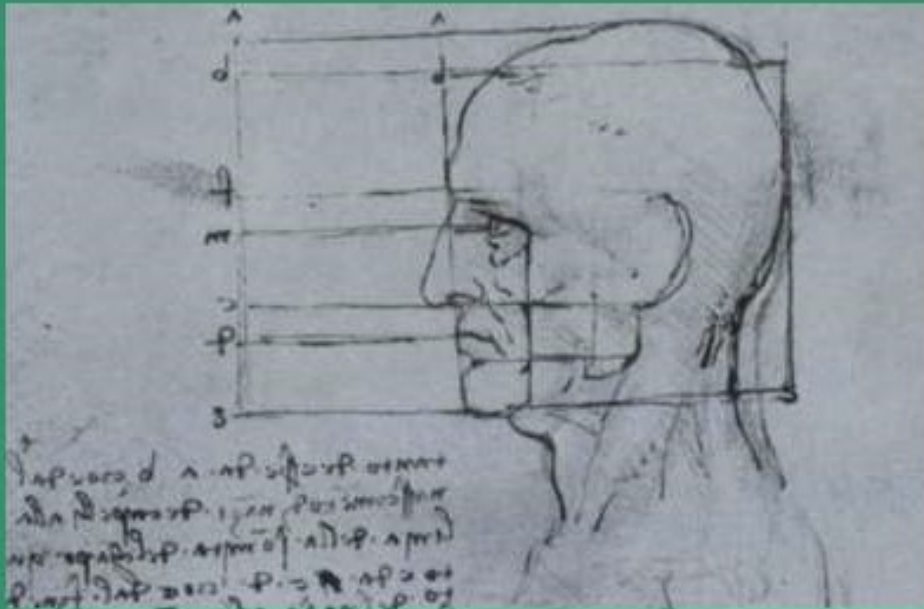
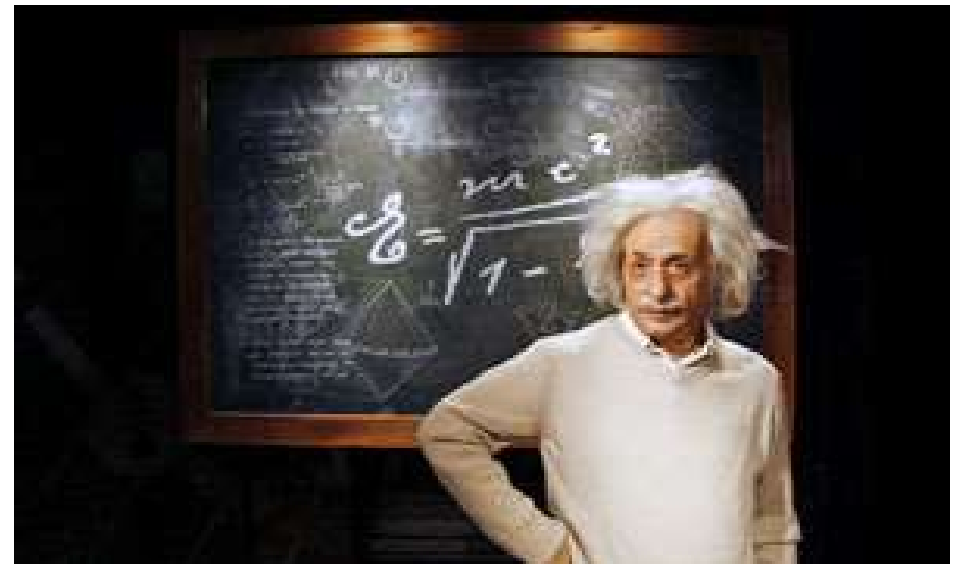
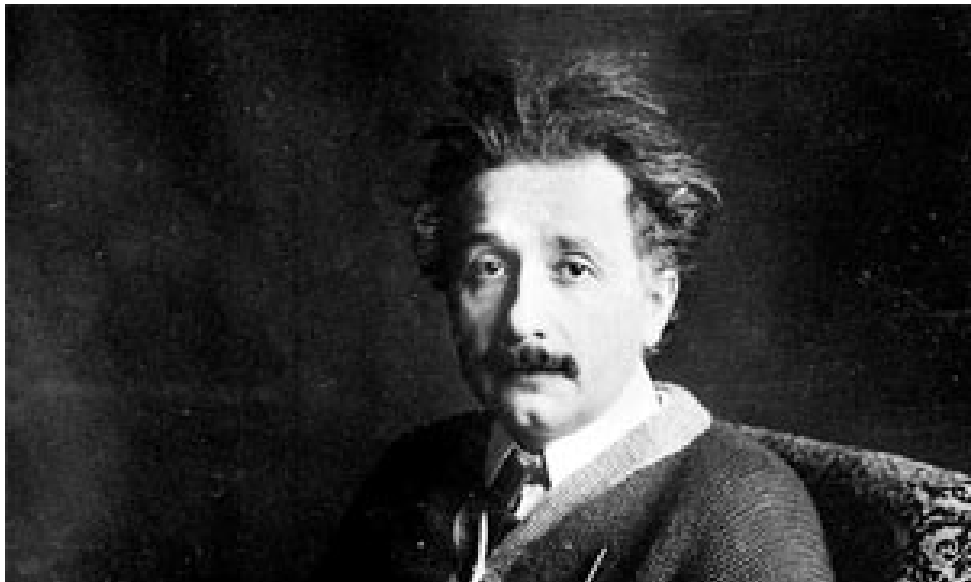
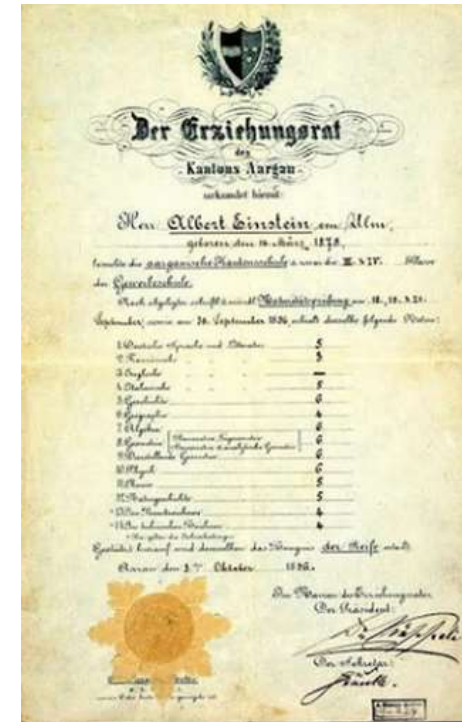


