

Epilessia e mutazione in PCDH19: variabilità fenotipica in una nuova famiglia

T. Messina¹, A. Boni¹, E. Parrini², R. Guerrini², A. Biancardi³, B. Gruppioni³, M. Manfredini³, A. Russo¹, G. Gobbi¹, M. Santucci¹

¹ UOC di Neuropsichiatria Infantile – IRCCS “Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna”, Ospedale Bellaria, Bologna

² Clinica di Neurologia Pediatrica, AOU Meyer – Università di Firenze

³ UOS NPIA Centro Regionale Disabilità Linguistiche e Cognitive AUSL Bologna

Razionale e Obiettivi

Mutazioni sul gene PCDH19 determinano un quadro clinico dominato da epilessia con caratteristiche spesso ricorrenti (sesso femminile, esordio precoce nell'infanzia, crisi favorite dalla febbre, spesso in cluster), anche se è nota elevata variabilità fenotipica (1,2). Il gene PCDH19 (locus Xq22.1) codifica per la protocaderina 19, proteina di adesione cellulare altamente espressa durante lo sviluppo cerebrale, coinvolta nei processi di migrazione neuronale e nella formazione di connessioni sinaptiche (3). Le mutazioni su questo gene, in genere interessanti l'esone 1, possono essere de novo o ereditarie, con una modalità insolita di espressività, in quanto sono affette le femmine con mutazioni eterozigoti, mentre sono portatori asintomatici i maschi con mutazioni emizigoti. Presentiamo 3 nuovi casi in una famiglia, 2 sorelle gemelle dizigoti e la madre, con la stessa mutazione sul gene PCDH19, che documentano la grande variabilità fenotipica di questa condizione.

Metodi

Partendo dal probando (caso 1), in cui l'analisi molecolare su PCDH19 con metodica MLPA era risultata positiva per delezione, l'indagine è stata estesa alla coppia genitoriale ed alla gemella dizigote. La sorella gemella e la madre sono risultate portatrici della stessa delezione; negativo il padre (Figura 1). Attraverso colloqui anamnestici e follow-up periodici sono stati raccolti dati clinici e diagnostico-strumentali dei tre componenti della famiglia affetti.

Risultati

I tre componenti del nucleo familiare presentano sul gene PCDH19 la stessa delezione genomica in eterozigosi c.2694-?_2841+? interessante l'esone 5. La probanda (caso 1) presenta caratteristiche cliniche descritte nel fenotipo delle mutazioni di PCDH19, la sorella gemella (caso 2) presenta disabilità intellettiva in assenza di epilessia e la madre (caso 3) è asintomatica ad eccezione di sintomatologia ansioso-depressiva (Tabella 1).

