Sindrome KBG

Cenni storici

La **sindrome KBG** è stata descritta per la prima volta nel 1975 da Herrmann et al. come una nuova “**sindrome da malformazione e ritardo**” in 7 membri di tre famiglie differenti. KBG è proprio l’acronimo composto dalle iniziali del cognome di queste prime tre famiglie in cui è stata identificata la patologia.

Ritardi nello sviluppo, bassa statura, dismorfismi e macrodonzia erano le principali caratteristiche comuni ai tre nuclei familiari analizzati.

Studi successivi, comprendenti nuovi pazienti affetti, hanno mostrato una maggiore severità delle manifestazioni cliniche nel sesso maschile rispetto al sesso femminile, per questo, per molti anni, si è ritenuto che fosse una sindrome caratterizzata da un’ereditarietà X-linked (“ereditarietà legata all’X”).

Solo più avanti, sostenuta dalla scoperta delle cause genetiche, è stata confermata un’**ereditarietà autosomica dominante** che tuttavia non chiarisce il motivo della maggiore severità clinica nei maschi.

Epidemiologia

La sindrome KBG, come accennato, è **una patologia su base genetica ultra-rara** che conta oltre 100 casi in letteratura. Data la sua “recente” scoperta e la diffusione limitata a livello della popolazione mondiale, questa malattia è ancora poco conosciuta da parte della comunità scientifica; ciò la rende **verosimilmente sotto-diagnosticata**: i pazienti che ne sono affetti potrebbero essere ben di più di quelli accertati fino ad oggi, anche perchè **diversi individui presentano forme molto lievi della sindrome**, di per sé non facili da diagnosticare, e in più **molte caratteristiche cliniche non sono specifiche per tale sindrome**.

Di certo la Sindrome KBG è **una malattia pan-etnica**, con una **certa prevalenza per il sesso maschile (60-70%)** che sembra mostrare evidenze cliniche più severe rispetto al sesso femminile.

1.1 Aspetti genetici

La **sindrome KBG** è una patologia di natura genetica **dovuta nel più dei casi a una mutazione patologica eterozigote (“singola”) del gene ANKRD11 oppure**, meno comunemente, **alla delezione *non ricorrente* della regione cromosomica 16q24.3 che include diversi geni tra cui ANKRD11.**

I pazienti con una delezione ampia di 16q24.3, riguardante una parte o l'intero gene ANKRD11, **presentano un fenotipo generalmente più severo** con una maggiore incidenza dei problemi più gravi (anomalie cerebrali 28%, difetti cardiaci congeniti 33%, astigmatismo severo 28%, trombocitopenia 22%).

Occasionalmente questa condizione di delezione non ricorrente di 16q24.3 viene indicata come “Sindrome della microdelezione di 16q24.3” quasi a voler rimarcare la maggiore severità del quadro clinico risultante rispetto a quando si ha una mutazione eterozigote interna al gene ANKRD11.

Diagnosi genetica

Come per tutte le patologie genetiche, la diagnosi vera e propria è su base genetica.

I test genetici, eseguiti a seguito di un sospetto diagnostico clinico, dovranno stabilire l'esistenza di una mutazione patogena eterozigote di ANKRD11 o della delezione di 16q24.3 che include ANKRD11.

Esistono tuttavia dei casi in cui alcuni individui con riscontri clinici altamente indicativi di KBG non presentano le mutazioni sopraindicate.

Nel dettaglio si possono distinguere due opzioni diverse di diagnosi genetica:

OPZIONE 1

Tale opzione va presa in considerazione quando il fenotipo del paziente suggerisce la diagnosi di KBG; i test effettuabili sono:

- **Single-gene testing:** si tratta del test di un singolo gene, nella fattispecie dell'analisi della sequenza di ANKRD11. Questo è il primo test ad essere effettuato, se con esso non viene riscontrata alcuna mutazione patogena allora si può prendere in considerazione l'analisi della delezione/duplicazione mirata al gene.

- **analisi della duplicazione/ delezione mirata al gene:** questo test, successivo a un esito negativo del single-gene testing, rileva le delezioni o le duplicazioni intrageniche sfruttando diversi metodi tra cui: PCR quantitativa, PCR a lungo raggio, MLPA e Microarray mirato al gene (per rilevare la delezione o la duplicazione di un singolo esone). Va specificato che i punti di rottura di ampie delezioni o di delezioni i geni adiacenti potrebbero non essere rilevati da questi metodi.

- **pannello multigenico per disabilità intellettuale comprendente ANKRD11 e altri geni di interesse:** esistono molti tipi di pannelli che possono includere diverse varietà di geni, per questo spetta al clinico decidere quale sia il pannello multigenico più adatto per identificare le cause genetiche al costo più ragionevole, limitando l'identificazione di mutazioni di significato incerto o di mutazioni patogene in geni che non spieghino il fenotipo considerato.

Vengono comunque raccomandati pannelli multigenici che contengano anche un'analisi delle delezioni/duplicazioni geniche.

- **CMA (Cromosomal microarray analysis):** si utilizzano a livello della regione 16q24.3 dei vettori oligonucleotidici o vettori di un singolo nucleotide polimorfico.

OPZIONE 2

Quando le caratteristiche fenotipiche dell'individuo non suggeriscono la diagnosi di KBG, la diagnosi verrà probabilmente effettuata mediante un test genomico completo, comprendente il sequenziamento dell'esoma e del genoma.

Genetica molecolare

La genetica molecolare analizza nel dettaglio le caratteristiche geniche.

Il gene ANKRD11 è formato da 13 esoni, ossia le parti codificanti di un gene trascritte e facenti parte dell'mRNA maturo che verrà poi tradotto in proteina.

Di questi 13 esoni il primo e il secondo (esoni 1 e 2) non sono codificanti.

Il gene contiene 2 domini di repressione trascrizionale alle estremità N e C-terminali, in più presenta un dominio di attivazione che può stimolarne la trascrizione.

La maggior parte delle mutazioni patogene del gene ANKRD11 sono mutazioni FRAMESHIFT, dovute all'inserzione o alla delezione di una o poche coppie di basi con conseguente spostamento della cornice di lettura durante la trascrizione.

Altri tipi di mutazione piuttosto frequenti sono le mutazioni NON SENSO, per le quali un codone codificante, a cui viene sostituito un nucleotide, si trasforma in un codone di STOP.

Queste mutazioni si verificano spesso a livello dell'esone 9 che rappresenta più dell'80% della regione codificante dell'intero gene.

Sono state riportate anche mutazioni MISSENSO che comportano invece la sostituzione di una base azotata con variazione della sequenza amminoacidica. Tali mutazioni vanno però interpretate con cautela perché sono state riscontrate anche nella popolazione generale, ciò significa che non sempre la sostituzione di un amminoacido ha effetti patogeni, soprattutto se il nuovo amminoacido "errato" ha caratteristiche fisico-chimiche simili a quelle dell'amminoacido corretto.

Le maggior parte delle mutazioni patogene riportate sono in generale diverse le une dalle altre, ossia caratterizzano solo una determinata famiglia.

Per quanto concerne la delezione della regione 16q24.3, come già detto, può coinvolgere l'intero gene ANKRD11 o solo una parte di esso, con una variazione sensibile tra i vari soggetti affetti analizzati in letteratura.

PRODOTTO GENICO NORMALE

Il gene ANKRD11 codifica per l'omonima proteina ANKRD11 (Ankyrin repeat domain containing protein 11). Tale proteina funziona come un co-regolatore trascrizionale che promuove l'acetilazione istonica, agisce legando e inibendo le deacetilasi istoniche deputate normalmente ad aumentare i legami tra istoni e DNA e quindi a reprimere l'espressione genica.

Questo ruolo della proteina ANKRD11 è importante per lo sviluppo e la funzione del sistema nervoso.

Il gene ANKRD11 è conosciuto anche per interagire con il gene TP53 e per avere un'associazione indiretta con il gene CDKN1A, i cui prodotti proteici hanno un ruolo importante nell'inibire il ciclo cellulare in caso di danni al DNA.

Scoperte recenti sostengono che ANKRD11 giochi un ruolo fondamentale nella modificazione epigenetica dei geni coinvolti nella differenziazione neuronale durante lo

sviluppo del cervello. Le modificazioni epigenetiche alterano solamente l'espressione dei geni senza mutarne la sequenza nucleotidica e sono ereditabili.

PRODOTTO GENICO ANORMALE

Il meccanismo di patogenicità riguardante la mutazione o l'assenza di ANKRD11 non è stato ancora completamente chiarito. Posto che la proteina ANKRD11 sia coinvolta nella sinaptogenesi, ovvero la formazione delle sinapsi, e dunque rivesta un ruolo fondamentale nello sviluppo iniziale del sistema nervoso, è possibile che una sua anomalia causi un modello di sviluppo errato per i circuiti del SN in formazione e di conseguenza comporti una funzione cognitiva anormale.

Sembra che l'aploinsufficienza di ANKRD11 [situazione in cui per un gene si ha un solo allele funzionante, insufficiente per garantire il corretto funzionamento di determinate cellule dell'organismo] si traduca nel fenotipo, altamente variabile per gravità, della sindrome KBG.

Modalità di trasmissione ereditaria

Che sia dovuta ad una mutazione intragenica di ANKRD11 o ad una più ampia delezione della regione 16q24.3, **la sindrome KBG si trasmette in maniera autosomica dominante.**

Va detto che **la maggior parte di queste mutazioni genetiche** patogene **sono** delle mutazioni **DE NOVO** (ovvero non ereditate), seppur con qualche differenza in percentuale tra la mutazione intragenica di ANKRD11 e la delezione di 16q24.3:

- **Mutazione eterozigote di ANKRD11:** nel 34% dei casi un probando (primo individuo di una famiglia in cui viene riscontrata la sindrome) ha ereditato questa mutazione da un genitore affetto, per contro nel 66% dei casi si tratta di una mutazione DE NOVO.
- **Delezione non ricorrente di 16q24.3 che include ANKRD11:** la delezione è stata ereditata nel 25% dei casi, mentre si è generata DE NOVO nel 75% dei probandi.

Per i genitori di un probando è sempre raccomandato un test genetico volto a rintracciare l'eventuale presenza della mutazione.

Dallo stato genetico genitoriale dipende ovviamente il rischio di risultare affetti per i fratelli di un probando:

nel caso in cui la mutazione sia presente in uno dei due genitori, il rischio di ereditare la malattia per i fratelli di un probando si attesta al 50% (trasmissione autosomica dominante); qualora invece entrambi i genitori non abbiano la mutazione, la percentuale di rischio di ereditare la sindrome risulta $< 1\%$, quindi bassa ma comunque maggiore rispetto a quella della popolazione generale. Questo perché non si può escludere la possibilità di un mosaicismo germinale genitoriale, fenomeno per cui, in un genitore, si ha una contemporanea presenza di cellule della linea germinale con cariotipi differenti (uno presentante la mutazione, l'altro no).

Ad oggi non sono stati riportati in letteratura casi accertati di mosaicismo germinale riguardanti la sindrome KBG.

Per i figli di un probando il rischio di ereditare la sindrome KBG è del 50%; resta impossibile invece prevedere la severità clinica nella prole, anche se la letteratura sembra propendere per un'ingravescenza del quadro clinico nel passaggio genitore → figlio.

Qualora il genitore di un probando risulti affetto dalla sindrome KBG anche gli altri membri della sua famiglia dovranno essere sottoposti a test genetici perché a rischio.

