

Síndrome Arboleda-Tham: caracterización clínica y molecular de 3 nuevos casos con variantes no reportadas en el gen *KAT6A*

AUTORES: Marta Torres-Soto¹, Vanesa López-González², Ana Teresa Serrano-Antón², María Juliana Ballesta-Martínez², María José Sánchez-Soler², Encarna Guillén-Navarro².

¹Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España.

²Sección de Genética Médica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, España.



INTRODUCCIÓN

- El síndrome Arboleda-Tham (SAT) (MIM 616268) es una entidad descrita en 2015, autosómica dominante, por variantes *de novo* en el gen *KAT6A* (*601408).
- Se caracteriza por discapacidad intelectual (DI), retraso del lenguaje, microcefalia, cardiopatía y complicaciones digestivas, todas ellas más prevalentes en variantes de truncamiento en los últimos exones del gen (16 y 17), asociadas también a mayor gravedad de la DI. Adicionalmente se describen rasgos particulares, dificultades de alimentación, alteración conductual e infecciones de repetición.
- A la fecha se han reportado menos de 100 casos a nivel mundial.

CASOS CLÍNICOS

		PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	% LITERATURA
Edad		14 años	9 años	6 años	
Somatometría	Peso	54,2 kg (p49, -0,03DE)	33,5 kg (p49, -0,04DE)	21,5 kg (p46, -0,12DE)	
	Talla	155 cm (p18, -0,92DE)	141 cm (p77, 0,75DE)	118 cm (p60, 0,26DE)	
	PC	53 cm (p6, -1,62 DE)	52,3 cm (p43, -0,2DE)	50 cm (p21, -0,82 DE)	Microcefalia: 31%
DI y retraso lenguaje		+	+	+	100%
Fenotipo		Cejas escaso pelo medial, blefarofimosis, punta nasal bulbosa, orejas de implantación baja con rotación posterior, surcos palmares anómalos, nevus			Nariz bulbosa: 85%
		Labio superior fino		Fosita preauricular, mamila supernumeraria	Labio superior fino: 67%
Infecciones recurrentes		Respiratorias	-	-	47%
Alteración conductual		-	TDAH	Labilidad emocional	39%
Cardiopatía		CIA tipo fosa oval, Dilatación aorta ascendente	-	-	51%
Anomalías oftalmológicas		Obstrucción lagrimal, estrabismo, miopía, astigmatismo	-	Estrabismo	Estrabismo: 54% Déficit visual: 63%
Tipo variante en <i>KAT6A</i>		Frameshift <i>de novo</i> (c.3599del; p.Arg1200Leufs*94)	Nonsense <i>de novo</i> (c.3163G>T, p.Glu1055Ter)	Frameshift <i>de novo</i> (c.4851del, p.S1617Rfs*2)	Frameshift: 38% Nonsense: 47%
Estudios dirigidos previos realizados		Gen <i>KANSL1</i> (-)	-	Gen <i>KANSL1</i> (-)	

CONCLUSIONES

- Se presentan 3 nuevos casos de SAT con fenotipo solapante con el descrito en la literatura, incluyendo DI, retraso del lenguaje y rasgos particulares.
- Dada la reciente descripción de esta entidad y el escaso número de pacientes publicados, estos 3 nuevos casos, con 3 variantes en el gen *KAT6A* no reportadas con anterioridad, contribuyen a ampliar la caracterización clínica y el conocimiento sobre la base molecular de esta enfermedad.
- Pese a tratarse de variantes truncantes en los últimos exones del gen, ninguno de los casos cursa con DI grave, microcefalia ni complicaciones digestivas, ilustrando su expresividad clínica variable.
- A pesar del fenotipo relativamente homogéneo entre nuestros casos, los rasgos particulares pueden no ser consistentes entre los afectados, por lo que la orientación clínica del diagnóstico no siempre es posible. El diagnóstico diferencial es amplio, incluyendo el síndrome Koolen-de Vries (gen *KANSL1*), como se planteó en 2 de nuestros casos. Por todo ello, se demuestra la utilidad del exoma como herramienta diagnóstica.
- La confirmación del diagnóstico genético permite ofrecer información pronóstica, diseñar un programa de seguimiento interdisciplinar individualizado, facilitar el contacto con otros afectados y ofrecer asesoramiento reproductivo familiar.

• Tham E, et al. Am J Hum Genet. 2015 Mar 5;96(3):507-13. PMID: 25728777.

• Millan F, et al. Whole exome sequencing reveals de novo pathogenic variants in *KAT6A* as a cause of a neurodevelopmental disorder. Am J Med Genet A. 2016 Jul;170(7):1791-8. PMID: 27133397.

• Kennedy J, et al. *KAT6A* Syndrome: genotype-phenotype correlation in 76 patients with pathogenic *KAT6A* variants. Genet Med. 2019 Apr;21(4):850-860. Epub 2018 Sep 24. Erratum in: Genet Med. 2020 Nov;22(11):1920. PMID: 30245513.