



ENCEFALOPATIE EPILETTICHE E GENETICA



Alessandro Iodice

Unità di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS ASMN Reggio nell'Emilia

*The genetic epileptic
encephalopathies*



Firenze 2016

Ogni individuo presenta alla nascita 17 mutazioni de novo non presenti nei genitori.

Identificazione causa genetica nel **40% dei casi**.

2012: 11 geni

2015: 33 geni

Pannello Amplexa Genetics 97 geni



28 mutazioni non identificate attraverso metodo Sanger

Molecular Genetics & Genomic Medicine

Open Access

ORIGINAL ARTICLE

Pitfalls in genetic testing: the story of missed *SCN1A* mutations

Djémié T et al. 2016

Ipotesi genetiche – Ampio fenotipo clinico

- Severe Febrile seizures (*SCN1A*, *SCN2A*, *PCDH19*, *CHD2*, *HCN1*)
- Suppression Burst (*ARX*, *STXBP1*, *CDKL5*, *KCNQ2*, *GNAO1*)
- Continuous seizure activity (*POLG1*, *KCNT1*, *CDG*)
- ESES e Landau-Kleffner (*GRIN2A*)
- Autismo e Macrocrania (*PTEN*, *PIK3R2*)
- Early epilepsy, diskintetic encephalopathy and small head size (*ARX*, *MECP2*, *FOXG1*, *STXBP1*, *GRIN1*)

KCNQ2 (C. Marini)

Trasmissione AD in eterozigosi (una riduzione del 25% della funzione è in grado di causare (BFNS))

EE

Non familiarità; mutazioni de novo.

Crisi toniche asimmetriche, cloniche focali ed apnea, cianosi e bradicardia prolungata.

Crisi EEG focali migranti oltre a burst suppression. Migliorano con CBZ, PHT.

Le crisi si risolvono entro i 3 anni di vita.

RM encefalo ipoplasia corpo calloso, iperintensità gangli della base e talamo, ipomielinizzazione.

Cognitivo non è detto che vadano male. Livello intellettivo borderline (QIT 80).

BFNS

Gain of function mutation

Storia familiare (trasmissione AD)

Crisi focali in cluster

EEG intercritico nella norma

Crisi dal primo giorno di vita fino a 30 giorni.

TERAPIA: bloccanti sodio

PHT, CBZ

Poi TPM e VPA

Ottime evidenze d'efficacia della **retigabina**: apre canali potassio KCNQ/kv7 (NON ANCORA REGISTRATO PER USO IN ETA' PEDIATRICA) ([Hai-ning HU et al. 2013](#))

SCN1A (R. Guerrini)

SMEI (DS): Mutazioni missenso - Mutazioni troncanti

Delezioni, duplicazioni/amplificazioni nel 12% delle SD ([Guerrini et al Epilepsia 2010](#) [Zamponi et al.](#))

Mutazioni puntiformi causanti frameshift più frequente GEFS plus

Geni modulatori es. SCN9A ([Singh et al., 2009](#))

Esordio DS post-vaccinazioni non significative differente tra SCN1A mutati e non mutati ([Zamponi et al 2013](#))

CRITERI CLINICI ([Hattori 2008](#); [Hirose 2013](#))

Crisi cloniche o tonico-cloniche prolungate nel primo anno di vita.

Descritti 6 pazienti con **displasia corticale e mutazione SCN1A** ([Barba et al. Epilepsia 2014](#))

Alto rischio di SUDEP

Può essere predetta Sd. Dravet dopo identificazione di mutazione nelle fasi precoci?