Test prenatali e diagnosi genetiche pre-impianto

La consulenza genetica è quel processo volto a fornire ai pazienti affetti e alle loro famiglie informazioni circa la natura, l'ereditarietà e l'implicazione dei disturbi genetici riscontrati. Il fine ultimo è quello di aiutarli a prendere decisioni sia mediche che personali per la gestione della patologia.

Tra le varie indagini a disposizione, una volta identificata una variante intragenica di ANKRD11 o una delezione di 16q24.3, si possono effettuare dei test prenatali e delle diagnosi genetiche pre-impianto per valutare sia il rischio della gravidanza in una donna affetta, sia il rischio per il nascituro.

Possono esistere differenze di prospettiva e tra i medici e tra i familiari per quanto riguarda l'utilizzo di tali test, soprattutto se considerati ai fini di un'interruzione di gravidanza.

Per quanto ogni scelta in questo ambito spetti ai familiari, la letteratura è concorde sulla necessità di offrire una consulenza genetica che esponga chiaramente i problemi, potenziali e reali, derivanti dalla sindrome KBG e che mostri altresì ogni possibile azione da intraprendere (comprese le varie opzioni riproduttive).

Il momento ottimale per determinare il rischio genetico e per discutere la disponibilità dei test pre-natali è prima della gravidanza.

1.2 Aspetti clinici

La sindrome KBG, come detto, predilige il sesso maschile dove tendenzialmente si manifesta con una maggiore severità clinica.

La severità del quadro clinico dipende anche dal tipo di mutazione da cui deriva tale patologia: nel capitolo sugli aspetti genetici si è visto che le mutazioni intrageniche di ANKRD11 hanno dei risvolti clinici più lievi rispetto a quelli generati da una delezione della regione 16q24.3.

In generale però **questa sindrome prevede un'alta variabilità clinica**, con un coinvolgimento sistemico più o meno ampio che **ha nelle anomalie dentali e craniofacciali le sue maggiori caratterizzazioni**.

In questo capitolo passeremo in rassegna tutte le caratteristiche cliniche proprie della sindrome KBG, con particolare attenzione per quelle di pertinenza odontoiatrica sulle quali abbiamo effettuato un'ulteriore revisione della letteratura al fine di presentare dati più precisi da poter confrontare con i 2 casi clinici del nostro studio.

Caratteristiche cliniche dentali

MACRODONZIA

La **macrodonzia degli incisivi centrali superiori permanenti è la caratteristica clinica principale nei pazienti affetti da KBG**, essa infatti viene descritta in un range che va dall'85 al 95% dei pazienti analizzati in letteratura.

È intesa come la condizione in cui **questi elementi hanno un diametro mesio-distale aumentato** rispetto alla norma, **≥ 10 mm nei maschi e $\geq 9,7$ mm nelle femmine (valori medi nella popolazione normale: 8,9 mm M / 8,5 mm F)¹**.

Si tratta dunque di una macrodonzia localizzata che **in circa ¼ dei casi colpisce elementi dentari aggiuntivi oltre agli incisivi centrali superiori permanenti**.

Generalmente tale anomalia di volume **si riscontra nella dentizione permanente anche se non mancano i casi di pazienti affetti da sindrome KBG con macrodonzia già presente nella dentizione decidua**.

ALTRE ANOMALIE DENTARIE

Oltre alla macrodonzia, a livello del cavo orale hanno riscontrato:

- incisivi a forma di pala
- dentoschisi
- ipoplasia dello smalto
- ipo/oligodonzia
- affollamento dentale
- cuspidi ad artiglio
- camere pulpari ampie
- mammelloni soprannumerari
- pozzetti dentali (fossette puntiformi nello smalto).

Si tratta di anomalie di diversa natura: di numero, di forma ma anche di struttura. Si riscontrano ben più di rado rispetto alla macrodonzia ma nel complesso offrono al clinico un quadro orale patologico più chiaro.

Caratteristiche cliniche craniofacciali

Anomalie craniofacciali sono **riportate nel 62-80% dei pazienti** affetti da sindrome KBG.

La facies tipica risultante comprende:

- faccia triangolare;
- brachicefalia: diminuzione del diametro antero-posteriore del cranio;
- sinofria con monociglio completo;
- spazio interoculare ampio (ipertelorismo);
- ponte nasale prominente;
- narici anteverse: con sviluppo all'insù;
- naso bulboso ("a patata");
- sopracciglia ampie e folte;
- orecchie prominenti ("a sventola");
- filtro naso-labiale lungo;
- labbro superiore sottile.

Meno comunemente si riscontrano:

- schisi del palato molle
- ugola bifida

- insufficienza velofaringea

I reperti craniofacciali non sono sempre evidenti, quindi la loro mancanza non preclude la diagnosi.

L'immagine seguente mostra gli aspetti caratteristici del volto di alcuni pazienti affetti da sindrome KBG; è tratta dall'articolo: "Further delineation of the KBG syndrome phenotype caused by ANKRD11 aberrations" di Okleon et al. del 2014.



Caratteristiche cliniche scheletriche

Anomalie scheletriche di varia natura sono state **riscontrate nel 75%** degli individui affetti.

Le più comuni sono le anomalie costo-vertebrali, quali ad esempio:

- **costole cervicali** → costole sovranumerarie che si sviluppano dagli abbozzi costali dell'embrione a livello dell'ultima vertebra cervicale;
- **vertebre di forma anomala**;
- **difetti di fusione posteriore tra vertebre**;
- **spina bifida occulta**;

- cifosi / scoliosi.

Altre anomalie scheletriche riscontrate negli affetti da sindrome KBG sono:

- fontanella anteriore larga con chiusura ritardata;
- collo corto e palmato;
- brachidattilia: dita delle mani corte;
- clinodattilia: malformazione congenita con curvatura permanente di un dito o di una falange in senso mediale o laterale;
- sindattilia: fusione tra 2° e 3° dito del piede;
- displasia dell'anca / malattia di Perthes: la malattia di Perthes consiste in una necrosi avascolare delle cellule ossee della testa del femore dovuta ad un'interruzione dell'apporto di sangue in loco. Insorge dai 4 ai 10 anni (con prevalenza per il sesso maschile). Alla necrosi spesso segue la rottura dell'osso indebolito ma col tempo l'apporto ematico tende a ripristinarsi permettendo riossificazione e guarigione;
- anomalie dello sterno;
- osso intrasuturale (worman bones) nel cranio: produzione extra di osso all'interno delle suture craniche;
- pseudoartrosi e osteopenia clavicolare.

Caratteristiche cliniche neurologiche

ABILITÀ INTELLETTUALI

Nei bambini affetti le capacità cognitive sono molto variabili, anche se in più del 90% dei casi è stato riscontrato un certo grado di ritardo nello sviluppo delle facoltà intellettive, soprattutto nel linguaggio.

L'età media per camminare è di 21 mesi, mentre per la prima parola è di 36 mesi. Alcuni bambini riescono a frequentare le classi ordinarie con un minimo sostegno mentre altri necessitano di un piano di istruzione speciale.

Non sono stati riportati casi di regressione dello sviluppo delle facoltà intellettive acquisite.

Negli adulti affetti da sindrome KBG **si osserva di norma una moderata disabilità intellettuale** anche se non mancano i pazienti che presentano un'intelligenza normale. Non di rado il Q.I. verbale supera il Q.I. di performance (assieme concorrono a formare il Q.I. totale). È difficile che gli affetti riescano a completare autonomamente le scuole superiori. **Più della metà degli adulti affetti hanno però un lavoro e risultano auto-sufficienti.** Alcuni sono in grado di vivere in maniera completamente indipendente mentre altri richiedono una certa assistenza (soprattutto nella gestione finanziaria).

CONVULSIONI

In circa la metà dei pazienti affetti sono state riportate delle anomalie nel tracciato EEG con o senza convulsioni associate.

I fenomeni convulsivi, qualora presenti, tendono a insorgere nell'infanzia o al più durante l'adolescenza per poi andare solitamente in remissione spontanea dopo l'adolescenza stessa.

Il tipo di epilessia associato alla sindrome è variabile: sebbene le convulsioni tonico-cloniche siano le più comuni, nessun tipo di epilessia in particolare può essere associato a questa patologia.

Il trattamento con farmaci antiepilettici ha effetti provati nella maggior parte degli individui affetti, anche se son stati descritti alcuni casi di episodi convulsivi severi (spasmi infantili / encefalopatia epilettica) resistenti ai farmaci.

MALFORMAZIONI CEREBRALI

Sono state riportate diverse malformazioni cerebrali tra cui:

- **ipoplasia del verme cerebellare:** ossia della parte mediana del cervelletto posta tra i due emisferi cerebellari sotto forma di rilievo;
- **cisterna magna allargata:** la cisterna magna è una struttura dell'encefalo contenente il liquor cefalorachidiano;
- **malformazione Chiari I (AC1):** condizione per cui le tonsille cerebellari scendono al di sotto della base cranica entrando nel canale spinale, con conseguente compressione del cervelletto e del midollo spinale, e impedendo contestualmente un normale flusso del fluido cerebrospinale. La sintomatologia è variabile ma ha come sintomo cardine il dolore posteriore al cranio.

- **eterotropia nodulare periventricolare (PNH):** condizione che prevede la presenza di noduli eterotopici di sostanza grigia lungo le pareti laterali dei ventricoli cerebrali. Questa situazione, dovuta ad una mancata migrazione di gruppi di neuroni verso la corteccia cerebrale durante lo sviluppo, genera nel 90% dei casi epilessia e ritardo mentale;
- **cisti pineali:** queste cisti, localizzate a livello della ghiandola pineale, se inferiori ai 5 mm sono facilmente asintomatiche, altrimenti possono dare una sintomatologia grave comprendente: mal di testa, convulsioni, deficit cognitivo, nausea, debolezza fino all'idrocefalo;
- **disgenesia del corpo calloso:** il corpo calloso è una commissura interposta tra i due emisferi cerebrali costituita da fasci di fibre mieliniche che collegano tra loro aree corrispondenti nei due emisferi;
- **colpocefalia:** si tratta di un'alterazione morfologica dei corni occipitali dei ventricoli laterali dell'encefalo, i quali assumono un aspetto a goccia nonché una dimensione sproporzionatamente grande. Segni e sintomi associati alla colpocefalia possono essere ad esempio: deficit cognitivi, disfunzioni motorie e convulsioni;
- **meningomielocele:** protrusione del midollo spinale e delle meningi ad esso connesse attraverso un'apertura sviluppatasi nella colonna vertebrale, con affioramento in superficie lungo la linea mediana della schiena;
- **ipoplasia del nervo ottico;**
- **cisti aracnoidea della fossa cranica posteriore:** le cisti della fossa cranica posteriore (cavità repleta di liquido cerebro-spinale) insorgono di norma durante l'infanzia, se di piccole dimensioni rimangono asintomatiche altrimenti possono dare luogo ad una sintomatologia complessa che prevede: cefalea, crisi comiziali, idrocefalo, ritardo di sviluppo, emiparesi, etc.

La frequenza delle malformazioni cerebrali, delle quali abbiamo deciso di fornire una breve descrizione, non è conosciuta. Questo perché la risonanza magnetica (esame strumentale di elezione) non è stata eseguita su di un ampio gruppo di individui affetti.

ASPETTI COMPORTAMENTALI

In più della metà degli individui affetti da sindrome KBG sono stati descritti problemi comportamentali di varia entità.

Problemi più miti includono **scarsa concentrazione, iperattività e movimenti irrequieti** (10-15%), mentre problemi più severi consistono in **comportamenti ossessivi e deterioranti** soprattutto al cambiamento della routine.

