

ENCEFALOPATIE EPILETTICHE E DELLO SVILUPPO CON DISTURBI DEL MOVIMENTO DOVUTE AD ERRORI CONGENITI DEL METABOLISMO: DISTRIBUZIONE DI EZIOLOGIE, FENOTIPI E PERCORSI DIAGNOSTICI



Mario Mastrangelo¹, Serena Galosi¹, Serena Cesario¹, Alessia Renzi², Francesco Pisani¹, Vincenzo Leuzzi¹

¹Child Neurology and Psychiatry Unit- Department of Human Neuroscience- Sapienza University of Rome.
²Department of Dynamic and Clinical Psychology, and Health Studies-Sapienza University of Rome

BACKGROUND

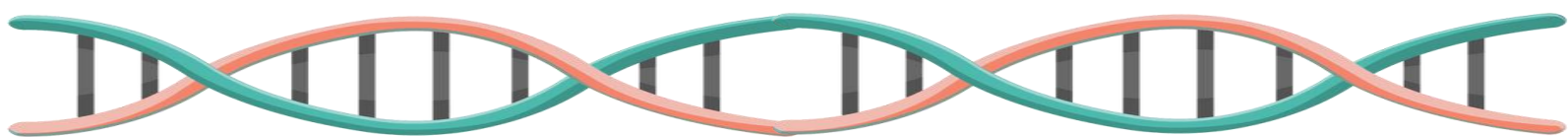
Lo spettro delle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo che presentano epilessia e disturbi del movimento si è significativamente ampliato nell'ultimo decennio con la caratterizzazione di una varietà di disturbi del metabolismo e diversi studi di correlazione genotipo-fenotipo concentrandosi in modo prominente su singoli geni, varianti specifiche del numero di copie patogenetiche o condizioni non mendeliane. Lo scopo del presente studio è stato la caratterizzazione clinica e dei tempi di diagnosi eziologica in pazienti con encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) con disturbo del movimento dovute ad errori congeniti del metabolismo.

MATERIALI E METODI

E' stata effettuata una analisi retrospettiva dei fenotipi clinici, eziologie e percorsi diagnostici nei pazienti con encefalopatie epilettiche e dello sviluppo con disturbi del movimento confermate geneticamente afferenti al nostro Centro nel periodo 2010-2020. La coorte è stata suddivisa in due gruppi, in base alla macrocategoria di disturbo del movimento in Gruppo A (12 pazienti con disturbi del movimento ipercinetici, Tab 1) e Gruppo B (10 pazienti con disturbi del movimento ipocinetici, Tab 2).

PZ E SESSO	ETA	'DIAGNOSI GENETICA	ETA'ALLA DIAGNOSI	EPILESSIA (età di esordio)	DISTURBO DEL MOVIMENTO (età di esordio)	TIPO DI EPILESSIA all'esordio	DISTURBO DEL MOVIMENTO all'esordio
1 F	14,3	SLC2A1	11	3	0,1	AA	Ata,P
2 F	5,3	TPP1	4	3	4	A	Ata
3 M	11,3	TPP1	4,25	3	3	FTBTC	Ata
4 M	9,7	ASPA	1,8	0	1,8	T	D
5 F	18,1	CLN5	9,6	5	5	C	Ata
6 M	12,6	ATP1A3	7	0,25	0,25	T, AA	D
7 F	12,3	SLC2A1	3	0,33	0,66	FIA	Ata, P
8 F	17,25	NPC1	4	4	2,3	TC	D, S
9 M	13,9	NPC1	10	10	10,25	FIA	D, S
10 M	32,16	ALDH5A1	11	7	3	C	D, S
11 M	27,6	ALDH5A1	5	0,58	11	A	Ata
12 M	13,5	SLC2A1	9	2	5	AA	Ata

Tab. 1 Caratterizzazione clinico-diagnostica del Gruppo A



PZ E SESSO	ETA	'DIAGNOSI GENETICA	ETA'ALLA DIAGNOSI	EPILESSIA (età di esordio)	DISTURBO DEL MOVIMENTO (età di esordio)	TIPO DI EPILESSIA all'esordio	DISTURBO DEL MOVIMENTO all'esordio
1M	8,4	ATP7A	1	1	0,66	FIA	H
2M	13	ATP7A	0,5	0,41	0,41	FIA	H
3M	35,15	DHDDS	35	10	3	FIA	T, My
4M	29,73	HIBCH	25	6	0	M	H, Ata, My
5M	22,9	CLN6	13,5	13	13	FIA	My, P
6F	17,9	QPDR	11,8	3	2	AA	Ata, P
7M	8,75	ADSL	6,4	0,25	0	FIA	P
8M	9,9	ATP7A	0,6	0,66	0	IS	P
9M	13	WARS2	12,5	5	0,91	FIA	P, T, My, D
10	36,91	WDR45	35	5	5	TC	H, P

Tab. 2 Caratterizzazione clinico-diagnostica del Gruppo B

RISULTATI

Nel periodo analizzato una eziologia metabolica è stata individuata in 12/53 (22,4%) pazienti con DEE con disturbo del movimento ipercinetico confermate geneticamente ed in 10/14 (71%) con disturbo del movimento ipocinetico. Non sono state rilevate differenze in termini di età di esordio dell'epilessia (4,8 versus 4,29 anni del gruppo B). Le crisi focali con perdita di coscienza sono state più frequentemente riscontrate all' esordio nel gruppo B. Nel gruppo A l'età media di esordio dell'epilessia è stata più precoce rispetto al disturbo del movimento (3,18 vs 4 anni). Il dato opposto è stato osservato per il gruppo B (4,43 vs 2,49 anni). Il ritardo diagnostico medio è stato maggiore nel gruppo B (7,38 Vs 4,92 anni nel gruppo A).

DISCUSSIONE

Le varianti geniche patogene o le VCN che causano epilessia, disturbi del movimento e disturbi del neurosviluppo possono coinvolgere diverse cascate molecolari. La letteratura fornisce pochi dati epidemiologici sulla distribuzione della diagnosi genetica molecolare di queste condizioni nelle popolazioni pediatriche. L'analisi delle eziologie nella nostra coorte ha suggerito un'alta quota di difetti congeniti del metabolismo nei pazienti che presentano una DEE associata a disturbi del movimento di tipo ipocinetico e nella stessa categoria di pazienti un maggior ritardo diagnostico.

CONCLUSIONI

L' analisi della corte descritta ha evidenziato una maggiore quota di patologie neurodegenerative e un maggiore ritardo diagnostico nei pazienti con disturbi del movimento ipocinetico e un esordio più precoce dell'epilessia rispetto ai disturbi del movimento nei pazienti con disturbi ipercinetici.

LEGENDA: T=tonico; A=atonico ;AA=Assenze atipiche; Br=bradiciinesia, FTBTC= da focale a tonico-clonica bilaterale ; M=miocloco; FIA= focale con disturbi della coscienza; FA= focale con coscienza conservata; C=clonica, D=Distonia, Ata=atassia; S=stereotipie; B=ballismo ; Ch=corea; My=mioclono; R=rigidità; IS= spasmi infantili; T=tremore; TC=tonico-clonico; FS= crisi febbrili