Dall'eccesso di crescita cerebrale ai neural networks uno spettro di anomalie multiforme



Ettore Piro MD

**Pediatra, Neuropsichiatra Infantile, Neuropediatra, Psicoterapeuta
Università degli Studi di Palermo**



Effettivamente non lo era proprio stupidello!!

Diagnosi di macrocefalia alla nascita

- Nel neonato considerare valida una misurazione eseguita dopo almeno 72 ore a causa di possibili FN e FP (cefaloematoma, caput succedaneum, deformazione da impegno prolungato)
- Craniometro 1-2 cm sopra la glabella e prominenza occipitale
- Valori normali: nel neonato carte INES



Valutazione antropometrica neonatale
Riferimento carte INES

sismec SIN

Dati Anagrafici:
Nome: Rossi Cognome: Mario Sesso: M F
Data di nascita: 16/11/2016 Primogenito: SI NO

Età Gestazionale:
Settimane: 37 Giorni: 4

Peso: 2900 g SDS: -0,31 Centile: 38 AGA:

Lunghezza: 48,0 cm SDS: 0,99 Centile: 54

Circonferenza Cranica: 36,8 cm SDS: 2,56 Centile: 99

Macrocefalia e Megalencefalia

- Una macrocefalia (CC. > 2 DS → 5 DS) può verificarsi per presenza di accumulo di liquido cefalo-rachidiano (idrocefalia), o ampliamento benigno degli spazi subaracnoidei, malformazione vascolare intracerebrale, tumore, ematoma, in assenza di aumento del parenchima cerebrale.

Si definisce megalencefalia aumento della c.c. da aumento del parenchima cerebrale

- Proliferazione cellulare eccessiva (con carenza apoptosi)
- Accumulo di metaboliti (malattie metaboliche)
- Possono essere associate anomalie della migrazione, e della organizzazione degli elementi cellulari costituenti della s. bianca e grigia
- Neuroni giganti, eterotopia della sostanza grigia, difetti della laminazione corticale
- **Attenzione!!!**
- **La megalencefalia è primitivamente un disturbo con proliferazione cellulare eccessiva di origine embrionaria, di natura amartomatosa e con occasionale degenerazione maligna**

Macrocefalia - megalencefalia CC. > 2 DS → 5 DS

Diversi scenari :

- **Presente negli ascendenti (genitori, specie il padre, nonno con salto generazionale) in assenza di patologia o evidente ritardo psicomotorio/Disabilità intellettiva?**
Molto spesso Variante normale
- **Era presente alla nascita senza problematiche NPSM?**
Se isolata può non avere valore, svolgere follow-up
- **Nascita pretermine, anamnesi peri-post-natale sospetta per lesioni cerebrali o infezioni ? Lesione occupante spazio, idrocefalo post emorragico, o post infettivo**
- **Imaging cerebrale prenatale e postnatale (tutti i feti e neonati macrocranici dovrebbero eseguire imaging cerebrale Ecografia doppler ed RM)**

- **La C.C., era aumentata già alla nascita, o se normale si è sviluppata successivamente e non è familiare? Se associata a problematiche di sviluppo, sospetto per forma patologica e va inquadrata (malattie metaboliche o della Sostanza Bianca)**
- **Fa parte di una sindrome con "overgrowth", cioè aumentata crescita di tutto il corpo, oppure con coinvolgimento di organi o apparati di derivazione ectodermica? Pensare ad una "Rasopatia" attenzione al rischio oncologico multiorgano**
- **C'è una storia familiare di malattie neurologiche o di anomalie cutanee e sono presenti macchie caffè e latte, ipocromiche o altre alterazioni cute? Facomatosi (Neurofibromatosi o Sclerosi tuberosa → autismo)**

Esame obiettivo mirato a identificare coinvolgimento cutaneo – Derivazione dall'ectoderma



- **Macchie caffè e latte**
- **Vitiligine**
- **Teleangectasie**
- **Noduli sottocutanei**
- **Chiazze di pelle ruvida**
- **Fundus per papilledema (non primo anno)**
- **Degenerazioni maculari retina → lipidosi**
- **Corioretinite o cataratta → infezioni**
- **Tumori del n. ottico → facomatosi**