Ansia e timidezza sono aspetti piuttosto comuni così come vengono descritte spesso **difficoltà nel comprendere e nel calarsi in determinate situazioni sociali.**

Per quanto concerne l'associazione tra sindrome KBG e disturbi dello spettro autistico (ASD) la letteratura non è concorde:

alcuni studi riportano un'associazione più marcata tra ASD e la delezione di 16q24.3 mentre per le mutazioni intrageniche di ANKRD11 tale associazione sembra rara ma con discrepanze importanti tra vari studi (si passa da 1 caso su 35, cioè da circa il 3%², a 8 casi su 20 cioè al 40%³).

È probabile che BIAS di accertamento abbiano giocato un ruolo determinante in queste discrepanze.

Caratteristiche cliniche correlate all'udito

Problemi di udito sono stati riscontrati nel 25-31% degli individui affetti da sindrome KBG.

È stato dimostrato che le **otiti medie ricorrenti** siano **la principale causa di perdita di udito dei pazienti con tale patologia.**

In questi casi si parla di una **perdita di udito conduttiva** (riguardante l'orecchio medio ed esterno, è dovuta non solo a processi infiammatori come l'otite ricorrente ma anche ad anomalie anatomiche e causa di norma una perdita moderata di udito) che **per la sindrome KBG risulta la forma più frequente ma non l'unica**: in alcuni casi infatti **sono state riportate perdite di udito neurosensoriali** (gravi e permanenti, dovute a danni alle cellule ciliate della coclea o direttamente alla loro mancanza) e miste (sia conduttive che neurosensoriali).

Caratteristiche cliniche correlate all'alimentazione

Nel **20%** degli individui affetti da sindrome KBG sono stati riportati **problemi di alimentazione** soprattutto durante l'infanzia, essi includono: **vomito, costipazione e malattia da reflusso gastro-esofageo (GERD).**

Caratteristiche cliniche correlate allo sviluppo

La bassa statura è stata osservata in un range variabile dal 40 al 77% dei pazienti affetti da sindrome KBG.

Il peso, la lunghezza e la circonferenza della testa alla nascita sono solitamente normali.

Altri riscontri sono l'età ossea ritardata e la pubertà precoce.

Le evidenze scientifiche preliminari suggeriscono che la terapia con l'ormone della crescita potrebbe favorire un maggiore sviluppo in statura degli affetti.

Caratteristiche cliniche meno comuni

Tra i ritrovamenti meno comuni abbiamo:

- **Testicoli ritenuti** (25-35% dei maschi);
- **Difetti cardiaci** (10-26%);
- **Problemi oculari:** strabismo, cataratta congenita bilaterale, miopia elevata, megalocornea (difetto di sviluppo con aumento del diametro delle cornee che supera i 12,5 mm);
- **Anomalie della pelle e dei capelli:** iperpigmentazione, ittiosi (disordine della cheratinizzazione con la pelle che risulta ricoperta da squame, screpolata ed inspessita), ipertricosi (aumento generico della pelosità) e unghie distrofiche.

Diagnosi clinica

La diagnosi clinica della sindrome KBG, basata sui riscontri clinici del paziente, dovrà essere sempre confermata dalla diagnosi genetica che, come si è detto nel capitolo riservato agli aspetti genetici della patologia, per mezzo di test specifici rivelerà o meno la presenza di mutazioni intrageniche di ANKRD11 o di una più ampia delezione della regione 16q24.3 contenente ANKRD11.

Questo significa che la diagnosi clinica consiste in realtà in un sospetto di diagnosi, ma ciò non la rende di certo meno importante poiché permette in prima battuta di indirizzare il paziente in un percorso diagnostico più mirato e di conseguenza più rapido.

Il sospetto clinico di diagnosi, che presuppone un'ottima conoscenza delle caratteristiche cliniche di una patologia, diventa fondamentale per le malattie rare come la sindrome KBG che in molti casi, soprattutto per i fenotipi lievi e moderati, non vengono riconosciute se non

tardivamente (ad esempio in molti adulti la diagnosi di malattia avviene solo dopo il riconoscimento della stessa in un figlio) ostacolando in questo modo una gestione precoce ed efficace dei pazienti affetti.

Nonostante non siano stati pubblicati criteri diagnostici clinici di consenso, ovvero condivisi e ufficialmente accettati dalla comunità scientifica, alcuni autori (*) hanno comunque suggerito dei criteri diagnostici per la sindrome KBG.

Nello specifico tale sindrome dovrebbe essere sospettata in un individuo con ritardo nello sviluppo e menomazione cognitiva (o significativi problemi comportamentali) che abbia almeno:

- 2 dei riscontri clinici asteriscati
- 1 dei riscontri clinici asteriscati + minimo due degli altri riscontri addizionali

ELENCO DEI RISCONTRI CLINICI DI IMPORTANZA DIAGNOSTICA
Macrodonzia*
Facies tipica*
Bassa statura post natale*
Parente di primo grado con sindrome KBG*
Anomalie palatali
Anomalie dei capelli
Perdita dell'udito conduttiva e/o otite media ricorrente
Anomalie costo-vertebrali
Età ossea ritardata
Brachidattilia
Fontanella anteriore larga con chiusura ritardata
Scoliosi
Difficoltà di apprendimento di severità variabile
Anormalità del tracciato Eeg con o senza convulsioni
Difficoltà di alimentazione
Criptorchidismo nei maschi

TABELLA A – Elenco dei riscontri clinici di importanza diagnostici: asteriscati i riscontri clinici di maggiore importanza, non asteriscati i riscontri clinici addizionali; per un sospetto di diagnosi possono bastare 2 soli riscontri clinici asteriscati, altrimenti sarà necessario un riscontro clinico asteriscato in aggiunta ad almeno 2 altri riscontri clinici addizionali.

Da notare come la macrodonzia e la facies tipica, due evidenze cliniche proprie dell'odontoiatria, rappresentino 2 dei 4 riscontri catalogati in letteratura come principali.

DIAGNOSI PRENATALE

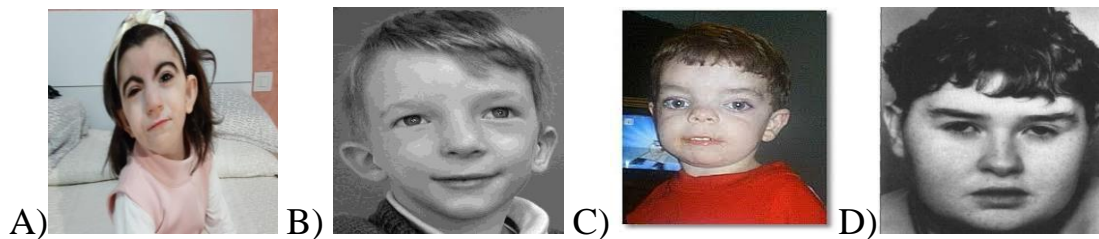
È stato riportato un solo caso [Hodgetts Morton et al 2017] di diagnosi prenatale di KBG: in un feto maschio è stata identificata una microdelezione di 1,86-Mb, regione cromosomica comprendente ANKRD11 e altri 25 geni; a livello clinico il feto mostrava diverse anomalie congenite esterne (faccia triangolare, orecchie leggermente basse, testicolo destro ritenuto) ed interne (milza lobulata, lobazione incompleta del polmone sinistro, costole cervicali, anomalie di forma delle vertebre C1-4, calcificazioni al fegato, etc..).

Diagnosi differenziale

Alla luce di quanto analizzato fino ad ora, la tabella seguente riporta le patologie genetiche con cui va posta in diagnosi differenziale la sindrome KBG mettendo in luce, per ciascuna di esse, somiglianze e differenze genotipiche e fenotipiche con la sindrome KBG.

NOME DELLA SINDROME ↓	GENETICA	CLINICA SOMIGLIANZE / DIFFERENZE	
SINDROME DI CORNELIA DE LANGE (A)	I geni coinvolti sono diversi (NIPBL/SMC1A /HDAC8/SMC3/RAD21), la trasmissione è autosomica dominante o X-linked	- caratteristiche facciali - ritardo Mentale - crescita ridotta - perdita udito - ritenzione testicolare	- disabilità intellettuale più severa - ridotta circonferenza del cranio
SINDROME DI RUSSEL-SILVER (B)	Sindrome ad eziologia multipla (mutazioni epigenetiche, UPD7 materno)	- caratteristiche facciali - ritardo mentale - crescita ridotta - ritenzione testicolare	- crescita intrauterina ridotta - asimmetria facciale e degli arti
SINDROME DI AARSKOG-	Il gene coinvolto è FGD1,	- bassa statura	- abilità cognitive

SCOTT (C)	la trasmissione ereditaria è X-linked	- caratteristiche facciali - macrodonzia - brachidattilia - anomalie vertebrali - ritenzione testicolare	maggiori - scroto a scialle
SINDROME DI COHEN (D)	Il gene coinvolto è VPS13B, la modalità di trasmissione è autosomica recessiva	- incisivi centrali prominenti - ritardo mentale	- microcefalia - obesità - miopia - distrofia corioretinale



Le immagini A-B-C-D offrono un esempio delle caratteristiche cliniche cranio-facciali delle sindromi poste in D.D. con la sindrome KBG.

1.3 Gestione e trattamento delle manifestazioni nei soggetti affetti da sindrome KBG

Per stabilire l'entità della malattia e dei bisogni di un individuo a cui è stata diagnosticata la sindrome KBG sono raccomandate, se non ancora effettuate, le seguenti valutazioni:

- **VALUTAZIONE OROFARINGEA:** vanno indagate le anomalie dentarie nonché quelle palatali, quest'ultime da parte di un team specializzato per le schisi cranio-facciali.
- **VALUTAZIONE NEUROLOGICA:** va effettuato un EEG di controllo che riveli eventuali anomalie del tracciato. Nel caso si siano verificati episodi convulsivi è consigliata una RM encefalica per valutare eventuali malformazioni dell'encefalo.
- **VALUTAZIONE GENITO-URINARIA:** un'eventuale ritenzione testicolare nei maschi va valutata da parte dell'urologo.

- **VALUTAZIONE DELL'UDITO:** considerata la fragilità dell'apparato uditivo va effettuata una valutazione audiologica del paziente.
- **VALUTAZIONE CARDIOVASCOLARE:** per valutare eventuali problemi cardiaci congeniti va effettuato un ecocardiogramma.
- **VALUTAZIONE OFTALMOLOGICA**
- **VALUTAZIONE GASTRO-INTESTINALE:** valutazione dell'alimentazione e della nutrizione; bisogna considerare, se clinicamente indicata, l'applicazione di un sondino naso-gastrico.
- **VALUTAZIONE MUSCOLOSCELETRICA:** devono essere effettuate delle radiografie per valutare le anomalie costo-vertebrali ma anche difetti quali scoliosi e cifosi.
- **VALUTAZIONE ENDOCRINOLOGICA:** deve essere indagata la bassa statura, la pubertà anticipata o prematura e l'età ossea del paziente.
- **ALTRE VALUTAZIONI:** valutazione dello sviluppo evolutivo e consulenza da parte di un genetista.

TRATTAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI

- **ANONALI DENTARIE:** i primi interventi a livello odontoiatrico possono consistere in cure ortodontiche per rimediare ad esempio all'affollamento e alle malocclusioni. Possono risultare necessari anche interventi chirurgici di estrazione per quegli elementi prematuramente compromessi. una volta stabilizzatasi la condizione dento-alveolare e ossea sono possibili ad esempio trattamenti implanto-protetici per sostituire gli elementi mancanti (per agenesia o persi) nonché interventi di coronoplastica a fini estetici.
- **ANOMALIE PALATALI:** potrebbero essere necessarie correzioni chirurgiche e logoterapia.
- **PROBLEMI DI ALIMENTAZIONE:** potrebbe essere necessaria l'applicazione di un sondino naso-gastrico durante l'infanzia o la cura farmacologica della malattia da reflusso gastro-esofageo.
- **CONVULSIONI:** il trattamento neurologico è basato sul tipo di convulsioni presenti.
- **RITENZIONE TESTICOLARE:** necessario un trattamento urologico standard.
- **OTITE MEDIA CRONICA:** un trattamento che può essere messo in atto è l'inserimento di un sondino per l'equalizzazione della pressione (compito normalmente

svolto dalle tube di Eustachio); vanno valutati anche gli interventi di tonsillectomia e adenoidectomia.

- **PERDITA DELL'UDITO:** in caso di perdita dell'udito conduttiva si può considerare l'utilizzo di apparecchi di amplificazione.
- **ANOMALIE CARDIOVASCOLARI:** si utilizza il trattamento standard.
- **PROBLEMI DI VISTA E STRABISMO:** si utilizza il trattamento standard.
- **BASSA STATURA:** la terapia con l'ormone della crescita dà buoni risultati.
- **PUBERTÀ PREMATURA/ANTICIPATA:** una terapia farmacologica può arrestare la pubertà.
- **RITARDO NELLO SVILUPPO/DISABILITÀ INTELLETTUALE:** per i pazienti affetti da questo tipo di patologie sono previsti aiuti sia economici che sociali, come ad esempio il sostegno scolastico e l'ingresso agevolato al mondo del lavoro.
- **DISFUNZIONI MOTORIE GRAVI:** in caso di disfunzioni motorie gravi è raccomandata una terapia fisica per la massimizzazione della mobilità e ridurre i rischi di complicazioni ortopediche a esordio ritardato (scoliosi, dislocazione dell'anca, etc...). Possono essere necessarie attrezzature mediche come sedia a rotelle, tutori e passeggini adattivi.
- **DISFUNZIONI MOTORIE ORALI:** assunto che il paziente possa alimentarsi per bocca in modo sicuro, per coloro che sono colpiti da tale disfunzione è raccomandata la terapia alimentare da parte di una logopedista.
- **PROBLEMI COMPORTAMENTALI:** il trattamento è lo stesso riservato agli affetti da spettro autistico. Sono raccomandate una consulenza pediatrica e terapie comportamentali individualizzate.
- **SORVEGLIANZA:** è raccomandato uno screening costante con visite periodiche soprattutto per vista, udito, crescita e stato puberale, valutazione delle facoltà cognitive e di apprendimento.
- **GESTIONE DELLA GRAVIDANZA:** non sono segnalati problemi specifici per le donne in gravidanza affette da sindrome KBG. A causare i maggiori problemi sono però gli eventuali disturbi cardiovascolari e convulsivi. Per i primi è raccomandata la gestione della gravidanza da parte di un cardiologo. Per i secondi è raccomandata la cura con farmaci anti-convulsivi: il rischio di assumere tali farmaci consiste in un'aumentata possibilità di morte intrauterina, d'altra parte un disturbo convulsivo non trattato aumenta troppo i rischi per la madre.

2 Casi clinici

Presentiamo di seguito due casi clinici di pazienti affetti da sindrome KBG, con mutazione intragenica di ANKRD11, mai presentati prima in letteratura.

Oltre all'anamnesi patologica, che consente di ricostruire il quadro clinico sistemico dei pazienti, abbiamo approfondito lo studio con un'analisi oro-facciale dettagliata che prende in considerazione tutte le anomalie descritte precedentemente in letteratura.

2.1 CASO A

Federico N., maschio di 19 anni

(Statura: 159 cm; peso: 49 kg)

Cariotipo maschile normale 46 XY

ANAMNESI PATOLOGICA

Nato a termine (38 SG), gravidanza normodecorsa, peso e statura alla nascita riferiti nella norma.

Seguito dall'IRCCS G. Gaslini fin dalla prima infanzia per 2 episodi comiziali con febbre (37,5 °C) avvenuti nello stesso giorno del 2004 (all'età di tre anni), per i quali ha seguito una terapia anti-comiziale fino al 2009. Un terzo episodio convulsivo con perdita di coscienza è avvenuto di recente, nell'estate del 2019, a distanza di 15 anni dai primi e a diagnosi di sindrome KBG già avvenuta. Gli EEG annuali di screening hanno sempre segnalato delle anomalie.

Viene riferito uno scarso accrescimento da sempre (3-10° centile sulle curve del pediatra) con statura comunque ai limiti della norma; l'avvio puberale è risultato anticipato (tra i 9 e i 10 anni) e fin dalla prima età scolastica sono state evidenziate note dismorfiche nel volto nonché difficoltà cognitive e nell'apprendimento che hanno reso necessario un sostegno costante nello studio (frequenta attualmente il liceo a indirizzo umanistico).

Nel 2010 un'otite da Pseudomonas complicata in otite perforante rende necessario un intervento di timpano-plastica. Altro episodio di otite perforante, risolto con la sola terapia farmacologica senza ricorso alla chirurgia, sopraggiunge nel 2019.

Nel febbraio del 2010 la ricerca di mutazione per l'X-fragile, effettuata dalla neuropsichiatria infantile, ha esito negativo.

Nel 2011 gli viene diagnosticata la sindrome da deficit di attenzione (ADHD).

Nel 2012 una RM encefalica di controllo rileva un'eterotropia nodulare periventricolare (PNH), caratterizzata dalla presenza di un nodulo di corteccia eterotopica di c.ca 5 mm a livello del margine supero-leterale del corno frontale destro.

Nel luglio 2013 mediante la tecnica array-CGH viene rilevata una piccola delezione alla banda p14.2 del cromosoma 3, identificata successivamente nel padre e per il momento non associata ad alcuna patologia.

Nel 2014 Viene effettuato il test del Q.I. con risultato 73 a conferma del lieve ritardo mentale e cognitivo riscontrato.

Nel marzo del 2014 viene sottoposto ad una RX ad esofago, stomaco e duodeno per la comparsa di rigurgiti e vomiti frequenti (riferita presenza di materiale caffèato); l'esame diagnostico mostra dei parametri nei limiti della norma che non vengono ulteriormente indagati.

Nell'agosto 2014 l'RX del carpo rileva un'età scheletrica compatibile con l'età cronologica.

Nel maggio del 2015 viene effettuata un'analisi genetica per la sindrome di Kabuki che dà esito negativo.

Nello stesso anno è stata richiesta (presso l'ospedale Bambin Gesù di Roma) l'analisi genetica (DNA estratto da sangue periferico) per sospetta sindrome KBG che ha rilevato la presenza della variante genomica c.6792dupC in condizione di eterozigosi del gene ANKRD11; tale variante, mai riscontrata in letteratura, determina a livello proteico la formazione di un codone di stop prematuro (mutazione intragenica NON SENSO) con sviluppo della variante proteica p.Ala2265ArgfsTer8.

Tale mutazione risulta assente nei genitori e nel fratello maggiore, sottoposti a test genetici dal riscontro negativo, si tratta dunque di una mutazione DE NOVO.

La conferma genetica di diagnosi di sindrome KBG viene refertata nell'agosto del 2016, quando il ragazzo ha 15 anni.

Come detto gli ultimi episodi degni di menzione risalgono al 2019 con un episodio convulsivo e un'otite perforante risolta farmacologicamente.

Gli esami cardiaci svolti negli anni non hanno riscontrato anomalie mentre viene riferita da sempre un'iperemia congiuntivale lieve senza prurito.

ANALISI CLINICA ORO-FACCIALE

ANALISI FACCIALE

Le caratteristiche cliniche facciali del paziente risultano allineate con i riscontri tipici presenti in letteratura. Si può dunque parlare di **FACIES TIPICA**, caratterizzata nella fattispecie da: faccia triangolare, sinofria con monociglio completo, narici anteverse, naso bulboso, sopracciglia ampie e folte, filtro naso-labiale lungo e labbro superiore sottile.



	SI	NO
FACIES TIPICA	•	
faccia triangolare	•	
brachicefalia		•
sinofria con monociglio completo	•	
spazio interoculare ampio	•	
ponte nasale prominente		•
narici anteverse	•	
naso bulboso	•	
sopracciglia ampie e folte	•	
orecchie prominenti		•
filtro naso-labiale lungo	•	
labbro superiore sottile	•	



ANALISI ORALE

A livello intraorale la caratteristica clinica di maggior rilievo è senz'altro la macrodonzia degli incisivi centrali superiori permanenti (la cui misura è di 12 mm per l'1.1 e di 11 mm per il 2.1) tra i quali è presente un diastema. Nessun altro elemento risulta interessato da tale anomalia cosiccome gli incisivi centrali superiori decidui che viene riferito avessero dimensioni normali e non aumentate.

L'OPT, risalente al 2012, mostra l'agenesia degli incisivi laterali superiori permanenti e del secondo premolare inferiore di sinistra (3.5) sono presenti le gemme dei soli ottavi inferiori (3.8 / 4.8); si ha dunque ipodonzia.

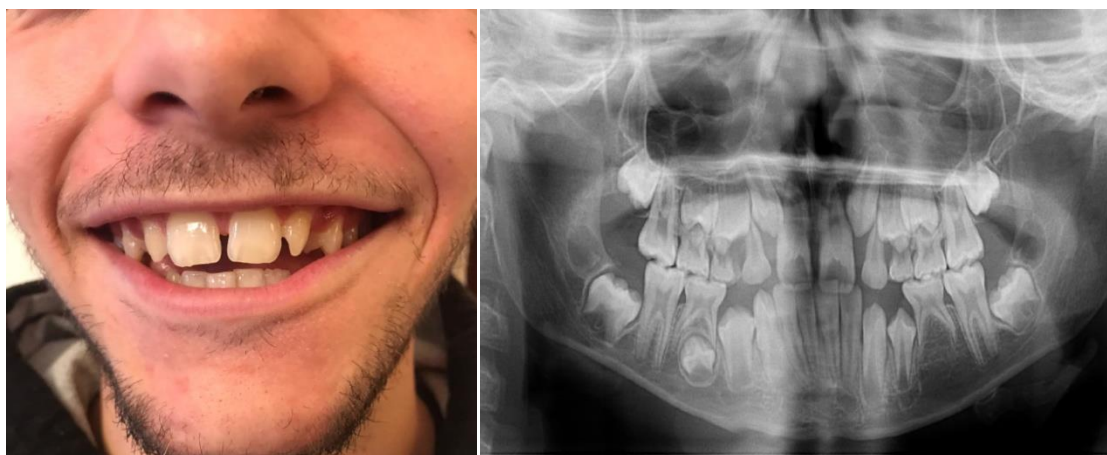
Altro riscontro intraorale è la presenza di pozzetti nello smalto, ossia piccole aree puntiformi di ipoplasia dello smalto diffuse principalmente nei settori posteriori.

Tutti e quattro i primi molari hanno la camera pulpare slargata in senso apico coronale, tanto che per tali elementi si può parlare di taurodontismo.

All'esame obiettivo si ravvisa un'occlusione normale di prima classe con overjet e overbite nella norma.

All'ispezione visiva non risultano presenti anomalie palatali, non rilevate neppure ai precedenti controlli radiografici ospedalieri.

