

# Første danske patient med et genkendeligt genetisk KBG-syndrom

Allan Bayat<sup>1</sup>, Lisbeth Birk Møller<sup>2</sup> & Tina Duelund Hjortshøj<sup>3</sup>

## KASUISTIK

1) Børneafdelingen, Hvidovre Hospital  
2) Medicinsk Genetisk Laboratorium, Kennedy Centret, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet  
3) Genetisk Rådgivningsklinik, Kennedy Centret, Klinisk Genetisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2018;180:V11170848

KBG-syndrom (OMIM 148050) er en autosomal dominant nedarvet sygdom, der er kendetegnet ved makrodonti af de permanente centrale fortænder i overmund, ansigtsdysmorfier, lav højde, skeletanomalier og neurologiske symptomer, der omfatter indlærings- og adfærdsvanskeligheder samt epilepsi [1-5]. Syndromet er navngivet med initialerne fra de tre først beskrevne patienter [5]. Kun et enkelt gen, *ANKRD11* (*ankyrim repeat domain-containing protein 11*), er indtil nu associeret med sygdommen. Mutationer i *ANKRD11*, inkl. deletioner af hele genet, kan påvises hos ca. halvdelen af patienterne. Oftest skyldes KBG-syndromet nyopstået mutation, men familiært forekommende tilfælde ses

[4]. Af øvrige kliniske fund ses gentagne mellemørebetændelser, konduktivt høretab, spisevanskeligheder, forstoppelse og medfødte misdannelser af hjertet [1-3]. Ved tilstanden ses karakteristiske ansigtstræk med et bredt eller trekantet ansigt, en kort hals, brede fyldige øjenbryn eventuelt sammenvoksede, stor øjenafstand, prominente ører, en kort næse med en prominente næseryg, bulbøs næsetip og anteverterede nares, et langt og smalt filtrum samt en tynd overlæbe [1-4].

I denne sygehistorie beskriver vi en dreng med KBG-syndrom og påvist mutation i *ANKRD11*. Han er formentlig den første patient, der er diagnosticeret med KBG-syndrom i Danmark. KBG-syndromet er et af de nyere mentale retarderingssyndromer og er p.t. sandsynligvis underdiagnosticeret i Danmark. Vi ønsker derfor at gøre opmærksom på dette genkendelige syndrom.

## FIGUR 1

A + B. De karakteristiske ansigtstræk ved KBG-syndrom med et trekantet ansigt, let buede fyldige øjenbryn, let øget øjenafstand, relativt store ører, en kort anteverteret næse med en prominente næseryg og en bulbøs næsetip samt en relativt tynd overlæbe med konfiguration som en lang amorbue. Makrodontien af fortænderne ses ikke så tydeligt. C + D. Patientens hænder med den betydelige brakydaktyli, der især omfatter fjerde og femte finger, samt klinodaktyli af femte finger på begge hænder. E. Patientens fødder med brakydaktyli og særligt kort fjerde tå på begge fødder, med overlejring af fjerde/femte tå og mild kutan syndaktyli af anden/tredje tå.



## SYGEHISTORIE

En syvårig dreng, der var født af beslægtede marokkanske forældre, blev henvist til en børneafdeling pga. forsinket psykomotorisk udvikling og atypisk autisme. Han blev født til terminen efter en normal graviditet og en ukompliceret fødsel med en fødselsvægt på 2.440 g ( $-3$  standarddeviation (SD)) og en fødselslængde på 49 cm ( $-2$  SD). Forreste fontanelle var stor og lukkede sent. Hans motoriske og sproglige udvikling var ikke alderssvarende, men de motoriske milepæle var dog upåfaldende (han kunne sidde uden støtte ni måneder gammel, kravle 15 måneder gammel og gå uden støtte 18 måneder gammel). Han begyndte først at tale som treårig, og som syvårig havde han dysleksi og fortsat artikulationsbesvær.

Ved en objektiv undersøgelse sås en ikkealderssvarende, genert og usikker dreng med lav højde (120,3 cm ( $-1,5$  SD)) og en vægt på 26,3 kg (0 SD). Han havde tydelige dysmorphe ansigtstræk (Figur 1). Ved den indledende konsultation havde han stadig sine mælketænder, men der blev bemærket makrodonti af begge fortænder i overmund. Der blev fundet en betydelig brachydaktyli af begge hænder og fødder med mild kutan syndaktyli mellem anden og tredje tå på begge fødder samt diskret klinodaktyli af femte finger på begge hænder. Patientens udseende og kliniske ma-

 **TABEL 1**

Diagnostiske kriterier for KBG-syndrom som foreslået af *Low et al* [2]. Diagnosen KBG-syndrom bør overvejes hos en patient med indlæringsvanskeligheder/forsinket udvikling, forsinket sprogdudvikling, betydelige adfærdsvanskeligheder, og hvor patienten samtidigt opfylder mindst to hovedkriterier eller et hovedkriterium plus to minorkriterier.

