

Delezione interstiziale *de novo* 15q21.2q22.1 in una bambina con ritardo mentale lieve

S. Ghezzi¹, D. Sollima¹, S. Tempesta¹, A. Restuccia¹, B. Sinigaglia¹, A. Calistri¹, R. Ciccone², O. Zuffardi^{2,3}, C. Marzocchi⁴, R. Tenconi⁴, L. Bovicelli^{1,5}, L. Santarini¹

¹Laboratorio di Genetica Medica, Tecnobios Prenatale srl, Bologna

²Biologia Generale e Genetica Medica, Università di Pavia, Pavia

³IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia

⁴Genetica Clinica e Unità di Epidemiologia, Ospedale Universitario di Padova, Padova

⁵Dipartimento Ostetricia e Ginecologia, Università di Bologna, Bologna



Le delezioni interstiziali del cromosoma 15, in regioni diverse da 15q11q13, sono anomalie cromosomiche poco frequenti. In letteratura, ad oggi, sono stati descritti solo sei casi con delezione in 15q21q22 [1-6].

Riportiamo il caso di una bambina con **ritardo mentale lieve**, terzogenita, di genitori sani non consanguinei. Parto indotto alla 39 settimana di gestazione (Apgar 7 e 9 a 1' e 10'). Peso alla nascita: 2790 g (10-25°), lunghezza: 49 cm (25°), circonferenza cranica: 34.5 cm (25-50°).

A 4 anni e 11 mesi, il peso è di 18.5 kg (25-30°), l'altezza di 109 cm (50-75°), cc di 48.5 cm (-1,5 SD).

La bambina presenta lieve ritardo dello sviluppo psicomotorio e del linguaggio. Si osservano dismorfismi non significativi: ipotelorismo, blefarofimosi, orecchie ipoplasiche a basso impianto, ipoplasia emifacciale destra, mancata eruzione degli incisivi inferiori e di un incisivo superiore (Fig.1).

RM cerebrale evidenzia parziale ipoplasia del corpo calloso.

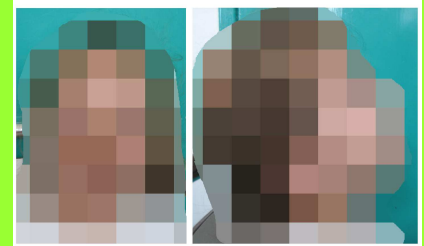


Fig.1. La bambina a 4 anni e 11 mesi

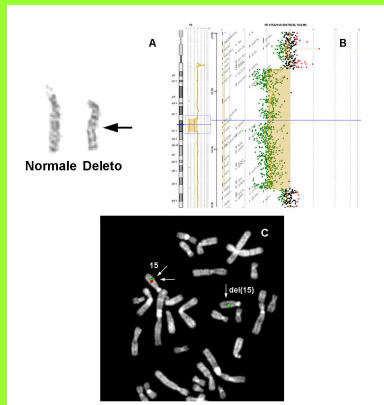


Fig.2. (A) Cariotipo parziale che mostra la delezione in 15q21. (B) Profilo dell'array-CGH. (C) Coibridazione mediante FISH dei cloni RP11-313H3 (verde) e RP11-178D12 (rosso).

- Cariotipo su sangue periferico (GTG-550 bande): **46,XX,del(15)(q21)** (Fig.2A)
- Cariotipo dei genitori: normale
- Genotipizzazione microsatelliti: origine paterna del cromosoma anomalo
- Caratterizzazione delezione mediante array-CGH (Fig.2B):
 - Lunghezza della delezione **7.18 Mb**
 - Localizzazione **15q21.2q22.1**
- FISH con pannello di 10 cloni BAC selezionati da UCSC (release di Marzo 2006) (Fig.2C): conferma delezione
- Analisi *in silico*: delezione non originata da ricombinazione omologa non allelica (assenza di duplicazione segmentali a livello dei punti di rottura)

Dei sei casi, descritti in letteratura, con delezione interstiziale 15q21q22, solo tre sono stati caratterizzati a livello molecolare [2,3,5] (Fig.3). Abbiamo, quindi, confrontato questi tre casi con il nostro.

Caso NB [5]	46,XY,del(15)(q21.1q22.1)	L = 12.4 Mb
Caso L [3]	46,XX,del(15)(q21.1q22.1)	L = 7-9.8 Mb
Caso Lalani [2]	46,XY,del(15)(q21.2q22.1)	L ≥ 7.54 Mb
Probando	46,XX,del(15)(q21.2q22.1)	L = 7.18 Mb

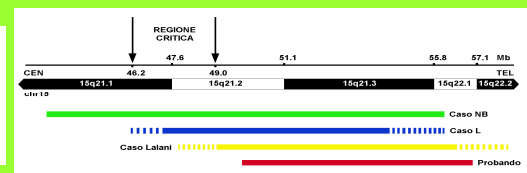


Fig.3. Rappresentazione schematica delle delezioni 15q21. La parte tratteggiata indica che i punti di rottura non sono stati determinati con esattezza

A differenza dei casi NB ed L, la nostra delezione non coinvolge la banda 15q21.1 e risulta più piccola di almeno 350 Kb rispetto a quella descritta da Lalani.

E' stata ipotizzata una nuova sindrome da delezione 15q21q22. Il fenotipo ha come caratteristiche principali: ritardo mentale di grado variabile, naso arcuato con ali nasali ipoplasiche e labbro superiore sottile [5]. Le altre caratteristiche cliniche variano, probabilmente, in funzione della diversa ampiezza delle porzioni delete.

Il nostro caso e quello di Lalani, che hanno delezioni sovrapponibili, presentano solo il ritardo mentale e non hanno naso arcuato con ali nasali ipoplasiche e labbro sottile.

La regione critica della sindrome potrebbe, quindi, essere prossimale rispetto alla nostra delezione e localizzata in 15q21.1q21.2, con un'estensione di 2.8 Mb (Fig.3). Al momento non è stata trovata una chiara correlazione fra geni localizzati nella regione delete e fenotipo della paziente.

In conclusione, il presente studio potrebbe aver contribuito a restringere ulteriormente la regione critica della sindrome e a delineare una migliore correlazione genotipo-fenotipo.

Bibliografia

- [1] Fryns JP et al, Ann. Genet. 25 (1982)
- [2] Lalani SR et al, BMC Med. Genet. 7 (8) (2006)
- [3] Liehr T et al, Int. J. Mol. Med. 11 (2003)
- [4] Martin F et al, J. Med. Genet. 27 (1990)
- [5] Pramparo T et al, Eur. J. Med. Genet. 48 (2005)
- [6] Yip MY et al, J. Med. Genet. 24 (1987)