

## Descrizione di un caso clinico affetto da epilessia generalizzata, disprassia ed autismo da microdelezione del cromosoma 3p25.3-p25.2

C Brogna<sup>1,4</sup>, C Lintas<sup>1</sup>, C Picinelli<sup>2</sup>, P Tomaiuolo<sup>2</sup>, R Sacco<sup>1</sup>, M Canali<sup>1</sup>, L Gorrieri<sup>1</sup>, G Turturo<sup>1</sup>, AM Persico<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servizio per i Disturbi del Neurosviluppo. Lab. di Psichiatria Mol. & Neurogenetica Università "Campus Bio-Medico", Roma

<sup>2</sup>Centro Mafalda Luce per i Disturbi Pervasivi dello Sviluppo, Milano

<sup>3</sup>UOC di Neuropsichiatria Infantile e dell'Adolescenza, Policlinico Universitario «G. Martino», Univ di Messina

<sup>4</sup>Università Cattolica del Sacro Cuore, UOC NPI

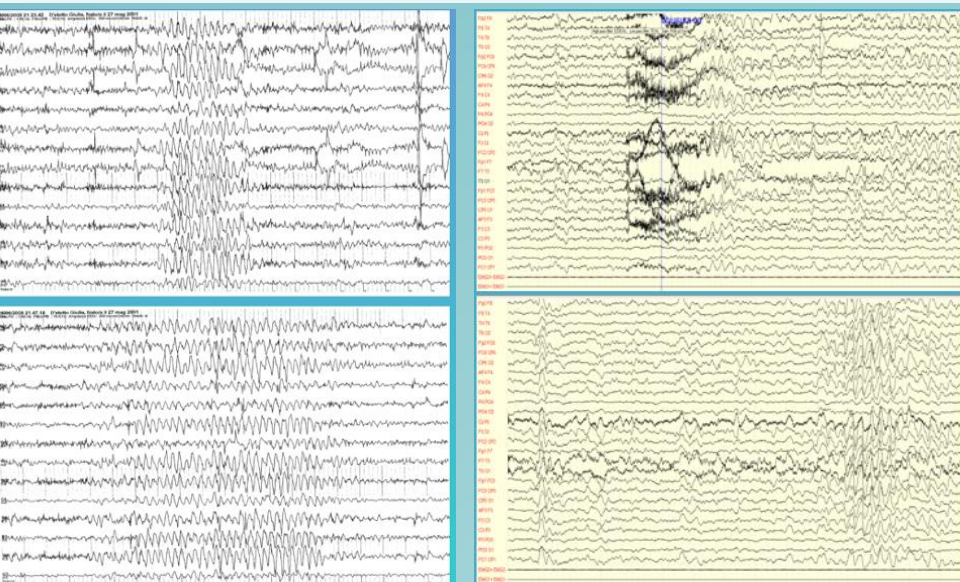
**Razionale ed Obiettivi:** In letteratura sono stati descritti pochi casi con microdelezione prossimale del cromosoma 3p25.3 con fenotipo non classico caratterizzato da disabilità intellettiva, epilessia, anomalie EEG, linguaggio scarso, atassia e movimenti stereotipati alle mani. Descriviamo una ragazza di 14 anni con una microdelezione del cr 3 (p25.3-p25.2) in presenza di un quadro clinico caratterizzato da disturbo dello spettro autistico, disabilità intellettiva, disprassia oculo-motoria, epilessia generalizzata.

**Metodi:** nata a termine dopo gravidanza normodecorsa. Deambulazione autonoma a 17 mesi. Ritardo nello sviluppo del linguaggio (mai acquisito). Presenza di chiusura relazionale, impaccio motorio, disprassia oculo-motoria.