NEUROFIBROMATOSI



OMIM®

Online Mendelian Inheritance in Man®

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated October 19, 2021

1: # 162200. NEUROFIBROMATOSIS, TYPE I; NF1

Cytogenetic location: 17q11.2

Matching terms: foundation, international, neurofibromatosi

► Phenotype-Gene Relationships ► ICD+ ► Links

2: # 101000. NEUROFIBROMATOSIS, TYPE II; NF2

Cytogenetic location: 22q12.2

Matching terms: foundation, neurofibromatosi

► Phenotype-Gene Relationships ► ICD+ ► Links

3: # 601321. NEUROFIBROMATOSIS-NOONAN SYNDROME; NFNS

Cytogenetic location: 17q11.2

Matching terms: neurofibromatosi

► Phenotype-Gene Relationships ► ICD+ ► Links

4: 162260. NEUROFIBROMATOSIS, TYPE III, MIXED CENTRAL AND PERIPHERAL; NF3A

NEUROFIBROMAS, PALMAR CUTANEOUS, INCLUDED

Matching terms: neurofibromatosi

► ICD+ ► Links

5: 162270. NEUROFIBROMATOSIS, TYPE IV, OF RICCARDI; NF4

Matching terms: neurofibromatosi

► Links

6: # 611431. LEGIUS SYNDROME; LGSS

Cytogenetic location: 15q14

Matching terms: neurofibromatosi

► Phenotype-Gene Relationships ► ICD+ ► Links

<https://www.omim.org/>

NF1 GENE: negative regulator of the cellular Ras/MAPK (mitogen-activated protein kinases) signaling pathway.

ICD+

162200

NEUROFIBROMATOSIS, TYPE I; NF1

Alternative titles; symbols

NEUROFIBROMATOSIS, PERIPHERAL TYPE
VON RECKLINGHAUSEN DISEASE

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
17q11.2	Neurofibromatosis, type 1	162200	AD	3	NF1	613113

Clinical Synopsis ▾

PheneGene Graphics ▾



i segni clinici principali sono:

macchie cutanee caffelatte, che sono presenti fin dalla nascita ed aumentano di numero con l'età;

neurofibromi periferici, che si evidenziano nel 50% dei pazienti tra i 10-20 anni e nel 70% dei pazienti oltre i 20 anni; noduli melanocitici (amartomi) dell'iride.

INHERITANCE

- Autosomal dominant

HEAD & NECK

Head

- Macrocephaly 🧑
- Sphenoid dysplasia

Eyes

- Lisch nodules (iris hamartomas)
- Glaucoma
- Hypertelorism 🧑
- Hyperreflective choroidal spots in the posterior pole

CARDIOVASCULAR

Vascular

- Renal artery stenosis
- Hypertension

SKELETAL

Spine

- Scoliosis
- Spina bifida

Limbs

- Pseudoarthrosis
- Thinning of long bone cortex
- Local bony overgrowth

SKIN, NAILS, & HAIR

Skin

- Neurofibromas
- Plexiform neurofibroma
- Cafe-au-lait spots
- Axillary freckling
- Inguinal freckling

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Learning disabilities (30%)
- Mental retardation, mild (10%)
- Aqueductal stenosis
- Hydrocephalus

NEOPLASIA

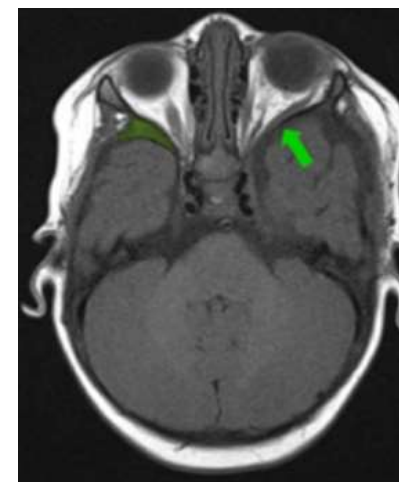
- Optic glioma
- Meningioma
- Hypothalamic tumor
- Neurofibrosarcoma
- Rhabdomyosarcoma
- Duodenal carcinoid
- Somatostatinoma
- Parathyroid adenoma
- Pheochromocytoma
- Pilocytic astrocytoma
- Malignant peripheral nerve sheath tumors
- Tumors at multiple other sites including CNS

MISCELLANEOUS

- 50% of cases are de novo
 - Sporadic occurrence is associated with advanced paternal age
 - Prevalence of 1 in 3,000
-



Abb. 1: Klinische Ausprägung der Tibia-Pseudarthrose links im Alter von 8 Monaten (a) und Röntgen-Aufnahmen (b,c)



CRITERI CLINICI DIAGNOSTICI

- sei o più macchie caffelatte (discromia bruna della cute) con diametro maggiore di 5 mm in epoca prepuberale, e maggiore di 15 mm in epoca postpuberale;
- due o più neurofibromi;
- iperpigmentazione rossastra delle regioni ascellari o inguinali;
- glioma del nervo ottico;
- due o più noduli di Lisch (piccole masse sull' iride, visibili alla lampada a fessura);
- anomalie ossee (displasia osso sfenoidale, cifoscoliosi e cisti ossee);
- un parente di primo grado (genitore, figlio o fratello) con neurofibromatosi di tipo 1.

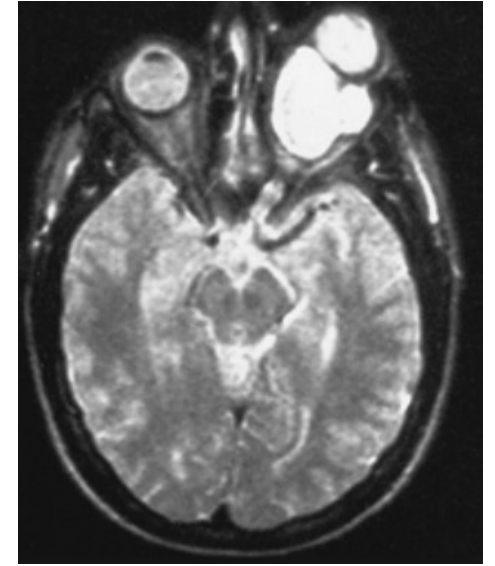
INDAGINI GENETICHE

Sequenziamento diretto del mRNA del gene → mutazioni puntiformi

Mutation-ligation depending probe amplification (MLPA) → delezioni e duplicazioni

Sequenziamento del gene (NGS) → mutazioni puntiformi

Nel 5% non si identifica la causa



Macrocephalia familiare benigna

153470

MACROCEPHALY, BENIGN FAMILIAL Marla J. F. O'Neill - updated : 6/9/2010

Alternative titles; symbols

COLE-HUGHES SYNDROME

[Am J Med Genet.](#) 1991 Oct 1;41(1):115-24.

