

Presentazione clinica e storia naturale del deficit di *DNAJC12*: identificazione di una nuova famiglia con protrato follow-up



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



BARI 9.10.11 NOVEMBRE 2022

SIMMESN
XII CONGRESSO NAZIONALE

Ricciardi G¹, Manti F¹, Tolve M², Artioli C², Carbone M³, Carducci C², Carducci C², Leuzzi V¹

¹Dipartimento Neuroscienze Umane, Università La Sapienza, Roma, Italy

²Dipartimento Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma, Italy

³UOS Malattie Metaboliche e Rare, AORN Santobono, Napoli, Italy

Introduzione/ Background

Il gene *DNAJC12* codifica per una proteina di piccole dimensioni, espressa a livello cerebrale, della famiglia delle DNAJ/HSP40s (heat shock proteins 40), svolgendo il ruolo di cochaperone delle HSP70s (70 kDa heat shock proteins). Regola il folding, la degradazione e la traslocazione delle 3 Idrossilasi degli aminoacidi aromatici. Mutazioni a carico di tale gene sono trasmesse secondo modalità autosomica recessiva e sono state descritte per la prima volta nel 2017, delineando un disturbo di sintesi delle amine biogene caratterizzato da iperfenilalaninemia (HPA), disturbi del neurosviluppo nella prima infanzia e, in alcuni casi, parkinsonismo-distonia in età adulta.

Metodi/Pazienti

Riportiamo il caso di 3 fratelli su una fratria di 7 giunti alla nostra attenzione con una pregressa diagnosi di HPA ma storia clinica non compatibile con fenilchetonuria da deficit del gene *PAH*, tutti in regime dietetico apoteico. Abbiamo condotto uno studio clinico sulla storia naturale della malattia ed effettuato una estesa valutazione neuropsicologica (profilo cognitivo: *WAIS-IV*, *BRIEF*, *TMT*, *Fluenze verbali*, *Figura di Rey*, *Corsi*; profilo adattivo: *Vineland-II*; profilo emotivo: *ASR*) e sui sintomi neurologici (*UPDRS-III*) dei 3 fratelli.

E' stato effettuato uno studio genetico finalizzato alla diagnosi eziologica.

Risultati

Ritardo globale dello sviluppo veniva segnalato all'esordio (3-4 anni) in tutti i pazienti; il paziente 2 (52 anni) presentava una storia clinica compatibile con ADHD sin dai 3 anni di età e, dall'età di 47 anni una storia di tremore (a riposo e d'azione), lentamente progressivo, ingravescente calo ponderale in assenza di un franco disturbo dell'alimentazione, labilità emotiva, insonnia lacunare con agitazione psicomotoria notturna e stipsi. Veniva presso altro centro sottoposto ad approfondimenti neuroradiologici: *RMN encefalo* risultava negativa e alla PET con 18 *F-Dopa* si rilevava una riduzione della captazione in sede putaminale destra, con normale captazione a livello dei nuclei caudati bilateralmente e del putamen di sinistra.

Giunti alla nostra osservazione (range di età: 45-53 anni) i 3 pazienti presentavano sintomi parkinsoniani (*UPDRS-III*=40,44,30) e DI di grado variabile (range *QI*=54-40). Difficoltà adattive (range punteggi alla scala composta *Vineland-II*=20-38), attentive, di memoria visuo-spaziale e semantiche venivano osservati in tutti. Il profilo emotivo (*ASR*) della paziente 3 era caratterizzato da sintomi internalizzanti (ritiro, ansia, depressione) mentre nei pazienti 1 e 2 venivano segnalate problematiche comportamentali. In tutti e 3 i fratelli, lo studio genetico del pathway del BH4 e di sintesi delle ammine biogene identificava una nuova variante in *DNAJC12* [*Phe56Serfs * 13*] (*c.167_168del*) che i genitori ed il fratello minore presentavano in eterozigosi. I valori ematici della Phe alla diagnosi erano < 360 $\mu\text{mol/L}$ (range 204-352); le pterine urinarie, l'attività enzimatica del DHPR ed il sequenziamento del gene *PAH* risultavano nella norma. Si sospendeva il regime dietetico apoteico a favore di una terapia con sapropterina dicloridrato (10-13mg/Kg/die) e selegilina (2.5-10mg/Kg/die); i pazienti 1 e 2 assumevano in aggiunta L-dopa/carbidopa e Levodopa/benserazide, rispettivamente. In tutti e 3 i pazienti è stato osservato un significativo miglioramento delle funzioni motorie e adattive e, nel paziente 1, anche di quelle cognitive.