A 18 mesi crisi in apressia tipo assenze atipiche con pdc, caduta del capo, mioclonie palpebrali. Intorno ai 7 anni, dopo episodio febbrile, episodi critici tipo assenza atipica con perdita del tono posturale. Il tracciati EEG mostravano anomalie parossistiche diffuse subcontinue in sonno che si sono ridotte con l'associazione di acido valproico e lamotrigina. L'EEG attuale è caratterizzato in veglia da scariche di attività lenta sulle regioni FCT bilaterali che si attivano alla chiusura degli occhi e durante il sonno NREM, e rare anomalie focali in sonno. Il fenotipo clinico è caratterizzato da disabilità intellettiva, difficoltà di aggancio di sguardo, assenza di linguaggio, impaccio motorio, lieve disprassia oculo-motoria, iperattività, stereotipie motorie alle mani, macrocefalia, note dismorfiche cranio-facciali.



Paziente a 8 anni. Note dismorfiche.



EEG a 7 anni prima dell'inserimento della lamotrigina

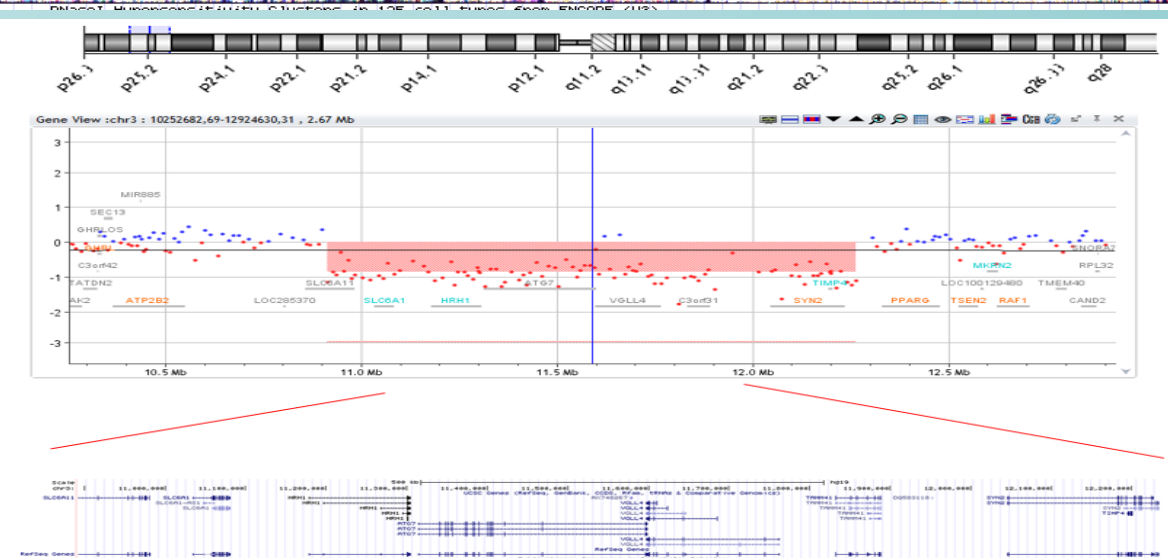
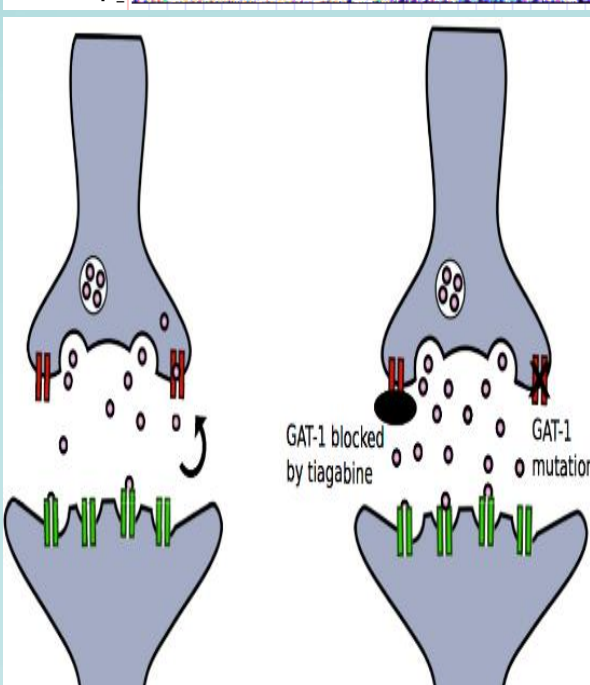
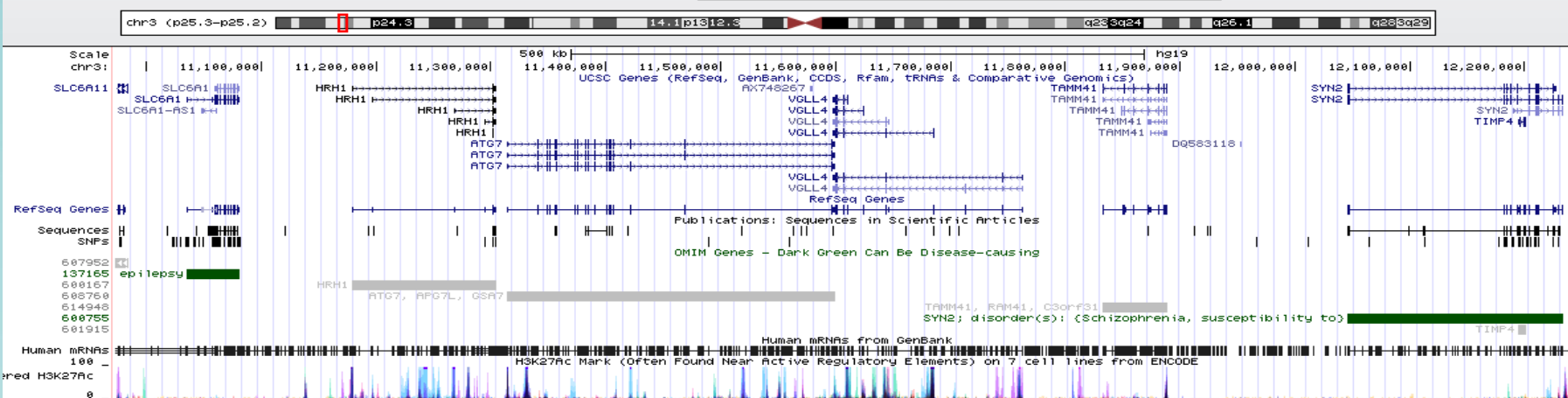
EEG attuale (acido valproico+lamotrigina)