Studio di Guerrini pz con mutazione SCN1A:

Età della prima crisi prolungata in febbre (prima dei 6 mesi, ovviamente non CFS)

Missense vs Frameshift/rearrangement (Dravet vs Non Dravet)

Esordio crisi **prima dei 6 mesi** (rischio 85%) tra 6 mesi e 12 mesi (50%)

TERAPIA ([Treatment of Dravet Sd, Wirrel EC Can J Neurol Sci 2016;43:S13-S18](#))

NO CBZ o LTG

Usare invece **VPA, BDZ e Stiripentolo**

SCN2A

A missense mutation of the Na⁺ channel α_{II} subunit gene *Na_v1.2* in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction *Sugawara et al. 2001*

GEFS-plus
2001

SCN2A encephalopathy

A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures

Howell et al. 2015

EOEE
2009-2016

48 cases have been found with nonsense mutations in SCN2A and early-onset epileptic encephalopathies (EOES) but only 30 cases were included in recognized epileptic syndromes.

These comprises:

- 15 with electroclinical diagnosis of **Ohtahara syndrome** or early myoclonic epileptic encephalopathy
- 4 cases with **West syndrome** (WS)
- 4 with **Dravet syndrome** (DS)
- 7 new cases with **epilepsy of infancy with migrating focal seizures** (EIMFS)

•Descritti due casi di atassia episodica ed epilessia di vario genere (*Liao 2010, Schwarz 2016*)

Whole genome sequencing identifies SCN2A mutation in monozygotic twins with Ohtahara Syndrome and unique neuropathological findings

Touoma et al. Epilepsia . 2013 May

- Crisi toniche
- RM normale a 8 mesi poi alterazioni di segnale bilaterali pallidi, talami e TE
- seizure-free a 2 anni

SCN2A mutation associated with neonatal epilepsy, late-onset episodic ataxia, myoclonus, and pain.

Liao Y et al. Neurology 2010

D.R. Epilessia farmacoresistente - persistenza di spasmi tonici e spasmi asimmetrici in grappolo

Sequenziamento tramite Target resequencing : mutaz c.788C>T (pAla263Val) del gene SCN2A

SCN8A (R. S. Møller)

Spettro che va da **BEI** con evoluzione verso **discinesia parossistica chinesigenica**
...fino a **EIEE** che evolvono verso un quadro di disabilità intellettiva con lungo periodo libero da crisi

Esordio verso **22 mesi**, *moderato, severo ritardo psicomotorio*

Crisi polimorfe (*generalized tonic-clonic, atypical absence, partial, apneic attack, febrile convulsion, and loss of tone and consciousness*).

[\(Ohba C Epilepsia 2014\)](#) 2/7 esordio neonatale 5/7 esordio tra i 5-7 mesi. (RM encefalo in genere normale)

Più severe se compaiono nel primo anno di vita

Manifestazioni motorie: atassia, coreoatetosi

Ipotonia, ipertonia, distonia (nel 50% dei casi)

Maggior rischio di SUDEP (12% dei casi)

Fenitoina efficace ma solo transitoriamente.

EEG intecritico

può essere normale all'esordio.

Può diventare con anomalie multifocali sulle regioni temporo-occipitali

EEG critico

Crisi focali con deviazione oculare

CDKL5 (N. Bahi Buisson)

Il gene codifica per proteina correlata nella maturazione neuronale e mantenimento stabilità citoscheletro
Genetica X-linked scarsa correlazione genotipo-fenotipo
In tutto descritti **108 femmine e 16 maschi** (mosaicismo)

CLINICA ([Mangatt et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2016](#))

Microcefalia Non regressione

Ridotta fissazione e pursuit Stereotipie delle mani

Esordio crisi due mesi; sursaut

Esordio delle crisi nel 100% prima dei 3 mesi

Spasmi infantili nel 75% dei casi

Epilessia farmacoresistente con crisi toniche e mioclonie

Crisi cloniche; spasmi tonici ed all'interno crisi elettriche, cloniche oppure miocloniche.

La maggior parte delle femmine può sedersi

Altre caratteristiche cliniche

Osteoporosi

Disturbi del sonno e dell'alimentazione

RM encefalo: iperintensità lobi temporali; in alcuni casi atrofia cerebrale e cerebellare progressiva

Opzioni di trattamento

Felbamato 3/3 Vigabatrin 8/25 CLB 4/17 VPA 7/34

PCDH19 (F. Darra- S.F. Berkovic)

Marcata variabilità fenotipica: Missense mutation possibile patogenetico ma non è scontato;
Mutaz. Troncanti sicuramente patogene.