WAIS-IV



Fig. 2

Discussione

Il fenotipo clinico e la storia naturale del deficit di *DNAJC12* non sono ben noti (< 30 casi in letteratura). I sintomi di presentazione sono molto variabili, con un precoce disturbo del neurosviluppo e un successivo disturbo del movimento (distonia e/o parkinsonismo). Una diagnosi precoce e trattamento specifico sembrerebbero prevenire la disabilità neurologica osservata.

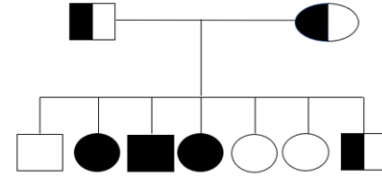


Fig. 1

VINELAND-II

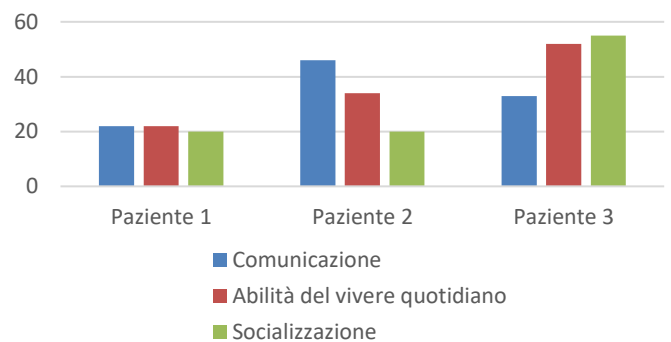


Fig. 3

UPDRS-III

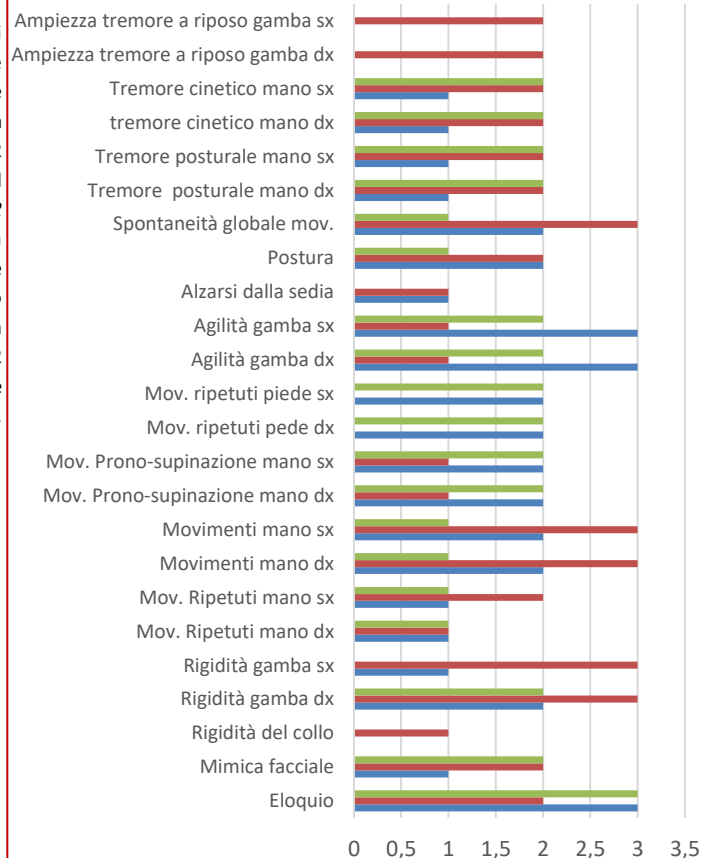


Fig. 4

Immagini

Fig. 1 Albero genealogico della famiglia studiata

Fig. 2 Profilo intellettivo nei 3 pazienti secondo WAIS-IV

Fig. 3 Profilo adattivo nei 3 pazienti secondo Vineland-II

Fig. 4 Profilo neurologico nei 3 pazienti secondo UPDRS-III (esclusi items = 0 per tutti e 3 i pazienti)