**Discussione:** I geni **SCLA1** e **SCL6A11** codificano per i 2 maggiori trasportatori sodio e cloro dipendenti del GABA a livello del SNC: GAT 1, GAT 3. Il GAT1, maggiormente presente nelle sinapsi degli interneuroni Gabergici e nel cervelletto rimuove il GABA dal vallo sinaptico; il GAT 3 riduce l'inibizione Gabergica attraverso l'uptake del GABA presinaptico da parte della macroglia. Mutazioni e delezioni di questi geni sono associati ad epilessia mioclono atasica ed autismo<sup>2,3</sup>.

Il deficit dei trasportatori del GABA causa un aumento extracellulare del GABA aumentando la corrente tonica attraverso i recettori GABA<sub>A</sub>, responsabile delle crisi tipo assenza nei modelli murini.

**Risultati:** RMN cranio ed indagini metaboliche nella norma. Esami genetici per sindrome di Rett, Angelman, X fragile negativi. L'esame **CGH array** [SurePrint G3 Human CGH 4x180K Microarray kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)] ha evidenziato una **delezione de novo** della regione del braccio corto del **cr 3 (p25.3p25.2)** che si estende per 1.3 Mb (chr3:10912740-12264574) contenenti i geni neuronali **SLC6A1** (OMIM ID: 137165), **SLCA11** (OMIM ID:607952), **ATG7** (OMIM ID: 608760) e **SYN2** (OMIM ID: 600755)

### UCSC Genome Browser on Human Feb. 2009 (GRCh37/hg19) Assembly



Profilo dettagliato della delezione (3p25.3 - p25.2) generato dal software Agilent CytoGenomics 3.0.0.6

