

Le mutazioni del gene *PIGS*: una causa emergente di encefalopatia ed epilessia ad esordio precoce. Case report

Donatella De Giovanni¹, Albina Tummolo¹, Alfonsina Tirozzi², Antonella Pizza², Manuela Morleo³, Vincenzo Nigro^{2,3}

¹ UOC Malattie Metaboliche e Genetiche Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari, Italy

² Dipartimento di Medicina di precisione, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli, Italy;

³ Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Pozzuoli, Napoli, Italy.



INTRODUZIONE: I disturbi della glicosilazione proteica rappresentano un gruppo sempre più diagnosticato di disordini congeniti del metabolismo. Recentemente sono stati descritti 12 pazienti da 8 famiglie con mutazioni bialleliche nel gene *PIGS* associate al deficit della proteina di ancoraggio del glicosilfosfatidilinositolo di classe S (*PIGS*), un sottoinsieme di disturbi congeniti della glicosilazione in grado di determinare alterazione nella neurogenesi e nel neurosviluppo, con caratteristiche fenotipiche eterogenee.

CASO CLINICO

Riportiamo il caso di un bambino, di 14 anni, secondogenito di coppia non consanguinea. In seguito a gravidanza caratterizzata da ritardo di crescita intrauterino (IUGR), nato a termine da parto cesareo con peso alla nascita pari a 2540 g. Non ha manifestato problemi perinatali e neonatali e ha mostrato un accrescimento staturo-ponderale nella norma. E' stata riscontrata epilessia dall'età di 4 mesi e ritardo delle acquisizioni neuro-motorie. L'esame obiettivo ha evidenziato la presenza di tratti dismorfici, quali rime palpebrali allungate, labbra carnose, narici anteverse, nistagmo prevalentemente laterale ed exoforia-tropia; buon controllo del tronco, ma con accentuazione della cifosi lombo-dorsale; posizione statica e deambulazione possibili con sostegno massivo; tetraparesi spastica. Si sono rilevate, inoltre, epilessia mioclonica e disabilità intellettiva severa. Dalla Risonanza Magnetica dell'encefalo si evince una dilatazione degli spazi liquorali in sede temporo-silviana bilaterale, ampia cisterna magna ed avanzata atrofia cerebellare emisferica e vermiana.

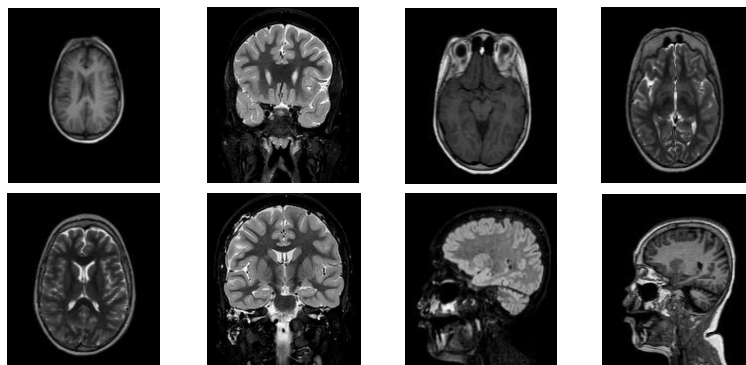


Figura 1
RMN encefalo senza contrasto

RISULTATI

A seguito della negatività sia del pannello Next Generation Sequencing (NGS) per epilessia che dell'esoma clinico, veniva sottoposto a Whole Exome Sequencing (WES) che evidenziava le varianti missenso, entrambe in omozigosi nel gene *PIGS*: NM_033198.4:c.1514C>T p.(Pro505Leu) nell'esone 12 e c.511C>T p.(Arg171Trp) nell'esone 6. Le varianti, ereditate dai genitori, non sono note in letteratura e sono compatibili con la diagnosi clinica di deficit della sintesi della proteina di ancoraggio del Glicosilfosfoinositolo di classe S. Dal pedigree familiare una zia paterna ed un nipote paterno, il cui gemello era deceduto in epoca prenatale, erano affetti da epilessia e ritardo cognitivo. Avviata terapia con vitamina B6 e acido folinico ed esteso lo studio molecolare ai componenti della famiglia.

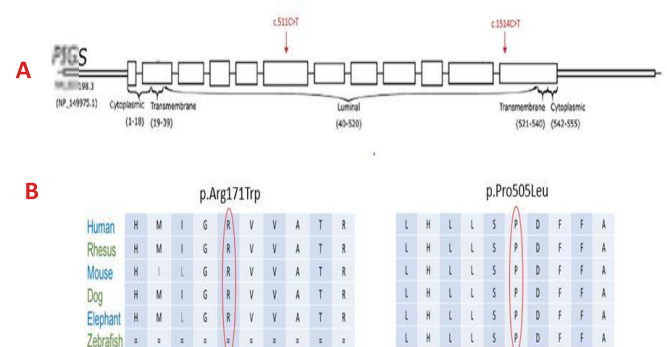


Figura 2

(A) Rappresentazione schematica del gene *PIGS* e localizzazione delle mutazioni ritrovate nel probando
(B) Conservazione degli amminoacidi nell'evoluzione della specie animale

DISCUSSIONE: le varianti bialleliche nel gene *PIGS* causano epilessia potenzialmente trattabile ed espandono il genotipo e il fenotipo dei disturbi correlati a difetti della glicosilazione proteica. Una approfondita delineazione dello spettro molecolare dei disturbi correlati a *PIGS* migliorerebbe la gestione di questi pazienti, faciliterebbe lo sviluppo di trattamenti mirati e incoraggerebbe l'inclusione di questo gene come potenziale causa di disturbi dello sviluppo neurologico ed epilessia.