Il paziente, costantemente controllato dal dentista di famiglia fin dall'infanzia, non ha mai ricevuto trattamenti odontoiatrici ad eccezione della cura di alcune carie legate ad una scarsa igiene orale. Sono stati programmati per il futuro trattamenti implanto-protesici associati a trattamenti ortodontici per rimediare all'assenza degli incisivi laterali, resi possibili dall'elevata collaborazione del paziente. Da approfondire la condizione dello smalto, i cui pozzetti potrebbero dare luogo a patologia cariosa.



	SI	NO
Macrodonzia 1.1 2.1	•	
Macrodonzia 5.1 6.1		•
Macrodonzia di altri elementi		•
Altre anomalie		
Ipodonzia	•	
Denti soprannumerari		•
Cuspidi ad artiglio		•
Ipoplasia dello smalto	•	
taurodontismo	•	
Affollamento		•
Eruzione ritardata		•
Estrazioni multiple		•
malocclusioni		•
Dentoschisi		•
Anomalie palatali		
Insuff. Velofaringea (VPI)		•
Palatoschisi/ P. sottomucosa		•
Arco palatale alto		•
Ugola bifida		•

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Da anamnesi patologica ed esame obiettivo si ottiene un quadro clinico tipico della sindrome KBG.

Il paziente infatti **presenta** ben 2 dei 4 parametri diagnostici principali, ossia **MACRODONZIA** e **FACIES TIPICA**, e 4 dei parametri diagnostici minori che consistono in: **otite media ricorrente**, **anomalie del tracciato EEG con fenomeni convulsivi**, **brachidattilia** e **difficoltà di apprendimento** (seppur il ritardo mentale sia di lieve entità).

Altre rilevanze cliniche del paziente, associate in letteratura alla sindrome KBG, sono poi l'eterotropia nodulare periventricolare, episodi di rigurgito e vomito, la pubertà anticipata e la bassa statura.

Anche a livello comportamentale i problemi sono sovrapponibili a quanto descritto in letteratura: irrequietezza, iperattività, stress eccessivo e difficoltà nel leggere le situazioni

ricorrono spesso nel quotidiano del paziente che tuttavia, a differenza di molti pazienti affetti da tale sindrome, mostra una spiccata tendenza alla socializzazione.

Non risultano infine problemi di coordinazione motoria, limitati al più ad una scarsa manualità, Federico infatti svolge sport agonistici fin dalla tenera età con buona pratica.

Il quadro clinico generale, orale e sistemico, non presenta grosse criticità (fatta eccezione per gli episodi convulsivi), si tratta dunque di un fenotipo patologico lieve di gestione relativamente semplice.

2.2 CASO B

Luca F., maschio di 12 anni

(Statura: 130 cm ; peso: 26 Kg)

Cariotipo maschile normale 46 XY

ANAMNESI PATOLOGICA

Nato a 39 SG da parto eutocico. La gravidanza è decorsa con minacce di aborto dall'8^a settimana e minaccia di parto prematuro alla 24^a settimana. Peso neonatale e lunghezza alla nascita sono riferiti nella norma (50° percentile).

Dall'età di due anni viene seguito dall' ospedale infantile Regina Margherita per ritardi nel linguaggio e scarso accrescimento.

Le tappe dello sviluppo neuro-psicomotorio sono state acquisite in epoca differita: deambulazione autonoma attorno ai 2 anni su base allargata, prime parole attorno all'anno di età e poche frasi compiute a 5 anni.

L'esame obiettivo mostrava da subito dei tratti facciali dismorfici con fronte prominente, ipoplasia del massiccio facciale, orecchie ruotate posteriormente, radice del naso infossata, filtro corto, macrostomia e labbro superiore sottile.

Lo svezzamento è stato lento: fino ai 3 anni il paziente ha assunto solamente cibi frullati.

Viene riferita una chiusura ritardata della fontanella anteriore (intorno ai tre anni).

Nel 2010 viene ricercata la mutazione per la sindrome dell'X-fragile ma i test danno esito negativo.

Nel 2011 la RM all'encefalo rileva un ampliamento della cisterna magna, una riduzione del corpo calloso e una dilatazione del ventricolo laterale sinistro.

La diagnosi genetica di KBG è avvenuta nel 2016. Il test genetico, specifico per il gene ANKRD11, è stato effettuato dall'ospedale Bambin Gesù (DNA estratto da sangue periferico) e ha rilevato la presenza della variante genomica c.4093C>T in condizione di eterozigosi nel gene ANKRD11, con la conseguente produzione della variante proteica p.Arg1365Ter caratterizzata da un codone di STOP prematuro (mutazione intragenica NON SENSO). Tale variante ad oggi non è mai stata descritta in letteratura.

I test genetici familiari non hanno riscontrato tale mutazione nei genitori e nei fratelli (due sorelle e un fratello che presentano però tutti dei riscontri patologici dismorfici o di ritardo mentale) che pertanto viene considerata una mutazione DE NOVO.

Nel 2017 la valutazione clinico-funzionale da parte della psicopatologia ha rilevato una disabilità intellettiva di grado medio (Q.I. → 51), un disturbo da deficit di attenzione con iperattività, un disturbo del linguaggio espressivo e un disturbo della coordinazione motoria.

Sempre nel 2017 la valutazione audiometrica ha ravvisato un leggero deficit trasmissivo bilaterale per frequenze medio-gravi del campo tonale.

Il paziente frequenta la scuola elementare con un sostegno di 11h settimanali (riscontrate difficoltà cognitive, di lettura e di scrittura) ed è seguito da una logopedista fin dalle scuole materne per i problemi di linguaggio.

Non sono riferiti episodi di otite media ricorrente né episodi convulsivi nonostante la familiarità dovuta all'epilessia focale della madre.

Sta effettuando in questo ultimo periodo accertamenti cardio-vascolari per una presunta insufficienza valvolare.

ANALISI CLINICA ORO FACCIALE

ANALISI FACCIALE

L'analisi facciale rivela caratteristiche tipiche della sindrome KBG. Anche in questo caso si può parlare dunque di facies tipica, caratterizzata da faccia triangolare, spazio interoculare ampio, narici anteverse, naso bulboso, sopracciglia ampie e folte, filtro naso-labiale lungo e labbro superiore sottile.



	SI	NO
FACIES TIPICA	•	
faccia triangolare	•	
brachicefalia	N.D.	
sinofria con monociglio completo		•
spazio interoculare ampio	•	
ponte nasale prominente		•
narici anteverse	•	
naso bulboso	•	
sopracciglia ampie e folte	•	
orecchie prominenti		•
filtro naso-labiale lungo	•	
labbro superiore sottile	•	



ANALISI ORALE

L'analisi intraorale rileva in primis una evidente macrodonzia degli incisivi centrali superiori, segno caratteristico di tale sindrome. Anche gli incisivi laterali superiori risultano più grandi

del normale oltre che mal posizionati in arcata. La dentizione decidua invece viene riferito fosse normale.

La OPT, risalente a quando ancora il paziente era in piena fase di permuta, rivela l'agenesia degli ottavi inferiori e più in generale mostra l'assenza di spazio per l'eruzione dei permanenti. Si ha infatti un affollamento grave soprattutto a livello dell'arcata superiore dove diversi elementi (ossia canini, premolari e molari) risultano solo parzialmente erotti. Per quanto concerne i canini superiori, essi risultano ectopici (parzialmente erotti sul versante vestibolare) e ruotati rispetto al loro asse normale.

Viene segnalata anche l'eruzione ritardata di molti permanenti tra cui gli incisivi, erotti oltre i sette anni.

Sono assenti le gemme degli ottavi superiori e ci sono solo tracce di quelle degli ottavi inferiori.

Il rapporto tra arcate è anomalo, è indicata infatti una II classe scheletrica iperdivergente da retrognazia mandibolare unita ad una prognazia mascellare con tendenza all'open bite.

Altre anomalie rilevabili sono il taurodontismo dei primi molari inferiori e l'ipoplasia dello smalto localizzata in alcune aree dei settori anteriori.

Intorno ai 7 anni è stato provato un trattamento con dispositivo mobile per risolvere i problemi di malocclusione e affollamento dentale, fallito da subito per l'assenza di collaborazione da parte del paziente. Si è quindi deciso di passare ad un trattamento fisso tradizionale con brackets per migliorare quantomeno l'allineamento degli elementi presenti in arcata. Ad oggi, data la complessità del caso clinico e la quasi totale assenza di collaborazione, si stanno studiando diverse opzioni di trattamento ortodontico che potrebbero includere correzioni chirurgiche.



	SI	NO
Macrodonzia 1.1 2.1	●	
Macrodonzia 5.1 6.1		●
Macrodonzia di altri elementi	●	
Altre anomalie		
Ipodonzia	●	
Denti soprannumerari		●
Cuspidi ad artiglio		●
Ipoplasia dello smalto	●	
taurodontismo	●	
Affollamento	●	
Eruzione ritardata	●	
Estrazioni multiple		●
malocclusioni	●	
Dentoschisi		●
Anomalie palatali		
Insuff. Velofaringea (VPI)		●
Palatoschisi/ P. sottomucosa		●
Arco palatale alto		●
Ugola bifida		●

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il paziente analizzato mostra un quadro clinico completamente in accordo con quanto descritto in letteratura circa la sindrome KBG: egli mostra infatti 2 dei principali segni clinici diagnostici, ovvero macrodonzia e facies tipica, e 4 dei parametri diagnostici secondari,

ovvero la chiura ritardata della fontanella anteriore, ipoacusia, difficoltà di apprendimento (con ritardo mentale di media entità) e difficoltà di alimentazione.

Altri riscontri clinici del paziente, associati dalla letteratura alla sindrome KBG, sono le anomalie cerebrali, lo scarso accrescimento, la scarsa coordinazione degli arti e i probabili difetti congeniti cardiaci.

Da un punto di vista comportamentale il ragazzo mostra caratteristiche tipiche della sindrome come l'irrequietezza, l'iperattività, la difficoltà a calarsi nel contesto delle situazioni e la necessità di essere affiancato da figure di sostegno.

Il quadro clinico generale, orale e sistemico, appare piuttosto grave e necessita di continui screening per la gestione a lungo termine delle problematiche.

3 Revisione dei dati oro-facciali in letteratura

Questa revisione prende in considerazione 143 casi di pazienti affetti da sindrome KBG. Di essi **141 provengono da 23 articoli della letteratura** mentre i **2 casi** ulteriori, CASO A e CASO B, **sono quelli proposti dal nostro studio e mai analizzati in precedenza.**

Del campione originario di pazienti, messo a disposizione dai 23 articoli, abbiamo escluso quei casi dei quali non era presente alcun dato di interesse odontoiatrico.

Va specificato che la difformità nel raccoglimento dei dati clinici di natura oro-facciale tra i vari studi inclusi, dovuta ad analisi più o meno approfondite, non ha consentito un calcolo statistico uniforme.

Le uniche rilevanze cliniche prese sempre in considerazione, in grado dunque di coprire quasi per intero campione, risultano essere **la macrodonzia degli incisivi centrali superiori permanenti** (per i pazienti di età superiore ai 6 anni) e **la presenza di anomalie palatali.**

Dati clinici più specifici su altre anomalie odontoiatriche (ulteriori alla macrodonzia) sono disponibili per 100 casi su 141 (70,9% del campione). Non vi è però uniformità sul tipo di anomalie indagate, è dunque plausibile che in certi studi una determinata anomalia non venga segnalata non perché assente ma perché non considerata.