CASI FAMILIARI

Esistono carriers non affette; I maschi sono risparmiati ma possono trasmettere

CASI SPORADICI

MOSAICISMO

Raramente affetti i maschi (**4 casi descritti in letteratura**)

CLINICA (*Depienne et al. PLOs 2009*)

Età d'esordio precoce (classico 6 mesi 3 anni)

Ritardo di sviluppo già presente all'esordio

Cluster di crisi prolungato (2-4 giorni) soprattutto se con sintomi affettivi.

Crisi afebrili e febbrili

Cloniche o tonico-cloniche generalizzate

Affettive

Cluster di crisi è tipico (a diff Dravet ho cluster non status)

Disabilità intellettiva nei 2/3

Spettro autistico

EEG intercritico

Non caratteristiche tipiche

Scariche focali multifocali

EEG critico

Crisi focali

TERAPIA CLUSTER

Metilprednisolone e.v.

Letter to the Editor

**Steroids efficacy in the acute management
of seizure clusters in one case of PCDH19
female epilepsy**



Bertani et al, Seizure 2015

FOXG1 (N. Specchio)

Loc 14q12

FOXG1 altamente espresso nei gangli della base (disturbo del movimento)

Duplicazione : Severe Epilepsy - spasmi epilettici (17/30) Crisi focali (6/30); ACTH efficace

Delezione e mutazione inattivante: Sd. Rett-like, ipotonia, disabilità intellettiva, autismo, microcefalia

Late onset epilepsy crisi focali 4/16 all'EEG

EEG intercritico con anomalie focali bilaterali

CLINICA COMUNE

Disturbo del movimento del tipo ipercinetico (per lo più coreoatetosi) (*Cellini E et al. Dev Med Child Neurol 2016*)

Disturbo del sonno

Irritabilità

MRI: pattern di girazione semplificato, pachigiria, anomalie CC di vario genere

mouth–tongue area was a prominent feature associated with hand-mouthing and sialorrhoea.

Abnormal movements disappeared during sleep!

Deletions or mutation exhibited a complex and more severe movement disorder initially noticed within first year of life and featuring hyperkinetic, **dystonic, choreic, and athetoid** movements, mainly involving the **orobuccal area and extremities**, with upper limb predominance (5/8). **Pimozide improvement 2/6; tetrabenazine improvement 1/6.**

Segnalato disturbo del sonno

PRLS Severity Scale

- *Movimenti in sonno soprattutto agli arti inferiori*
- *Risvegli notturni frequenti*
- *Ridotto numero di ore di sonno*
- *Discomfort?*
- *Di giorno più sonnolenta*



Sideremia ↓ **39 ug/dL** v.n. 50-150
ferritina ↓ **6 ng/mL**
trasferrina ↑ **406 mg/dL** v.n. 200-380

RLS in children

DEFINITE RLS

The child meets all four of the following adult criteria:

1. *There is an urge to move the legs.*
2. *The urge to move begins or worsens with sitting or lying down.*
3. *The urge to move is partially or totally relieved by movement.*
4. *The urge to move is worse in the evening or night than during the day, or occurs exclusively in the evening or nighttime hours.*

AND

The child describes leg discomfort using his or her own words. Examples of age appropriate descriptors: oowies, tickle, tingle, static, bugs, spiders, ants, boo-boos, want to run, a lot of energy in my legs.

OR

The child meets criteria 1-4 above

AND

Two of the three following supportive criteria:

1. *There is a clinical sleep disturbance for age.*
2. *A biological parent or sibling has definite RLS.*
3. *A sleep study has documented a periodic limb movement index of 5 or more per hour of sleep.*

PROBABLE RLS

The child meets these adult criteria:

1. *There is an urge to move the legs.*
2. *The urge to move begins or worsens with sitting or lying down.*
3. *The urge to move is partially or totally relieved by movement.*

AND

The child has a biological parent or sibling with definite RLS.