Autosomal dominant macrocephaly: benign familial macrocephaly or a new syndrome?

[Cole TR¹, Hughes HE.](#)

153470

MACROCEPHALY, BENIGN FAMILIAL

CATEGORY	FEATURES
Head	Macrocephaly [EoM image] Biparietal narrowing Dolichocephaly [EoM image]
Radiology	Enlarged ventricular system
Facies	Square facial outline Frontal bossing [EoM image] Dished-out midface Long philtrum [EoM image]

Inheritance

The pedigree pattern in the family with macrocephaly described by [Asch and Myers \(1976\)](#) suggested male-limited autosomal dominant inheritance. [+](#)

[Pediatrics.](#) 1976 Apr;57(4):535-9.

Benign familial macrocephaly: report of a family and review of the literature.

[Arbour et al. \(1996\)](#) concluded that the usual genetic basis for nonsyndromic macrocephaly is multifactorial with a polymorphic genetic basis, rather than autosomal dominance. A risk of recurrence appeared to be much more lower than it would be on the assumption of autosomal dominant inheritance. [+](#)

[Cin Genet.](#) 1996 Aug;50(2):57-62.

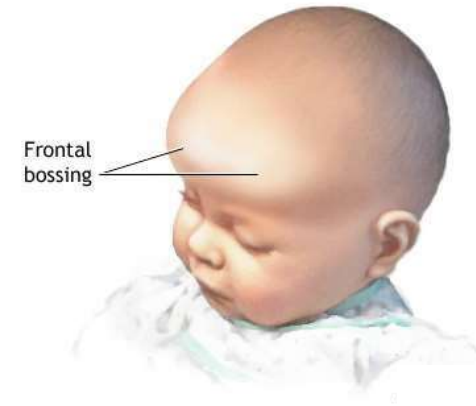
Multifactorial inheritance of non-syndromic macrocephaly.

[Arbour L¹, Watters GV, Hall JG, Fraser FC.](#)





Dolicocefalia



**Filtro nasale
lungo**

Frontal Bossing

Definition:

Subjective: Bilateral bulging of the lateral frontal bone prominences with relative sparing of the midline

Comments:

This is not the same as Prominent forehead

Iter Diagnostico Differenziale

- Imaging cerebrale è fondamentale per il completamento dell'iter diagnostico
- Ecografia cerebrale fino a quando possibile
- Valutare nel neonato l'ampliamento degli spazi extraparenchimali, subaracnoidei
- Escludere idrocefalia/ampliamento ventricolare

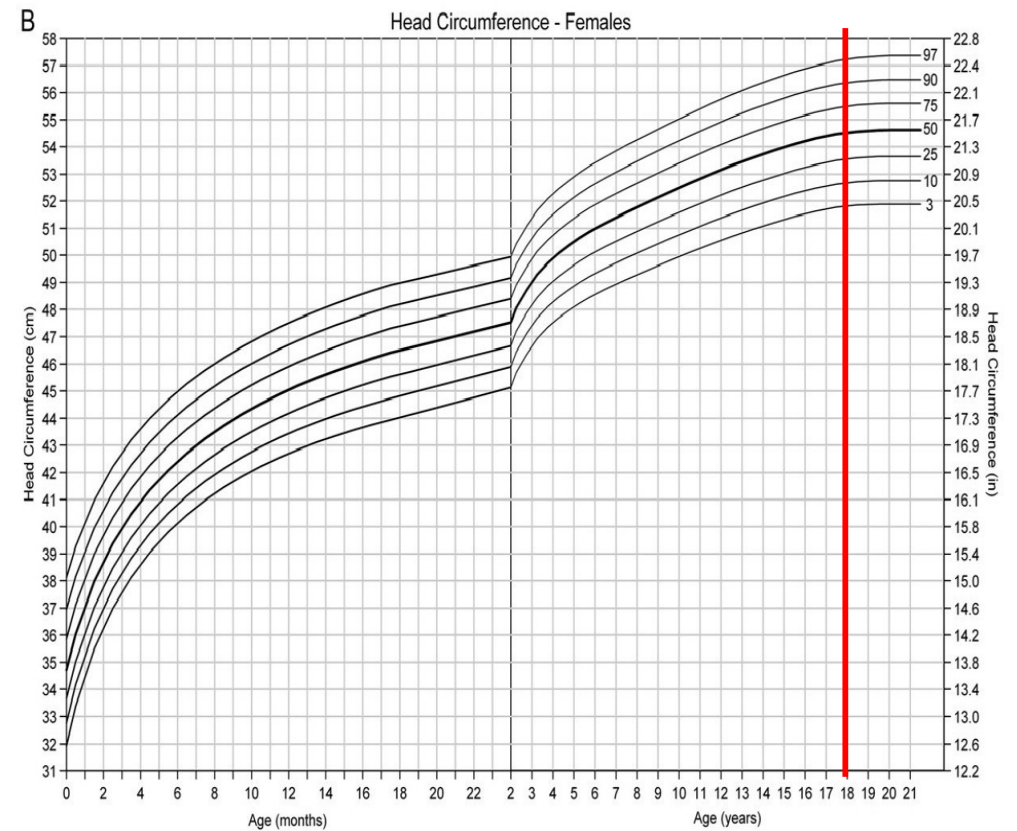
- MRI migliore definizione della circolazione liquorale
- Neoplasie, malformazioni vascolari, raccolte fluide sottodurali o cisti aracnoidee o poroencefaliche