Per ovviare a ciò **abbiamo calcolato la percentuale di ogni singola anomalia odontoiatrica su campioni di diversa entità** (minimo di 7 persone); così facendo si avranno ovviamente risultati più attendibili, perché basati su di un campione di pazienti vasto, e risultati meno attendibili perché basati invece su di un campione più esiguo.

Anche le **caratterizzazioni cliniche facciali** vengono sempre indagate. In molti studi, oltre che singolarmente, vengono considerate nel loro complesso a costituire la facies tipica che appare come parametro clinico nelle tabelle.

Laddove sono rimaste segnalate singolarmente, ossia nei 46 casi con diagnosi genetica non specificata (Skjei et al.(2008), Herrmann et al.(1975), Soekarman et al.(2008), Tollaro et al.(1984), Fryns e Haspeslagh(1984), Zollino et al.(1994), Riviera-Vega et al.(2008), Devriendt et al.(1998), Smithson et al.(2000), Mathieu et al.(2000), Dowling et al.(2008), Tekin et al.(2004), Brancati et al.(2004), Maegawa et al.(2004)), **siamo andati a visionare le immagini dei pazienti proprio per valutare se la summa dei riscontri clinici facciali di ognuno esitasse in un aspetto tipico.**

Va specificato che nello studio di Low et al. (2016) si parla di facies tipica ma senza fornirne la percentuale e senza mettere a disposizione le fotografie dell'intero campione.

Dei 141 casi provenienti dalla letteratura 68 presentano una mutazione intragenica di ANKRD11, 27 hanno una delezione di 16q24.3 comprendente ANKRD11 mentre per 46 pazienti, provenienti dagli studi più datati (dal 1975 al 2008), non è stata specificata la natura della mutazione genetica causante la sindrome KBG.

La nostra revisione distingue la casistica tra: pazienti con mutazione intragenica, pazienti presentanti delezione e pazienti di diagnosi genetica non specificata, per poi includere tutti in un unico gruppo.

I 2 casi analizzati nel nostro elaborato presentano entrambi una mutazione intragenica di ANKRD11 e per questo motivo entrano a far parte del campione di pazienti con mutazione intragenica. Su di loro abbiamo effettuato un'analisi oro-facciale completa che ha indagato ogni riscontro clinico presente in letteratura.

Dei 141 casi, 123 hanno più di 6 anni e presentano pertanto gli incisivi centrali superiori permanenti; solo in 18 hanno meno di 6 anni e presentato incisivi centrali superiori decidui.

La macrodonzia degli incisivi centrali superiori decidui viene indagata quasi sempre nei soli pazienti ancora in dentizione decidua (under 6 anni). Lo studio di Ockleon et al.(2014) è l'unico ad aver riportato i casi di macrodonzia decidua riferita da pazienti ormai adulti, ampliando notevolmente il campione di analisi per tale riscontro*.

Pazienti con mutazione intragenica di ANKRD11

Il campione di pazienti con mutazione intragenica di ANKRD11 è composto da 70 casi provenienti da 4 studi differenti: Ockleon et al (2014) con 18 casi, Goldemberg et al (2016) con 18 casi e Low et al. (2016) con 32 casi e il nostro studio con 2 casi. (grafico A - B)

Dell'intero campione 60 presentano gli incisivi centrali superiori permanenti (hanno cioè più di 6 anni) mentre 10 hanno ancora gli incisivi centrali superiori decidui. I casi under 6 anni sono così ripartiti: 1 Ockleon et al (2014), 4 Goldemberg et al (2016) e 5 Low et al. (2016) (grafico B).

La macrodonzia degli incisivi centrali superiori e le anomalie palatali sono gli unici parametri sempre indagati. La macrodonzia degli incisivi centrali superiori decidui non viene indagata dallo studio di Low et al. (2016) mentre lo studio di Ockleon et al (2014) è l'unico a riferirla anche per i pazienti con più di 6 anni.

Le anomalie dentarie ulteriori alla macrodonzia vengono riferite per 49 pazienti (15/18 provenienti dallo studio di Ockleon et al. (2014), 32/32 provenienti dallo studio di Low et al.(2016) e 2/2 dal nostro studio).

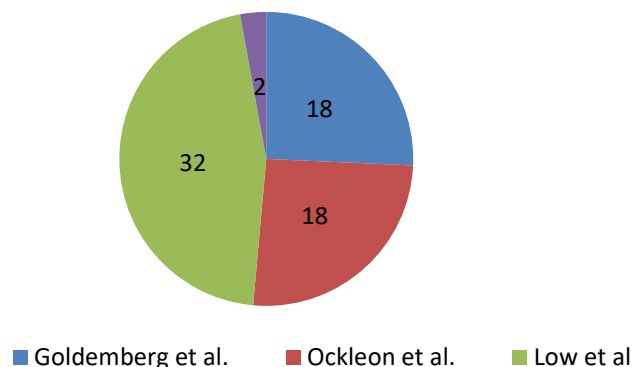
I due studi ulteriori al nostro (che indaga tutte le anomalie citate in letteratura) però non considerano le stesse anomalie dentarie, la cui percentuale è dunque calcolata su campioni dissimili, fatta eccezione per ipodonzia, ipoplasia dello smalto e affollamento dentale.

Per quanto concerne i dati sulla facies tipica l'unico studio a non precisarli è quello di Low et al (2016).

Il grafico C mostra le dimensioni del campione per ogni anomalia indagata, ponendole in ordine crescente da sx a dx in una sorta di scala di attendibilità dei dati forniti dalla revisione.

GRAFICO A – B

I grafici A e B mostrano rispettivamente la dimensione, unita alla ripartizione tra i vari studi, del campione e l'età dei pazienti analizzati ripartita in due gruppi: under 6 anni e over 6 anni.



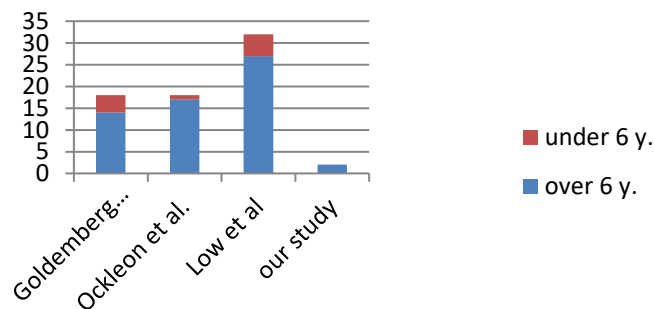
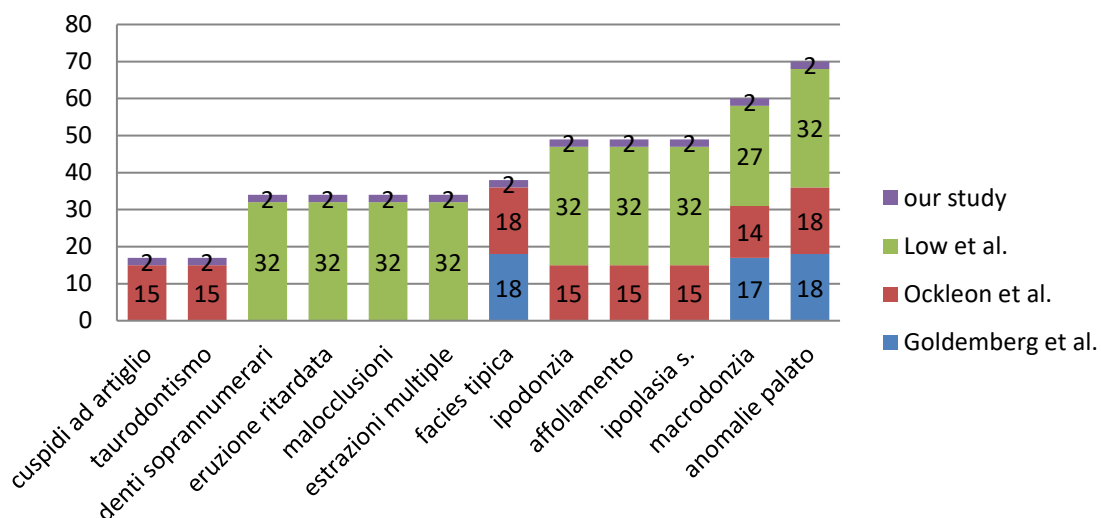


GRAFICO C

Il grafico C indica il campione disponibile per ciascuna anomalia dentaria indagata in letteratura, specificandone la provenienza.

Attendibilità dei dati



Rilevanze odontoiatriche:

Di seguito riportiamo l'elenco dei dati statistici relativi alle anomalie dentarie indagate in pazienti con mutazione intragenica di ANKRD11 (dati ripresentati in tabella 1).

- macrodonzia incisivi centrali superiori permanenti: 51/60 → 85%
- macrodonzia incisivi centrali superiori decidui: 3/20* - 1/4 → 15% – 25%
- macrodonzia di altri elementi (indicati incisivi lat. sup – incisivi inferiori): 6/20 → 30%
- cuspidi ad artiglio: 3/17 → 17,6%
- taurodontismo: 3/17 → 17,6%

- denti soprannumerari: 1/34 → 2,9%
- eruzione ritardata: 3/34 → 8,8%
- malocclusioni: 3/34 → 8,8%
- estrazioni multiple: 5/34 → 14,7%
- ipodonzia: 6/49 → 12,2% (indicati soprattutto i secondi molari come elementi mancanti)
- affollamento dentale: 9/49 → 18,3%
- ipoplasia dello smalto: 7/49 → 14,2%
- anomalie palatali: 16/70 → 22,8%
 - Insufficienza velofaringea (VPI): 8/70 → 11,4%
 - Palatoschisi sottomucosa: 4/70 → 5,7%
 - Arco palatale alto: 1/70 → 1,4%
 - Ugola bifida: 2/70 → 2,8%
- facies tipica: 38/38 → 100%

Pazienti con delezione comprendente ANKRD11

Il campione di pazienti con delezione della regione 16q24.3 comprendente ANKRD11 è composto da 27 casi provenienti da 8 studi differenti: Ockleon et al. (2014) con 1 caso, Willemsen et al. (2010) con 2 casi, Sacharow et al. (2012) con 2 casi, Youngs et al. (2011) con 1 caso, Khalifa et al. (2013) con 2 casi, Miyatake et al. (2013) con 1 caso, Spengler et al. (2013) con 1 caso e Goldemberg et al. (2016) con 17 casi (grafico D - E)

Dell'intero campione 22 presentano gli incisivi centrali superiori permanenti (hanno cioè più di 6 anni) mentre 5 hanno ancora gli incisivi centrali superiori decidui. I 5 casi under 6 anni fan tutti parte dello studio di Goldemberg et al. (2016) (grafico E).

La macrodonzia degli incisivi centrali superiori, le anomalie palatali e la facies tipica sono gli unici 3 parametri sempre indagati. La macrodonzia degli incisivi centrali superiori decidui viene indagata da Goldemberg et al. (2016) nei 5 pazienti under 6 anni, mentre gli altri studi si premurano di riferirla anche per i pazienti con più di 6 anni.

Le anomalie dentarie ulteriori alla macrodonzia vengono riferite per 7 pazienti provenienti da 6 studi (1/1 Ockleon et al. (2014), 2/2 Willemsen et al. (2010), 1/2 Sacharow et al. (2012), 1/1 Youngs et al. (2011), 1/2 Khalifa et al. (2013), 1/1 Miyatake et al. (2013)).

