

# Variante a significato incerto del gene DOCK7. Descrizione di un caso clinico

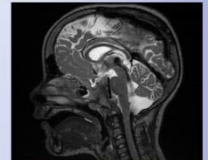
\*E.Musto, I. Contaldo \*, C. Brogna\*, D. Romeo\*, ML Gambardella\*, M.Quintiliani\*, R. Scalise\*, G. Ferrantini\*, R. Guerrini\*, E. Parrini\*, Domenica Battaglia\*  
\*Università Cattolica del Sacro Cuore, Policlinico A.Gemelli-Roma \*Ospedale Pediatrico Meyer - Firenze

**Introduzione:** l'utilizzo nella pratica clinica delle nuove tecniche di NGS nella diagnostica delle encefalopatie epilettiche ad esordio precoce ha notevolmente incrementato le possibilità diagnostiche, terapeutiche e prognostiche. Il frequente riscontro delle Varianti di incerto significato, tuttavia, impone una attenta e critica integrazione dei dati clinici e laboratoristici.

## CASO CLINICO: fenotipo clinico

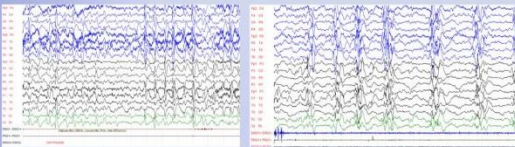
Pz	Anamnesi familiare e personale	Anamnesi patologica	EON	Altre caratteristiche cliniche	RMN encefalo
♂ 11anni	<ul style="list-style-type: none"> <li>Familiarità per epilessia e CF nel ramo materno e paterno.</li> <li>Unicogenito</li> <li>Grevità complicata da minacce d'aborto, oligoidematosi e scarso accrescimento fetale. Parto cesareo a 38 settimane di EG. SGA</li> <li>Difficoltà di suzione. Frequenti rigurgiti</li> <li>Ritardo importante di acquisizione delle tappe psicomotorie.</li> </ul>	Esordio delle crisi epilettiche a 3 anni di età. Demielinazione possibile con sostegno bimaleale Persistenza degli episodi con frequenza plurisettimanale/pluriquotidiana	Non segni neurologici focali Demielinazione possibile con sostegno bimaleale Disabilità cognitiva grave Assenza di linguaggio Stereotipo motorio Disturbo di spettro autistico	Deficit visivo grave associato a miopia, strabismo e vizio refrattivo (astigmatismo).	atrofia corticale e ipoplasia vermiata.

Fig.1 RMN encefalo T2 15/10/2014



## fenotipo epilettico

Fig.2 EEG: 5 anni sonno punta-onda c punta-onda lente diffuse ad andamento pseudoperiodico



Esordio	Tipo crisi	Frequenza	AEDs	EEG Interictico	EEG critico
3 aa	Spasmi, Tonicocloniche, Toniche, Focali	Plurisettimanale/Pluriquotidiana	oscarbazepina, clobazam, clonazepam, acido valproico, lamotrigina, fenobarbitale, levetiracetam, valproate, prednisone in varie combinazioni FARMACORESISTENZA	attività di fondo malmodulata, theta-delta, scarsamente reattiva, con sovrapposte anomalie localizzabili a localizzazione multifocale.	Crisi focali: attività theta-cuspidale ad esordio parieto-temporale destro con diffusione alle omolaterali regioni contralaterali. Crisi toniche: brusca depressione dell'acq seguita da attività rapide diffuse ipovolate.

Fig.3 EEG: 7 anni veglia adf malmodulato con ripetitive attività lente ritmiche sulle regioni posteriori destre.

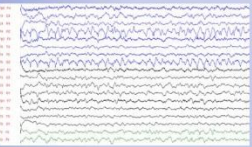


Fig.4 EEG: 7 anni sonno punta-onda occipitali destre

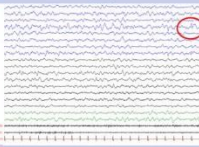


Fig.5 EEG: 8 anni veglia attività lenta ritmica posteriore-destre

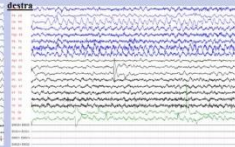


Fig.6 EEG: 10 anni sonno punta-fronto-temporali destre

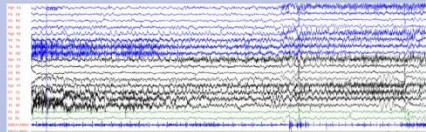


Fig.7 EEG: 7 anni crisi focale

## Indagini diagnostiche

Screening metabolico: ammonio, lattato, aa plasmatici, ac organici urinari: nella norma.

Carlotipo: 46XY

CGH array, FMR1 e riarrangiamenti subtelomerici: negativi.

Ricerca mutazioni di alcuni geni associati ad encefalopatia epilettica (ATRX, FOXP1, CDKL5, STBX1, geni associati alla S. di Pitt Hopkins): negativa.

HLADQ1 e DQA1 (associati a celiachia): positivi.

NGS con pannello multigenico per epilessia: variante a significato incerto c.4072>G (p.(Arg1358Gly)) in eterozigosi nel gene DOCK7. Le predizioni in silico indicano la variante come potenzialmente patogenetica. La variante non è presente nell'HGMD.

Effettuata la ricerca sui genitori, la madre è risultata portatrice.

- Dock7 è un membro della superfamiglia delle proteine correlate a DOCK180, che svolgono un ruolo in diversi processi del SNC;
- regola la neurogenesi promuovendo la differenziazione delle cellule staminali della glia radiale;
- regola la polarità dei neuroni e la formazione degli assoni;
- nel SNP è importante per lo sviluppo delle cellule di Schwann;
- regola la funzione di TSC1/2 (tuberous sclerosis complex 1).



In letteratura sono descritti pazienti con varianti in eterozigosi del gene DOCK7 (c.2510delA e c.3709C>T in una famiglia, c.983C>G e c.6232C>T nel probando di una seconda famiglia). Il quadro clinico è caratterizzato da:

- epilessia ad esordio precoce con crisi polimorfe (spasmi, crisi toniche, crisi focali complesse, mioclonie) intrattabili,
- cecità corticale,
- grave disabilità cognitiva,
- note dismorfiche,
- quadro RM di atrofia dei lobi occipitali, anomalie del solco pontobulbare e ipoplasia del ponte.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Il fenotipo del nostro paziente è coerente con quello già descritto nei tre casi della letteratura con varianti in eterozigosi del gene DOCK7.

Nonostante tale variante fosse potenzialmente causativa, la presenza della stessa nella madre ne esclude completamente la patogenicità?

E' possibile ipotizzare un ruolo dell'espressività variabile e dell'epigenetica?

Il caso descritto pone questioni sull'adeguata interpretazione dei pannelli multigenici, per l'assenza di dati su controlli sani e di chiara associazione con dati funzionali e differenti fenotipi.

## BIBLIOGRAFIA

- Mutations in DOCK7 in individuals with epileptic encephalopathy and cortical blindness. J. Perreault et al. The American Journal of Human Genetics 2014  
 Dock protein family in brain development and neurological disease. Le Shi Communicative & Integrative Biology 6.6, e28839. November/December, © 2013 Landes Bioscience