- TAC (sempre di seconda scelta se non in emergenza) calcificazioni endocraniche, infezioni, cisti parassitarie, ipoparatiroidismo

Radiografie ossa lunghe : ispessimento malattie ossa Fratture trauma e Sospetto di maltrattamento

United States Head Circumference Growth Reference Charts: 2010 Birth to 21 Years

Jonathan D. Rollins, BS, Julianne S. Collins, PhD, and Kenton R. Holden, MD



L'aumento della circonferenza cranica riconducibile ad un aumento del parenchima cerebrale procede fino alla fine dello sviluppo delle connessioni e dei circuiti cerebrali.

Nelle femmine si arresta verso i 18 anni, mentre nel sesso maschile si è scoperto procedere fino circa 21 anni

Le regioni che sono interessate da questo sviluppo sono quelle frontali e corrispondono ai lobi frontali sede dei circuiti coinvolti nelle funzioni esecutive.

Questa osservazione ha supportato negli anni passati risultati di studi a favore di un ritardo di completamento della maturazione a livello frontale nel sesso maschile.

Recentissimi studi non hanno rilevato significative differenze maturative tra i due sessi, bensì diverse traiettorie di sviluppo nei due sessi

Macrocefalia megalencefalica e problematiche del neurosviluppo

Una associazione da approfondire

- FraX
- NF1
- NSD1 Sotos
- EZH2 Weaver
- PTEN mutation Bannayan-Riley-Ruvalcalba, Cowden, megalencefalia severa con autismo
- PIK3CA Megalencefalia e malformazioni capillari
- PIK3R2 e AKT3 megalencefalia con PMG e idrocefalo
- PIK3CA, AKT, MTOR in mosaico Emimegalencefalia
- Emimegalencefalia e nevo sebaceo lineare (Schimmelpenning Syndrome)
- Emimegalencefalia con lipomatosi congenita anomalie scheletriche, vascolari epidermiche CLOVES Syndrome

Sindrome del cromosoma X fragile

ICD+

300624

FRAGILE X SYNDROME; FXS

Alternative titles; symbols

FRAGILE X MENTAL RETARDATION SYNDROME
MENTAL RETARDATION, X-LINKED, ASSOCIATED WITH marXq28
X-LINKED MENTAL RETARDATION AND MACROORCHIDISM
MARKER X SYNDROME
MARTIN-BELL SYNDROME

Phenotype-Gene Relationships

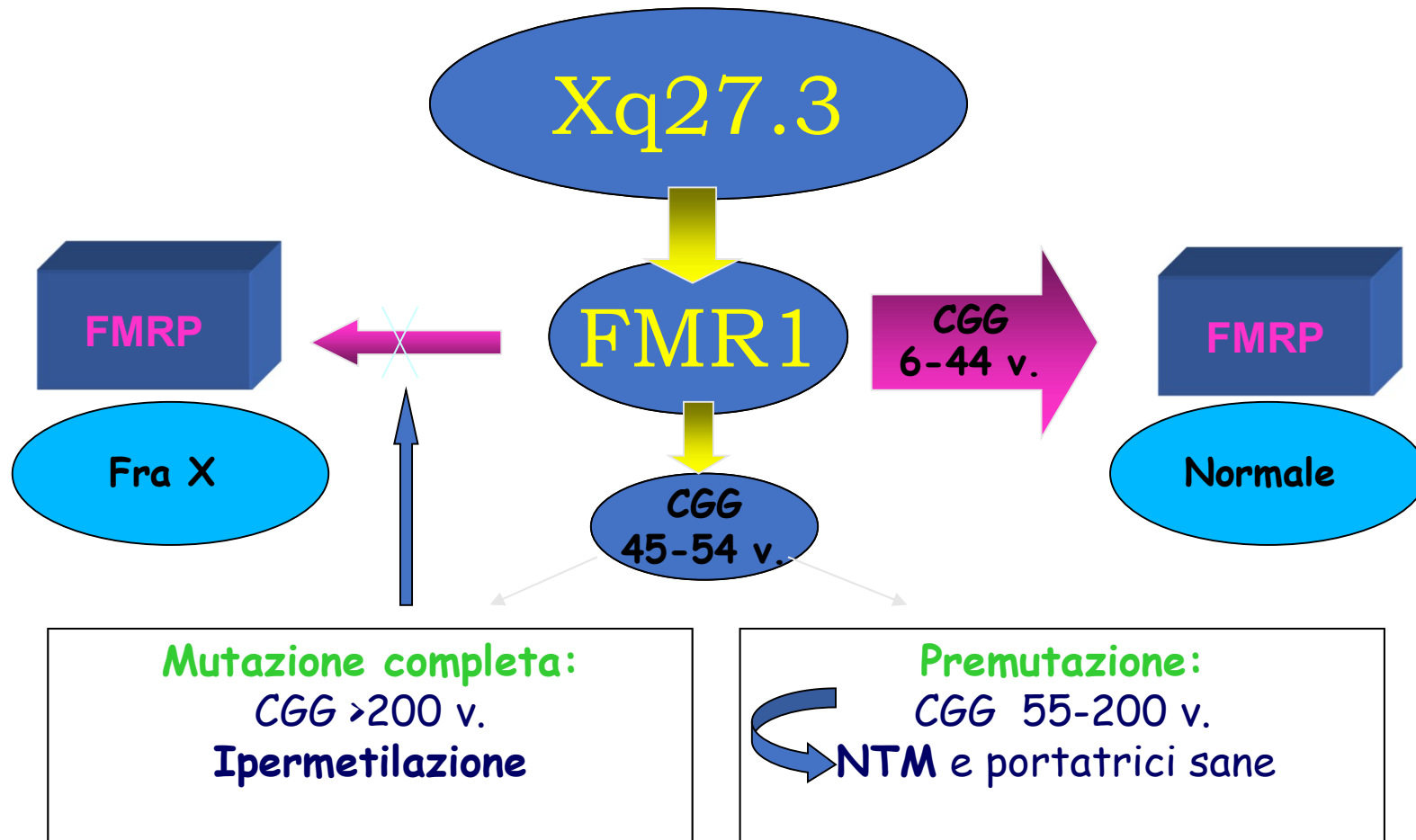
Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
Xq27.3	Fragile X syndrome	300624	XLD	3	FMR1	309550