Questi 6 studi analizzano le stesse anomalie dentarie pertanto abbiamo considerato i loro casi come appartenenti ad un unico studio più ampio indicato comunque come Ockleon PLUS,

proprio perché l'equipe di questo autore ha revisionato per primo gli altri 5 articoli assieme al sesto di Spengler et al. (2013).

Il grafico F mostra le dimensioni del campione per ogni anomalia indagata, ponendole in ordine crescente da sx a dx in una sorta di scala di attendibilità dei dati forniti dalla revisione.

GRAFICO D

Il grafico D mostra la dimensione, unita alla ripartizione tra i vari studi, del campione.

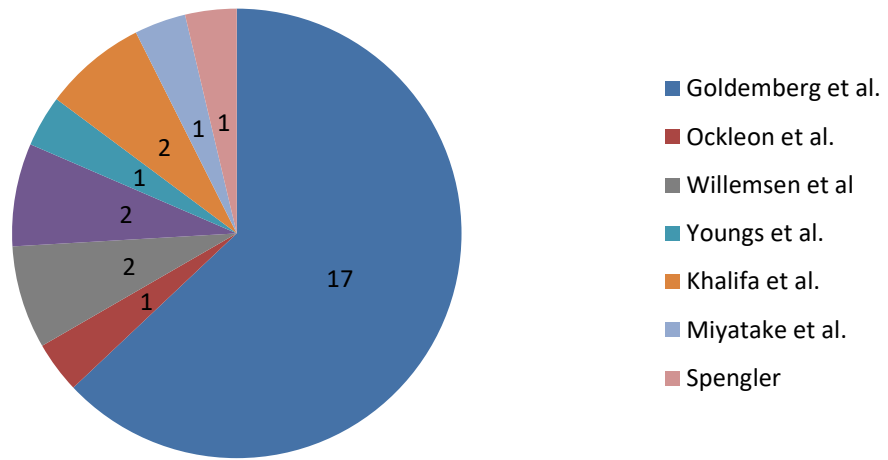


GRAFICO E

Il grafico E mostra l'età dei pazienti analizzati in ciascun studio ripartita in due gruppi: under 6 anni e over 6 anni.

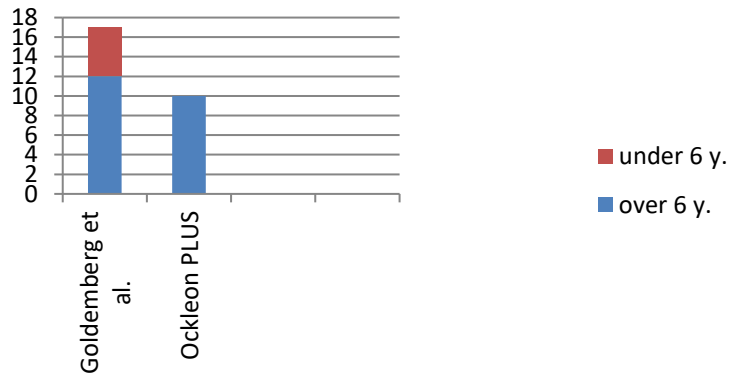
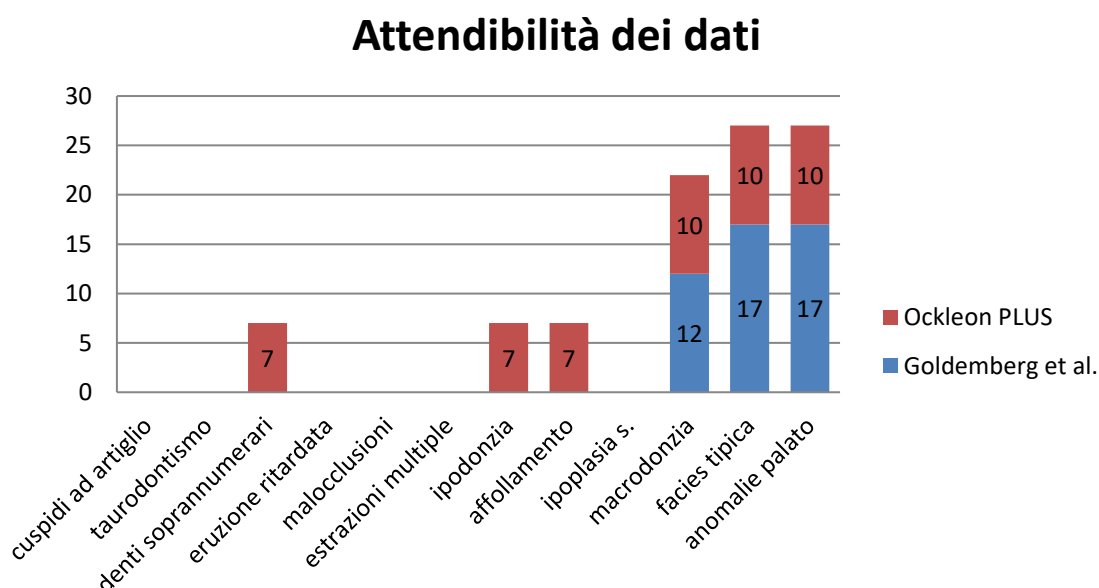


GRAFICO F

Il grafico F indica il campione disponibile per ciascuna anomalia dentaria indagata in letteratura, specificandone la provenienza.



Rilevanze odontoiatriche:

Di seguito riportiamo l'elenco dei dati statistici relativi alle anomalie dentarie indagate in pazienti con delezione comprendente ANKRD11 (dati rappresentati in tabella 1).

- macrodonzia incisivi centrali permanenti: 17/22 → 77,2% (1 caso con fusione centrali laterali)
- macrodonzia di altri elementi: 2/10 (1 caso incisivi laterale superiori, 1 caso incisivi centrali inferiori) → 20%
- macrodonzia incisivi centrali superiori decidui: 1/10 - 1/5 → 10% - 20%
- ipodonzia: 1/7 → 14,2%
- affollamento dentale: 1/7 → 14,2%
- denti soprannumerari: 1/7 (1 dente soprannumerario) → 14,2%
- anomalie palatali: 6/27 → 22,2%
 - schisi palatale: 1/27 → 3,7% (16,6% delle anomalie)
 - palatoschisi sottomucosa: 1/27 → 3,7% (16,6% delle anomalie)
 - arco palatale alto: 3/27 → 11,1% (50% delle anomalie)
 - ugola bifida: 1/27 → 3,7% (16,6% delle anomalie)

- facies tipica: 25/27 → 92,6%

Ulteriori 46 casi di diagnosi genetica non specificata

Questo campione di 46 pazienti con diagnosi genetica non specificata deriva da 14 studi differenti, 13 dei quali revisionati precedentemente da Skjei et al (2007) e analizzati ulteriormente dal nostro studio per risalire a dati più precisi circa anomalie palatali e facies tipica: Skjei et al.(2008) con 2 casi, Herrmann et al.(1975) con 7 casi, Soekarman et al.(2008) con 4 casi, Tollaro et al.(1984) con 1 caso, Fryns e Haspeslagh (1984) con 3 casi, Zollino et al.(1994) con 6 casi, Riviera-Vega et al.(2008) con 1 caso, Devriendt et al.(1998) con 1 caso, Smithson et al.(2000) con 2 casi, Mathieu et al.(2000) con 1 caso, Dowling et al.(2008) con 1 caso, Tekin et al.(2004) con 3 casi, Brancati et al.(2004) con 10 casi, Maegawa et al.(2004) con 4 casi.

Dei 46 casi, 43 hanno più di 6 anni mentre sono solamente 3 quelli con meno di sei anni e dunque con gli incisivi centrali superiori decidui.

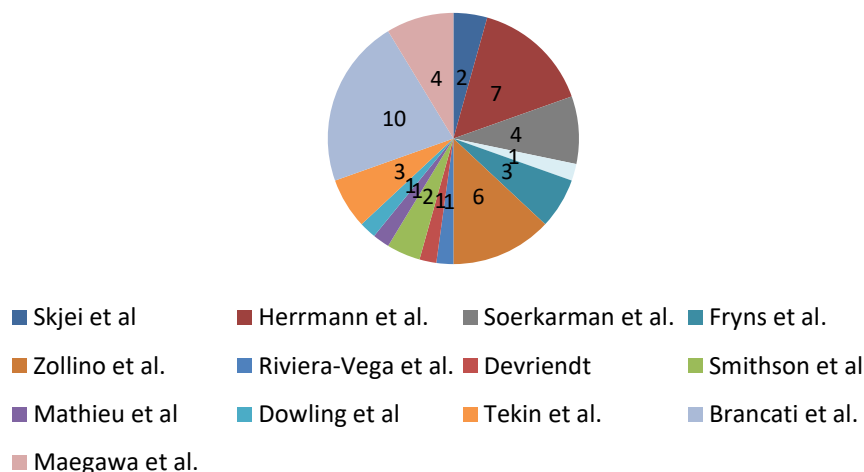
Tutti i riscontri clinici qui riportati ricoprono per intero il campione. A differenza degli altri gruppi precedentemente analizzati v'è dunque un'uniformità statistica che rende superflua un'indicazione sull'attendibilità dei dati.

Va specificato che il dato sulla facies tipica è stato estrapolato da una nostra analisi dei volti laddove disponibili le foto dei pazienti (35/46).

Per completezza va detto che sono stati esclusi 2 riscontri clinici ulteriori alla macrodonzia indicati in altrettanti studi e non indagati dal resto della letteratura disponibile.

GRAFICO G

Il grafico G mostra la dimensione, unita alla ripartizione tra i vari studi, del campione.



Rilevanze odontoiatriche:

Di seguito riportiamo l'elenco dei dati statistici relativi alle anomalie dentarie indagate in pazienti con delezione comprendente ANKRD11 (dati ripresentati in tabella 1).

- macrodonzia incisivi superiori: 41/43 → 95,3%
- ipodonzia: 21/46 → 45,6%
- ipoplasia smalto: 9/46 → 19,5%
- dentoschisi: 8/44 → 18,1%
- anomalie palatali: 7/42 → 16,6%
 - insufficienza velofaringea (VPI): 3/42 → 7,1%
 - palatoschisi sottomucosa: 3/42 → 7,1%
 - arco palatale alto: 4/42 → 9,5%
 - ugola bifida: 3/42 → 7,1%

I pazienti presentanti anomalie palatali sono 8, 3 di essi (caso 1, caso 2 e caso 3 di Brancati et al.) hanno contemporaneamente VPI, palatoschisi e ugola bifida.