**Hovedkriterier**

Makrodonti eller dysmorfe træk foreneligt med KBG-syndrom, hvis der er tale om et barn, som endnu ikke har synlige permanente tænder

Lav højde, under 10. percentil

Gentagne mellemørebetændelser og/eller nedsat hørelse

1.-gradsslægtning med KBG-syndrom

**Minorkriterier**

Brakydaktyli, klinodaktyli eller anden KBG-håndanomali

Epilepsi

Kryptorkisme

Spisevanskeligheder

Ganeabnormiteter: strukturelle eller funktionelle

Autisme

Stor forreste fontanelle og/eller forsinket lukning af forreste fontanelle

nifestationer gav mistanke om KBG-syndrom (diagnostiske kriterier, se **Tabel 1**) [2].

Ved mikro-array-baseret komparativ genomisk hybridiseringsanalyse (Agilent 400k) blev der ikke påvist kromosomale ubalancer. Ved sangersekventering af DNA oprenset fra blod fra barnet og forældrene blev der påvist en nyopstået fembasepardeletion i *ANKRD11* (c.1903\_1907del, p.(Lys635Glnfs\*26)) hos barnet. Denne sekvensændring er tidligere beskrevet hos personer med KBG-syndrom [1].

**DISKUSSION**

Siden den oprindelige beskrivelse af KBG-syndrom i 1975 [5] er der publiceret oplysninger om mere end 150 patienter [1-4]. Det er sandsynligt, at KBG-syndromet fortsat er underdiagnosticeret, da mange af manifestationerne, herunder de indlæringsmæssige og adfærdsmæssige vanskeligheder, kan være milde og ukarakteristiske. Makrodonti er nærværd patognomonisk for sygdommen, men kan som diagnostisk kriterie ikke stå alene [1-3]. Hertil kommer, at makrodonti først kan vurderes, når barnet har fået sine permanente tænder, omend – som hos vores patient – makrodonti af mælketænderne er beskrevet. Ved gennemgang af publicerede tilfælde fandt *Low et al* [2], at 22% af patienterne havde haft en bred forreste fontanelle med sen lukning, og forfatterne postulerede, at dette kunne bidrage til den trekantede ansigtsform. Patienten i sygehistorien havde ligeledes en stor forreste fontanelle med sen lukning. Man bør derfor huske, at dette symptom kan være en af de tidligste manifestationer ved KBG-syndrom.

KBG-syndrom kan være en hyppigere forekommende årsag til genetisk betinget psykomotorisk forsinket udvikling end antallet af kendte patienter med syndromet afspejler [2]. Med denne sygehistorie gør vi opmærksom på et genkendeligt syndrom, så børnelæger, klinisk genetikere og andre kan have diagnosen med i overvejelserne ved udredning af et barn med indlærings- og adfærdsvanskeligheder.

**SUMMARY**

Allan Bayat, Lisbeth Birk Møller & Tina Duelund Hjortshøj:

The first Danish patient with a recognisable genetic KBG syndrome

Ugeskr Læger 2018;180:V11170848

KBG syndrome is a rare condition characterised by macrodontia of the upper central incisors, distinctive craniofacial findings, short stature, skeletal anomalies, and neurologic involvement including global developmental delay, seizures, and intellectual disability. This is a case report of a seven-year-old boy, who presented with symptoms fulfilling the diagnostic criteria of KBG syndrome, molecularly confirmed by detection of a heterozygous mutation in *ANKRD11*. To our knowledge, this is the first patient diagnosed with KBG syndrome in Denmark. The aim of this study is to raise awareness of this recognisable syndrome.

**KORRESPONDANCE:** Tina Duelund Hjortshøj.

E-mail: tina.duelund.hjortshoej@regionh.dk

**ANTAGET:** 31. januar 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 12. marts 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR**

1. Goldenberg A, Riccardi F, Tessier A et al. Clinical and molecular findings in 39 patients with KBG syndrome caused by deletion or mutation of *ANKRD11*. *Am J Med Genet A* 2016;170:2847-59.
2. Low K, Ashraf T, Canham N et al. Clinical and genetic aspects of KBG syndrome. *Am J Med Genet A* 2016;170:2835-46.
3. Murray N, Burgess B, Hay R et al. KBG syndrome: an Australian experience. *Am J Med Genet A* 27. apr 2017 (e-pub ahead of print).
4. Sirmaci A, Spiliopoulos M, Brancati F et al. Mutations in *ANKRD11* cause KBG syndrome, characterized by intellectual disability, skeletal malformations, and macrodontia. *Am H Hum Genet* 2011;89:289-94.
5. Herrmann J, Pallister PD, Tiddy W et al. The KBG syndrome – a syndrome of short stature, characteristic facies, mental retardation, macrodontia and skeletal anomalies. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1975;11:7-18.