Sindrome del cromosoma X-fragile /Fra X / S. Martin-Bell

INQUADRAMENTO

- Incidenza 1:4000 nati
- Sindrome da mutazione dinamica per espansione di tripletta CGG (> 200 nei soggetti affetti con metilazione gene FMR1 e blocco trascrizione proteina FMRP)
- Premutazione: 55-200 triplette

Citogenetica e genetica molecolare



NMT maschi che non trasferiscono la condizione

Sindrome del cromosoma X-fragile

FENOTIPO

Macrocefalia con fronte alta e facies allungata (75%)

- **Padiglioni auricolari prominenti (50%)**
- **Macrorchidismo (80% maschi in periodo puberale e post puberale)**
- **Iperlassità articolare (65%)**
- **Prolasso mitralico (40%)**

STORIA NATURALE

- **D.I. grave/moderato (100%)**
- **Eccesso di crescita (50%)**
- **Sintomi dello spettro autistico**
- **ADHD**

Fra X

alla nascita non si può identificare

Published in final edited form as:

JAMA Neurol. 2014 March ; 71(3): 355–359. doi:10.1001/jamaneurol.2013.4808.

Newborn Screening for Fragile X

Flora Tassone, PhD

Department of Biochemistry and Molecular Medicine, University of California, Davis, School of Medicine, Davis, California; MIND Institute, University of California, Davis Health System, Sacramento, California



L'alterazione responsabile della sindrome è l'**espansione**, attraverso le generazioni, di un tratto di DNA di questo gene (**sito fragile FRAXA**), composto da te basi nucleotidiche ripetute (CGG).

Mentre nelle persone **normali** queste basi sono ripetute in un numero variabile da 6 a 45 volte, nelle persone **malate** sono ripetute più di 200 volte.

Questa espansione, insieme ad altri fenomeni, provoca il mancato funzionamento del gene FMR1, e si chiama mutazione completa.

Quasi tutti i maschi con la mutazione completa presentano i sintomi della malattia, mentre circa la metà delle femmine presentano ritardo mentale di grado variabile (da lieve a grave) e tratti fisici caratteristici. Alcune persone possiedono un numero di **ripetizioni intermedie** all'interno del gene FMR1 (da 50 a 200) che non provocano alcun effetto.

Questa alterazione intermedia è detta **pre-mutazione**, e gli individui che la possiedono sono portatori sani, perché nelle generazioni successive le ripetizioni possono aumentare causando la mutazione completa.

La comunità scientifica ha convenzionalmente definito una cosiddetta zona grigia di premutazione (**gray zone**), nella quale ha raggruppato gli alleli costituiti da un numero di ripetizioni della tripletta nucleotidica che varia da 45 a 60.

Infatti, alcuni di questi alleli sono instabili e tendono ad espandere da generazione in generazione; altri sono stabili e non tendono ad espandersi nelle successive generazioni.

INATTIVAZIONE DEL CROMOSOMA X

COMPENSAZIONE DI DOSE: per mantenere **costante e uguale** in entrambi i sessi il **dosaggio dei geni** del cromosoma X

✍ 1966 - IPOTESI DI MARY LYON (Lyonizzazione)
DURANTE LO SVILUPPO EMBRIONALE



UNO QUALSIASI DEI DUE CROMOSOMI X
SI CONDENSA E SI **INATTIVA**



Profilo Fra X nel sesso femminile

Scadenti funzioni esecutive (Distraibilità)

Estrema timidezza → ansia sociale

Vittime di bullismo

Autolesionismo

Ridotta regolazione emotiva

Comunicazione: insistenza sulla stessa tematica (Perseverative language) ed uso di “frasi fatte”

Deficit nel calcolo matematico

Difficoltà a comprendere il “valore del denaro”

Deficit abilità visuospatiali e orientamento

EDITORIAL

Challenges in prenatal screening and counselling for fragile X syndrome

Annisa SL Mak, MRCOG, FHKAM (Obstetrics and Gynaecology); KY Leung, MD, FHKAM (Obstetrics and Gynaecology)

Department of Obstetrics and Gynaecology, Queen Elizabeth Hospital, Jordan, Hong Kong

Corresponding author: Dr KY Leung (kyleung@ha.org.hk)

According to the American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), prenatal screening and genetic counselling for FXS should be offered to women with a family or personal history of FXS, unexplained mental retardation or developmental delay, or premature ovarian insufficiency.