OR

The child shows signs of lower-extremity discomfort when sitting or lying down, with motor movement of the affected limbs. The discomfort has characteristics of adult criteria

2, 3, and 4: worsening with rest and inactivity, relief with movement, and worsening during evening and nighttime hours.

AND

The child has a biological parent or sibling with definite RLS.

Allen et al 2003; Picchietti et al. 2007

Duplicazione MECP2 (M.P. Canevini)

Circa 200 pazienti maschi e 22 carrier (epilessia, disabilità intellettiva) in genere donne asintomatiche
Dupl Xq28 from 209 kb to 6.36 Mb

CLINICA

Ipotonia neonatale

Atassia progressiva

Infezioni polmonari frequenti

Disturbi gastrointestinali

Crisi farmacoresistenti con esordio tardivo dall'infanzia all'adolescenza : assenze atipiche, **crisi con caduta** (head drop) e crisi miotoniche, crisi riflesse. Crisi in sonno sono rare (*Spindles and K-Complex anomali per ampiezza ed organizzazione*). Casi in cui è descritto assenza di crisi.

-52% incidence of epilepsy in 110 subject ([Ramocki et al. 2010](#)).

-6/8 epilessia [Vignoli et al 2012](#). (in funzione dell'età di follow-up? altri geni coinvolti?).

Assenza di linguaggio

Non tutti riescono a camminare

Scoliosi nel 50% dei casi

Migliore terapia associazione **VPA e LTG**



midface hypoplasia, depressed nasal bridge, and large ears

[Vignoli et al. Epilepsia 2012](#)

SYNGAP1 (C. Depienne)

17 pazienti (*Mignot et al. J Med Genet 2016*)

Assenze atipiche (9/16)

Eyelid Mioclonia 3/16

Mioclonic seizures (7/16)

Disturbo del comportamento

Esordio con ritardo psicomotorio 17/17

Ritardo del linguaggio 17/17

Disabilità intellettiva in tutti da severa a moderata a lieve

Disturbo autistico

Disturbi del sonno (parasonnie dell'arousal es. incubi notturni)

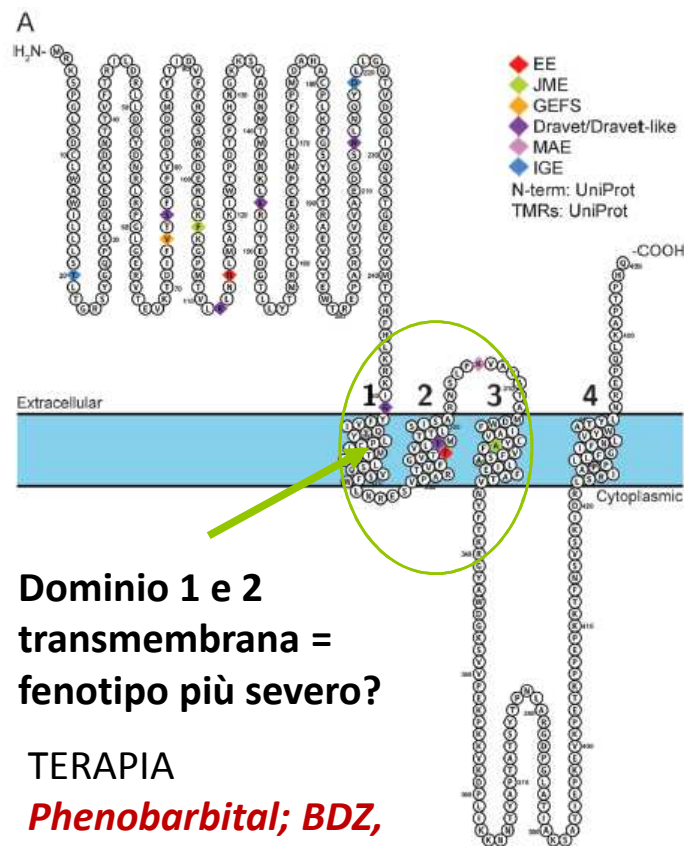
IMPACCIO MOTORIO

Sensibilità alla febbre (4/16)