I geni **ATG7** e **SYN2** sono presenti in alcune delle liste dei geni candidati per l'autismo (SFARI database: <https://gene.sfari.org>). In particolare il gene **ATG7** è importante per l'autofagia, la sopravvivenza delle cellule neuronali, prevenendone la loro degenerazione. Modelli animali di topo, in cui è stato soppresso il gene ATG7 solamente nei neuroni eccitatori (knock out condizionale), mostrano comportamenti autistici e difetti strutturali nelle spine dendritiche<sup>4</sup>. Il gene **SYN2** codifica per una proteina neuronale che si associa alla superficie delle vescicole sinaptiche, svolgendo un ruolo importante nella sinaptogenesi e nella modulazione del rilascio del neurotrasmettitore. Varianti in questo gene sono associate in Letteratura ad autismo, epilessia e disturbi psichiatrici<sup>5</sup>.

**Conclusioni:** Questo caso conferma la presenza di un fenotipo non classico associato alla delezione del cr 3p25.3-p25.2 ed il ruolo complesso dei geni del trasportatore del GABA nell'epilettogenesi, nella modulazione del pattern motorio e dello spettro autistico in associazione alla sinapsina ed al gene ATG7.

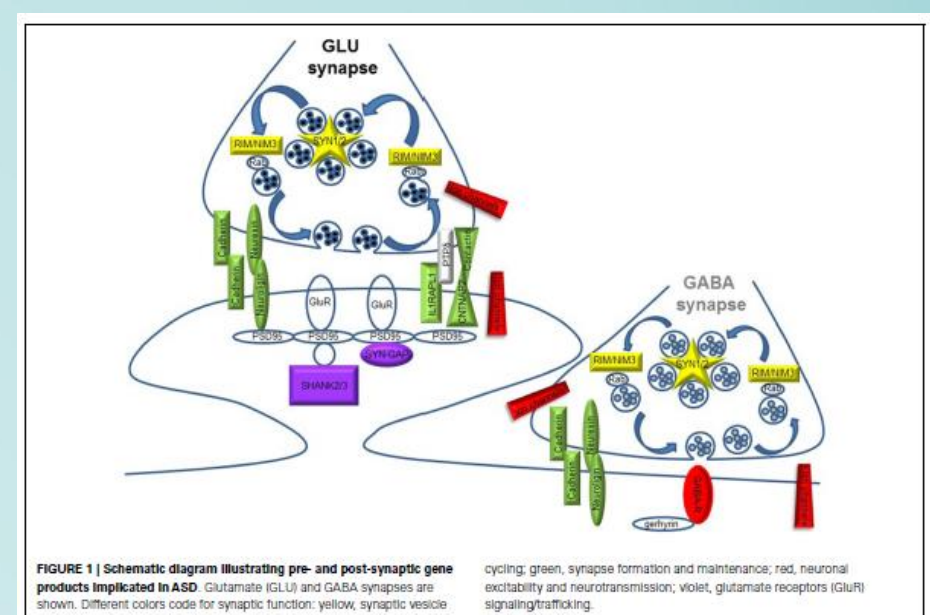


FIGURE 1 | Schematic diagram illustrating pre- and post-synaptic gene products implicated in ASD. Glutamate (GLU) and GABA synapses are shown. Different colors code for synaptic function: yellow, synaptic vesicle cycling; green, synapse formation and maintenance; red, neuronal excitability and neurotransmission; violet, glutamate receptors (GLuR) signaling/trafficking.

#### REFERENCES:

1. Dikow N et al. *Am J Med Genet A* 2014 Dec;164A(12):3061-8
2. Carvill et al. *Am J Hum Genet* 96: 808-815, 2015
3. Sanders et al., *Nature* 485:237-41, 2012
4. Tang et al., *Neuron* 83:1131-43 2014.
5. Giovedì S et al *Front in Pediatrics* 2014 Sep 4;2:94.