The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada also suggest that fragile X testing is indicated in a woman who has at least one male relative with autism, mental retardation, or developmental delay of an unknown aetiology within a three-generation pedigree.

Such screening should also be offered to all women who request it after appropriate genetic counselling.

It is controversial, however, to offer universal screening to all pregnant women

SINDROME DI SOTOS

La sindrome è stata descritta per la prima volta da Sotos e colleghi nel 1964

117550

SOTOS SYNDROME 1; SOTOS1

Alternative titles; symbols

SOTOS SYNDROME
CEREBRAL GIGANTISM
CHROMOSOME 5q35 DELETION SYNDROME

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
5q35.3	Sotos syndrome 1	117550	AD	3	NSD1	606681

Clinical Synopsis

Phenotypic Series

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Developmental delay
- Variable mental retardation
- Neonatal hypotonia
- Hyperreflexia
- Poor coordination
- Seizures
- Behavioral problems
- Expressive language delay
- Partial to complete agenesis of corpus callosum
- Persistent cavum septum pellucidum
- Large cisterna magna
- Ventriculomegaly
- Prominent trigone and occipital horns

Sotos syndrome-2 (SOTOS2; [614753](#)) is caused by mutation in the NFIX gene ([164005](#)) on chromosome 19p13,

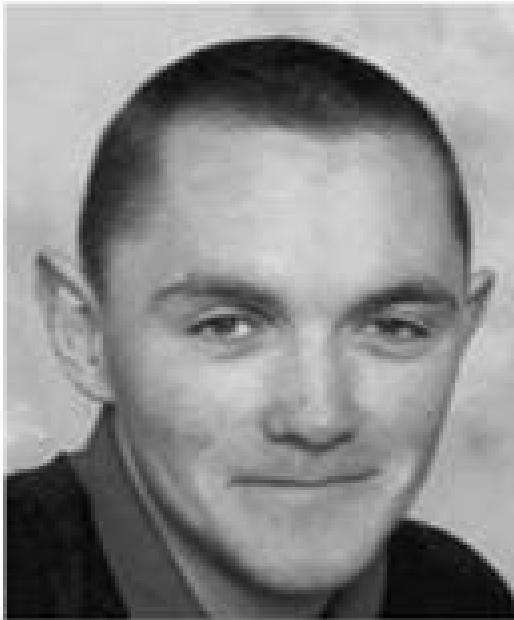
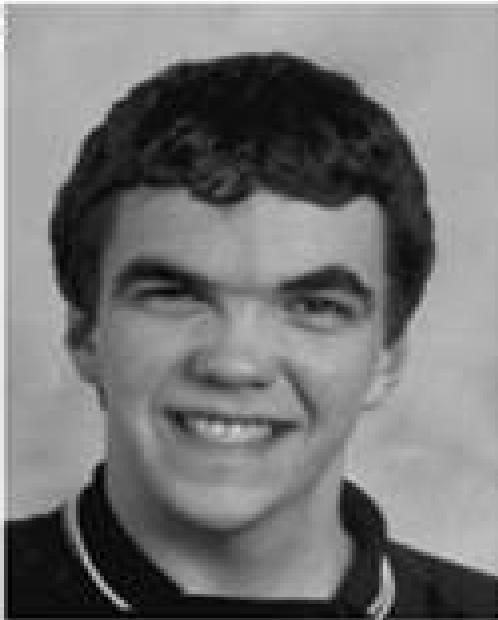
SOTOS3 ([617169](#)) is caused by mutation in the APC2 gene ([612034](#)) on chromosome 19p13.

Weaver syndrome ([277590](#)), which shows considerable phenotypic overlap with Sotos syndrome, has been shown to be caused by mutation in the EZH2 gene ([601573](#)) on chromosome 7q36.

a



b



Aspetti somatici, accrescimento fisico e sviluppo motorio.

Fin dal primo articolo di Sotos e colleghi le principali caratteristiche standard sono state identificate in: peso e altezza notevoli fin dal periodo neonatale; macrocefalia; mani e piedi spesso grandi anche rispetto all'altezza.

L'accelerazione nella crescita è considerevole soprattutto nei primi cinque anni, poi tende a diminuire (peso ed altezza passano in media dal percentile 97° a poco più di 50-60° nell'età adulta).

Le caratteristiche facciali e del cranio tipiche sono:

circonferenza cranica superiore alla norma
viso rotondo e fronte alta e bombata durante l'infanzia, mentre tende ad allungarsi successivamente
alta linea di inserzione dell'attaccatura dei capelli
ipertelorismo
orecchie larghe
mandibola grande, mento a punta

- **L'età ossea è superiore all'età cronologica**
- **La lassità legamentosa è frequente. Nei primi cinque anni di vita vi è ipotonia (che può persistere anche successivamente e può spiegare l'iniziale ritardo psicomotorio).**
- **Nella prima infanzia vi è impaccio motorio globale ed equilibrio instabile nella deambulazione (BAMBINO MOLTO GOFFO)**
- **La motricità fine è carente, ma tende a migliorare con il passare dell'età.**
- **Nel 50% dei casi vi sono convulsioni nella prima infanzia. Possono inoltre essere presenti disfunzioni endocrine, difetti cardiaci congeniti e anomalie urogenitali**

- ***Sviluppo cognitivo.***
- **La sindrome è caratterizzata da variabilità a livello cognitivo**
- **La disabilità intellettiva è più frequente che nella popolazione generale**
- **In termini di profilo sono segnalati come punti di debolezza:**
 - 1) prestazioni linguistiche, soprattutto a livello espressivo (sembra anche a causa dell'ipotonia dei muscoli preposti all'articolazione)**
 - 2) Prestazioni visuospatiali**