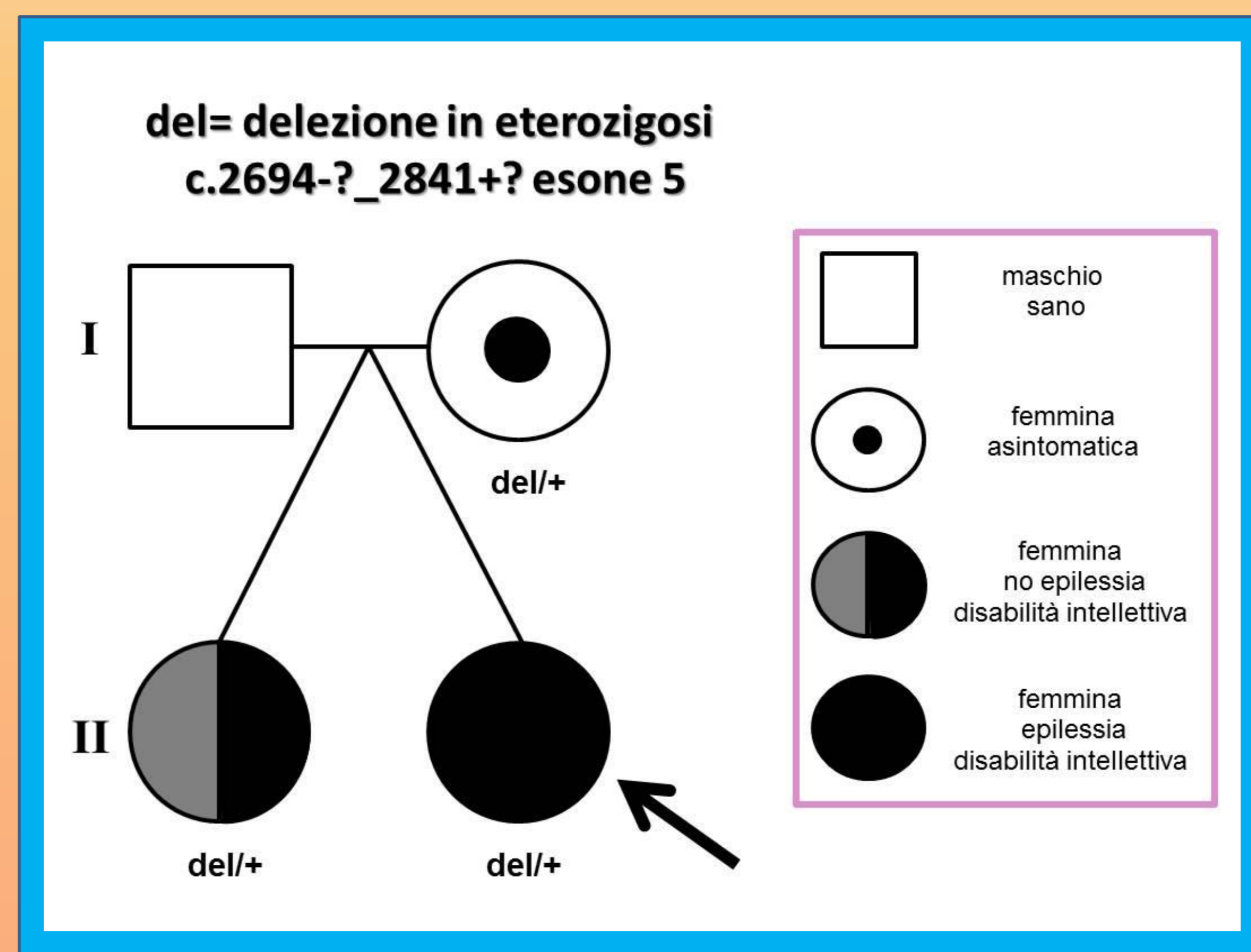


Figura 1: famiglia con delezione su PCDH19

Caso	1 gemella secondogenita	2 gemella primogenita	3 madre
Sesso	F	F	F
Età attuale	10 anni	10 anni	40 anni
Sviluppo psicomotorio	RSPM dopo l'esordio delle crisi	lieve RSPM	nella norma
Età esordio crisi	14 mesi	no crisi epilettiche	no crisi epilettiche
• crisi all'esordio	tonico-vibratoria, desaturazione O2	No	No
• crisi in febbre	SI	No	No
• crisi in cluster	SI	No	No
EEG	anomalie epilettiformi diffuse e multifocali, dominanti in temporale dx	sprovvisto di chiare anomalie epilettiformi	nella norma (riferito)
RM encefalo	nella norma	T2: area aspecifica di iperintensità sostanza bianca paratrigonale dx	dato non disponibile
Disabilità intellettiva	lieve/moderata Q.I. 51	lieve Q.I. 64	No
Disturbo del linguaggio	SI	SI	No
Altra clinica	No	cefalea	sintomatologia Ansioso-Depressiva

Tabella 1: caratteristiche cliniche e strumentali del nucleo familiare con delezione PCDH19

Conclusioni

Gli aspetti interessanti di questa famiglia sono il coinvolgimento dell'esone 5, eccezionale nei casi di mutazione di PCDH19 riportati in letteratura, ed il riscontro della mutazione della madre asintomatica della probanda (solitamente il padre). Questa nuova famiglia, conferma la variabilità fenotipica associata a mutazioni su questo gene. Per la madre asintomatica è in corso lo studio di inattivazione del cromosoma X; Il riscontro di un fenotipo con disabilità intellettiva senza epilessia nella sorella, potrebbe suggerire la necessità di allargare la ricerca di mutazioni su questo gene ai disturbi di sviluppo anche in assenza di epilessia.

Bibliografia

- 1) Marini C et al., Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*. 2012 Dec;53 (12):2111-9
- 2) Specchio N et al., Spectrum of phenotypes in female patients with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia*. 2011 Jul;52(7):1251-7.
- 3) Dibbens LM et al., X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*. 2008 Jun;40(6):776-8