- facies tipica: 28/35 → 80%

3.1 CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

TABELLA 1

	Mutazione intragenica		Delezione 16q24.3		Diagnosi genetica non specifica	
Macrodonzia 1.1 2.1	51/60	85%	17/22	77,2%	41/43	95,3%
Macrodonzia 5.1 6.1	3/20 - 1/4	15– 25%	1/10 -1/5	10 – 20%	N.D	N.D
Macrodonzia di altri elementi	6/20	30%	2/10	20%	N.D	N.D
Altre anomalie						
Ipodonzia	6/49	12,2%	1/7	14,2%	21/46	45,6%
Denti soprannumerari	1/34	2,9%	1/7	14,2%	N.D.	N.D.
Cuspidi ad artiglio	3/17	17,6%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Ipoplasia dello smalto	7/49	14,2%	N.D.	N.D.	9/46	19,5%
taurodontismo	3/17	17,6%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

Affollamento	9/49	18,3%	1/7	14,2%	N.D.	N.D.
Eruzione ritardata	3/34	8,8%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Estrazioni multiple	5/34	14,7%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
malocclusioni	3/34	8,8%	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Dentoschisi	0/2	0%	N.D.	N.D.	8/44	18,1%
Anomalie palatali						
Anomalie palatali	16/70	22,8%	6/27	22,2%	7/42	16,6%
Insuff. Velofaringea (VPI)	8/70	11,4%	N.D.	N.D.	3/42	7,1%
Palatoschisi/ P. sottomucosa	4/70	5,7%	2/27	7%	3/42	7,1%
Arco palatale alto	1/70	1,4%	3/27	11,1%	4/42	9,5%
Ugola bifida	2/70	2,8%	1/27	3,7%	3/42	7,1%
Facies tipica						
Facies tipica	38/38	100%	25/27	92,6%	28/35	80%

(N.D). = non disponibile → come detto gli studi inclusi nella revisione hanno condotto analisi orofacciali diverse le une dalle altre per precisione e anomalie indagate; questo ci ha imposto di considerare le anomalie non segnalate come non indagate (apponendo pertanto la sigla N.D.) anziché come assenti, privandole così di un “peso statistico” che risulterebbe incerto e probabilmente fuorviante, al costo inevitabile di restringere il campione di analisi.

TABELLA 2

	TOTALE	
Macrodonzia 1.1 2.1	109/125	87,2%
Macrodonzia 5.1 6.1	4/30 – 2/9	13,3 – 22,2%
Macrodonzia di altri elementi	8/30	26,6%
Altre anomalie		
Ipodonzia	28/102	27,4%
Denti soprannumerari	2/41	4,9%
Cuspidi ad artiglio	3/17	17,6%
Ipoplasia dello smalto	16/95	16,8%

taurodontismo	3/17	17,6%
Affollamento	10/56	17,8%
Eruzione ritardata	3/34	8,8%
Estrazioni multiple	5/34	14,7%
malocclusioni	3/34	8,8%
Dentoschisi	8/46	17,4%
Anomalie palatali	29/139	20,8%
Insuff. Velofaringea (VPI)	11/112	9,8%
Palatoschisi/ P. sottomucosa	9/139	6,4%
Arco palatale alto	8/139	5,7%
Ugola bifida	6/139	4,3%
Facies tipica	91/100	91%

Nella tabella 1 e 2 vengono riportati tutti i dati di pertinenza odontoiatrica raccolti sommando i nostri 2 casi clinici a quelli derivanti dalla letteratura, con rispettive percentuali parziali e totali.

La macrodonzia degli incisivi superiori permanenti risulta presente nell'87,2% degli affetti, questo la rende un tratto fortemente tipico della sindrome KBG, come d'altronde era stato già indicato dai primi studi scientifici a riguardo.

Tale caratteristica clinica sembra interessare leggermente di più i pazienti presentanti mutazione intragenica di ANKRD11, ma non in maniera così decisa da poter essere considerata una regola.

La macrodonzia degli incisivi superiori decidui si attesta invece in un range tra il 13 e il 22%, è dunque una condizione molto meno frequente che contribuisce a rendere più complicata la diagnosi nei pazienti di età inferiore a 6 anni. Si attesta invece al 26,6% la macrodonzia diffusa ad altri denti che non siano gli incisivi centrali superiori.

Tra le anomalie dentarie ulteriori alla macrodonzia la più frequente è l'ipodonzia che si attesta al 27,4%, godendo per giunta del campione di casi più ampio e dunque dell'attendibilità maggiore. Superano il 10% dei casi anche la dentoschisi (17,4%), l'affollamento dentale

(17,8%), le estrazioni multiple (14,7%), l'ipoplasia dello smalto (16,8%), le cuspidi ad artiglio (17,6%) e taurodontismo (17,6%) seppure questi due ultimi riscontri siano stati indagati in un campione di soli 17 pazienti.

Le anomalie dentarie citate fino ad ora, soprattutto la macrodonzia in associazione all'ipodonzia, possono considerarsi, per frequenza ed attendibilità, come facenti parte di un quadro clinico odontoiatrico sindromico caratteristico seppur non patognomonico (cuspidi ad artiglio e taurodontismo, data la scarsa attendibilità, sono da considerarsi parametri border line).

Le altre anomalie, quali la presenza di elementi soprannumerari, l'eruzione ritardata e le malocclusioni, hanno una frequenza ancora inferiore che le associa in misura poco più che modesta alla sindrome KBG.

Le anomalie palatali, che godono del campione più numeroso, colpiscono più di 1/5 degli affetti (21%), non sono dunque trascurabili soprattutto in virtù del fatto che sovente richiedono una correzione chirurgica.

L'insufficienza velofaringea (VPI) si riscontra nel 9.8% dei casi e rappresenta l'anomalia palatale più comune.

Va poi notato come, a differenza della palatoschisi e dell'ugola bifida che presentano percentuali simili tra i casi di mutazione e quelli di delezioni, l'arco palatale alto risulti decisamente più caratteristico nei pazienti con delezione rispetto agli altri (11% vs. 1%).

La facies tipica supera per frequenza (91%) la macrodonzia degli incisivi centrali superiori e rappresenta dunque la rilevanza clinica più caratteristica negli affetti da sindrome KBG, posto che si tratti comunque di un riscontro meno oggettivabile rispetto alla macrodonzia.

Per quanto concerne il confronto tra pazienti con mutazione intragenica vs. pazienti con delezione, risulta evidente il fatto che non vi siano delle differenze sostanziali nei riscontri clinici di natura oro-facciale. Il distretto buccale sembra dunque non seguire la tendenza, descritta in letteratura, che prevede un quadro sistemico più grave per coloro che hanno una delezione ampia di 16q24.3 comprendente ANKRD11.

Il coinvolgimento costante del distretto oro-facciale nei pazienti affetti da sindrome KBG, ampiamente descritto in questo studio, rafforza senza dubbio alcuno l'importanza del ruolo dell'odontoiatra in tutte le fasi di approccio a tale patologia a partire dalla diagnosi, prima

tappa fondamentale e per nulla scontata nel caso di sindromi su base genetica ultra-rare come questa da noi analizzata.

Le indicazioni al trattamento variano molto sulla base delle caratteristiche cliniche del singolo paziente del quale va compreso in primis il livello di collaborazione alle cure.

Nei casi di affollamento grave un trattamento ortodontico duraturo con dispositivi fissi fin dall'inizio della permuta sembra essere la strada più percorsa. Altresì vanno analizzate con attenzione la morfologia e la struttura ossea del palato, spesso interessato da anomalie, che potrebbero richiedere interventi chirurgici ingenti.

Per trattamenti implanto-protesici volti al miglioramento dell'estetica del sorriso (risolvendo ad esempio una condizione di ipodonzia) va attesa la fine dello sviluppo facendo particolare attenzione al livello di maturazione dell'osso che in molti casi risulterà ritardato.

4 Bibliografia

- Brancati F, D'Avanzo MG, Digilio MC et al: KBG syndrome in a cohort of Italian patients. *Am J Med Genet* 2004; 131A: 144–149.
- Fryns JP, Haspeslagh M: Mental retardation, short stature, minor skeletal anomalies, craniofacial dysmorphism and macrodontia in two sisters and their mother. Another variant example of the KBG syndrome? *Clin Genet* 1984; 26:69–72.
- Devriendt K, Holvoet M, Fryns JP: Further delineation of the KBG syndrome. *Genet Couns* 1998; 9:191–194.
- Dowling PA, Fleming P, Gorlin RJ et al: The KBG syndrome, characteristic dental findings: A case report. *Int J Paediatr Dent* 2001; 11:131–134.
- Goldenberg A, Riccardi F, Tessier A et al: Clinical and Molecular Findings in 39 Patients With KBG Syndrome Caused by Deletion or Mutation of ANKRD1. *Am J Med Genet Part A* 9999A:1–13.
- Herrmann J, Pallister PD, Tiddy W, Opitz JM.. The KBG syndrome: A syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies. *Birth Defects Orig* 1975; Artic Ser 11:7–18.
- Khalifa M, Stein J, Grau L et al: Partial deletion of ANKRD11 results in the KBG phenotype distinct from the 16q24.3 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 835–840.
- Low K, Ashraf T, Canham N, Clayton-Smith J, Deshpande C, Donaldson A, et al.: Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. *Am J Med Genet*. 2016; 170A:2835–46.
- Maegawa GH, Leite JC, Felix Tm et al: Clinical variability in KBG syndrome: report of three unrelated families. *Am J Med Genet*. 2004;131A:150–4.
- Mathieu M, Helou M, Morin G et al: The KBG syndrome: An additional sporadic case. *Genet Couns* 2000; 11:33–35.
- Miyatake S, Murakami A, Okamoto N et al: A de novo deletion at 16q24.3 involving ANKRD11 in a Japanese patient with KBG syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 1073–1077.
- Morel Swols D, Tekin M: KBG Syndrome. *Orph J Rare Dis* 2018; 12:183
- Ockeloen CW, Willemsen MH, Munnik et al.: Further delineation of the KBG syndrome phenotype caused by ANKRD11 aberrations. *Eur J Hum Gen* 2014; 23: 1176-85.
- Riviera-Vega MR, Leyva Juarez N, Cuevas-Covarrubias SA et al: Congenital heart defect and conductive hypoacusia in a patient with the KBG syndrome. *Clin Genet* 1996; 50:278–279.
- Sacharow S, Li D, Fan YS, Tekin M: Familial 16q24.3 microdeletion involving ANKRD11 causes a KBG-like syndrome. *Am J Med Genet A* 2012; 185A: 547–552.
- Santoro M, Ayoub ME, Pardi VA, Cangialosi TJ: Mesiodistal Crown Dimensions and Tooth Size Discrepancy of the Permanent Dentition of Dominican Americans. *Angle Orthodontist* 2000; 70: 303-7

- Skjei KL, Martin MM, Slavotinek AM: KBG syndrome: report of twins, neurological characteristics, and delineation of diagnostic criteria. *Am J Med Genet.* 2007;143A:292–300.
- Smithson SF, Thompson EM, McKinnon AG et al: The KBG syndrome. *Clin Dysmorphol* 2000; 9:87–91.
- Soekarman D, Volcke P, Fryns JP: The KBG syndrome: Follow-up data on three affected brothers. *Clin Genet* 1994; 6:283–286.
- Spengler S, Oehl-Jaschlowitz B, Begemann M et al: Haploinsufficiency of ANKRD11 (16q24.3) is not obligatory associated with cognitive impairment but shows a clinical overlap with Silver–Russell syndrome. *Mol Syndromol* 2013; 4: 246–249.
- Tekin M, Kavaz A, Berberoglu M et al: The KBG syndrome: Confirmation of autosomal dominant inheritance and further delineation of the phenotype. *Am J Med Genet* 2004. Part A 130A:284.
- Tollaro I, Bassarelli V, Calzolari C et al: Dento-maxillo-facial anomalies in the KBG syndrome. *Minerva Stomatol* 1984; 33:437–446.
- Willemsen MH, Fernandez BA, Bacino CA et al: Identification of ANKRD11 and ZNF778 as candidate genes for autism and variable cognitive impairment in the novel 16q24.3 microdeletion syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 429–435.
- Youngs EL, Hellings JA, Butler MG: ANKRD11 deletion in a 17-year-old male. *Clin Dysmorphol* 2011; 20: 170–171.
- Zollino M, Battaglia A, D’Avanzo MG et al: Six additional cases of the KBG syndrome: clinical reports and outline of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet.* 1994;52:302–7.