Farmacoresistenti 9/16

GABRA1 (C. Marini)

34 pazienti o mutaz. famigliari (Johannesen K et al Neurology 2016 Kodera 2016)

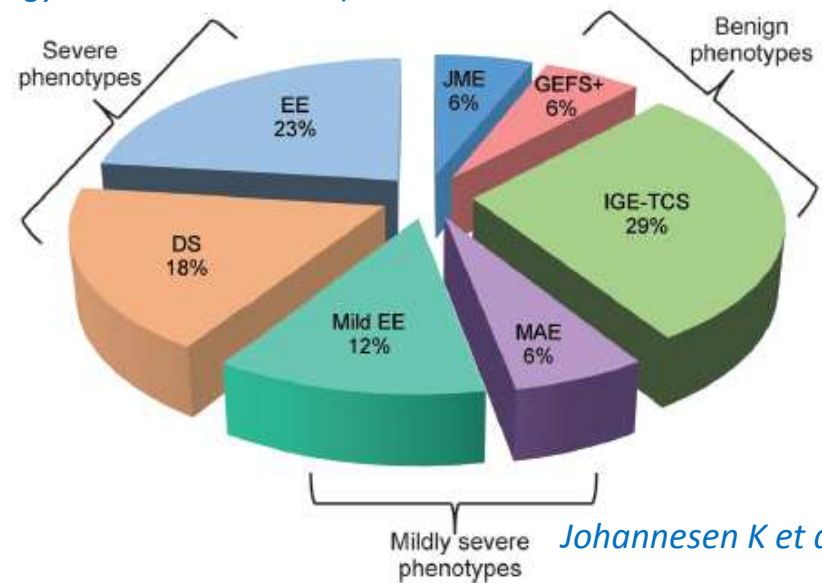


Dominio 1 e 2
transmembrana =
fenotipo più severo?

TERAPIA

Phenobarbital; BDZ,

Vigabatrin?



Johannesen K et al 2016

ENCEFALOPATIE EPILETTICHE MITOCONDRIALI (R. Nabbout)

(Koopman et al. 2016) (Rahman 2015)

•Epilessie a prevalente interessamento posteriore (Sistema visivo?)

In alcuni casi SE soppressi con l'induzione di sonno
(deficit PDH) *Dalla Bernardina et al. 2013*

diverse EEG abnormalities were described, all with v
occipital predominance and some resembling the findings F
in our patients. Interestingly, some of the abnormalities ii
were suppressed by eye opening, a phenomenon we p
observed in Patient 5 after recovery from SE. In one c

Wolf et al. Epilepsia 2009

•Deficit complesso I in 40 sogg. (sia da mutazioni mtDNA che nDNA)

Anomalie del TE e dei gangli della base presenti nel 100% dei casi

•Encefalopatia epilettica su base genetica: può esserci un deficit complessi catena respiratoria secondario

(Es. STBXP1 - deficit complesso I e IV)

Occipital lobe predilection

The occipital predilection remains a mystery. Whether striate cortical neurochemistry differs from other regions or the occipital lobes are more vulnerable remains to be established. In the waking state, the occipital cortex is among the most active sites in the brain due to the constant requirement for visual input, making it potentially vulnerable to injury by energy deficiency. Why this does not hold true for all mitochondrial diseases, however, is unclear, although in primary mitochondrial syndromes, heteroplasmia may also play a role.