Caratteristiche del comportamento e di personalità, sviluppo sociale e rischio psicopatologico

- **L'autonomia è tendenzialmente adeguata all'età mentale o inferiore**
- **Abilità sociali nettamente inferiori alla norma**
- **Sono stati segnalati disturbi del comportamento e della personalità superiori alla popolazione normale**
- **Esperienza personale: casi in età evolutiva, prevalgono DOP, ADHD, spiccata impulsività e tratti di aggressività**

Sindrome di Weaver

277590

WEAVER SYNDROME; WVS

Alternative titles; symbols

WEAVER-SMITH SYNDROME; WSS

Other entities represented in this entry:

WEAVER-LIKE SYNDROME, INCLUDED

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
7q36.1	Weaver syndrome	277590	AD	3	EZH2	601573



NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Speech delay
- Dysarthric speech
- Slurred speech
- Developmental delay
- Mental retardation
- **Hypertonia**
- **Spasticity**
- **Hypotonia**
- Seizures, tonic-clonic or absence (in some patients)
- Absent septum pellucidum
- Lateral ventricle dilatation
- Behavioral problems

GROWTH

Height

- Increased prenatal/postnatal length

Weight

- Increased prenatal/postnatal weight
- Weight more increased than height

Longer face and jaw in Sotos syndrome than in WSS

Mutazione PTEN, paradigma di autismo con megalencefalia

Behavioral Psychiatric Manifestations - Autism

605309

ICD+

MACROCEPHALY/AUTISM SYNDROME

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
10q23.31	Macrocephaly/autism syndrome	605309	AD	3	PTEN	601728

Clinical Synopsis

HEAD & NECK

Head

- Macrocephaly, postnatal
- Biparietal narrowing

NEUROLOGIC

Central Nervous System

- Developmental delay



DYRK1A

* 600855

DUAL-SPECIFICITY TYROSINE PHOSPHORYLATION-REGULATED KINASE 1A; DYRK1A

Alternative titles; symbols

DUAL-SPECIFICITY TYROSINE PHOSPHORYLATION-REGULATED KINASE 1; DYRK1
DUAL-SPECIFICITY TYROSINE PHOSPHORYLATION-REGULATED KINASE; DYRK
MNB PROTEIN KINASE, SERINE/THREONINE-SPECIFIC
MINIBRAIN, DROSOPHILA, HOMOLOG OF; MNB; MNBH

HGNC Approved Gene Symbol: DYRK1A

Cytogenetic location: 21q22.13 Genomic coordinates (GRCh38): 21:37,365,572-37,526,357 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
21q22.13	Mental retardation, autosomal dominant 7	614104	AD	3



It is a highly conserved gene located in the so-called Down Syndrome critical region (DSCR), a part of chromosome 21 that is responsible for the majority of phenotypic features in Down syndrome

CDH8



* 603008

CADHERIN 8; CDH8

HGNC Approved Gene Symbol: CDH8

Cytogenetic location: 16q21 Genomic coordinates (GRCh38): 16:61,640,397-62,036,445 (from NCBI)

TEXT

▼ Description

CDH8 is a member of the cadherin family, a group of integral membrane proteins that mediate calcium-dependent cell-cell adhesion. Mature cadherin proteins are composed of a large N-terminal extracellular domain, a single membrane-spanning domain, and a small C-terminal cytoplasmic domain. The extracellular domain consists of 5 subdomains, each containing a cadherin motif, and appears to determine the specificity of the homophilic cell adhesion activity of the cadherin; the amino acid sequence of the cytoplasmic domain is highly conserved among cadherins (summary by Suzuki et al., 1991). [+](#)

BANNAYAN-RILEY- RUVALCABA

PTEN1
 MUTATED IN MULTIPLE ADVANCED CANCERS 1; MMAC1
 PHOSPHATASE AND TENSIN HOMOLOG DELETED ON CHROMOSOME 10

Other entities represented in this entry:

PTEN HAMARTOMA TUMOR SYNDROME, INCLUDED; PHTS, INCLUDED
 PTEN HAMARTOMA TUMOR SYNDROME WITH GRANULAR CELL TUMOR, INCLUDED

HGNC Approved Gene Symbol: PTEN

Cytogenetic location: 10q23.31 Genomic coordinates (GRCh38): 10:87,863,437-87,971,929 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
10q23.31	Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome	153480	AD	9
	Cowden syndrome 1	158350	AD	9
	Endometrial carcinoma, somatic	608089		9
	Lhermitte-Duclos syndrome	158350	AD	9
	Macrocephaly/autism syndrome	605309	AD	9
	Malignant melanoma, somatic	155600		9
	PTEN hamartoma tumor syndrome			9
	Squamous cell carcinoma, head and neck, somatic	275355		9
	VATER association with macrocephaly and ventriculomegaly	276950	AR	9
	{Glioma susceptibility 2}	613028		9
	{Meningioma}	607174	AD	9
	{Prostate cancer, somatic}	176807		9



Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome (BRRS) is a rare congenital disorder characterized by hamartomatous intestinal polyposis, lipomas, macrocephaly and genital lentiginosis.

KPTN

* 615620

KAPTIN; KPTN

Alternative titles; symbols

ACTIN-ASSOCIATED PROTEIN 2E4; 2E4

HGNC Approved Gene Symbol: KPTN

Cytogenetic location: 19q13.32 *Genomic coordinates (GRCh38):* 19:47,475,140-47,486,791 (from NCBI)

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
19q13.32	Mental retardation, autosomal recessive 41	615637	AR	.3

PheneGene Graphics 



Role for KPTN in neuromorphogenesis.