Engelsen et al. Brain 2008

***SPTAN1* (M. Kato)**

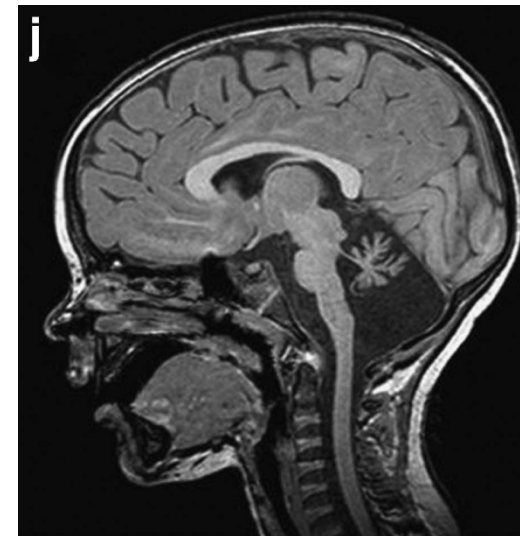
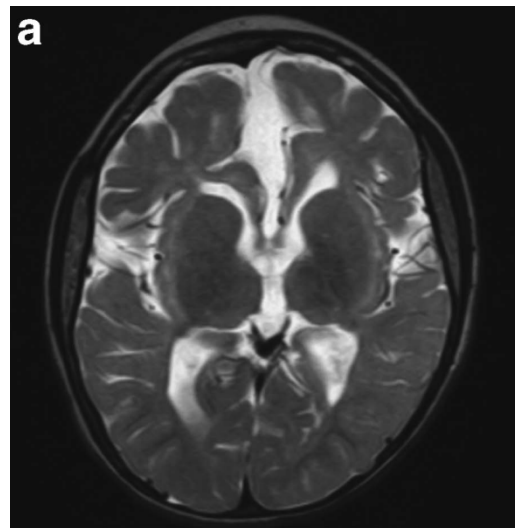
8 casi descritti 6 con mutazione in-frame e 2 microdelezioni

Inframe mutazione: atrofia corticale (meglio definirla atrofia cerebrale e del tronco encefalo), ipomielinizzazione CC sottile

Sd West

Crisi toniche

MRI ipomielinizzazione diffusa, CC sottile, atrofia corticale in tutti, atrofia cerebellare in 2/4



VARIE

GRIN2A e CSWS

52 casi descritti (*Carvill 2013 Lesca 2013 Lemke 2013 McTague et al. Lancet Neurol. 2016*)

Spettro clinico da epilessie focali benigne alle Landau-Kleffner- ESES

Caratteristiche “distintive” (quasi costanti) disartria e/o disprassia

Mutazione missenso GRIN2A iperattiva i recettori NMDA

KCNA2

6 casi descritti (2 Dravet e 4 EE)

EEG mostra nei più grandi CSWS



KCNT1 (*Chiao Xin Lim J Med Genet 2016;53: 217-225*)

48 pazienti in letteratura.

(MMFSI) Migrating Epilepsy

Altri fenotipi ADFLE e crisi frontali notturne

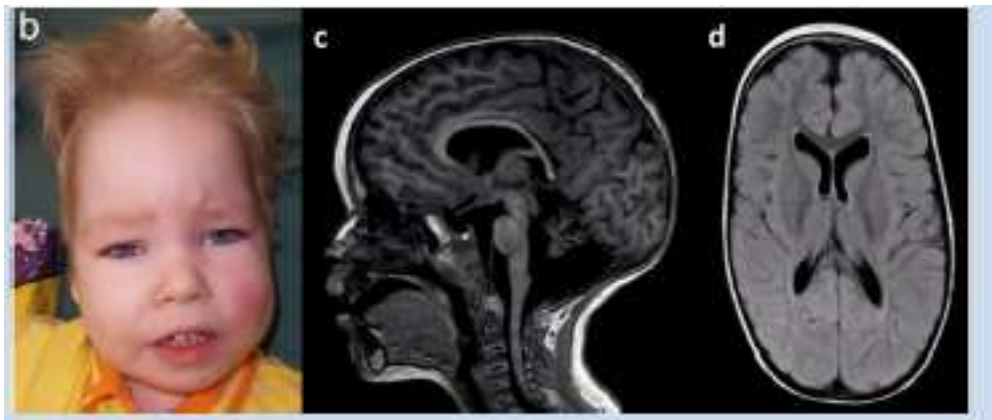
CACNA1A

CLINICAL REPORT

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics PART A

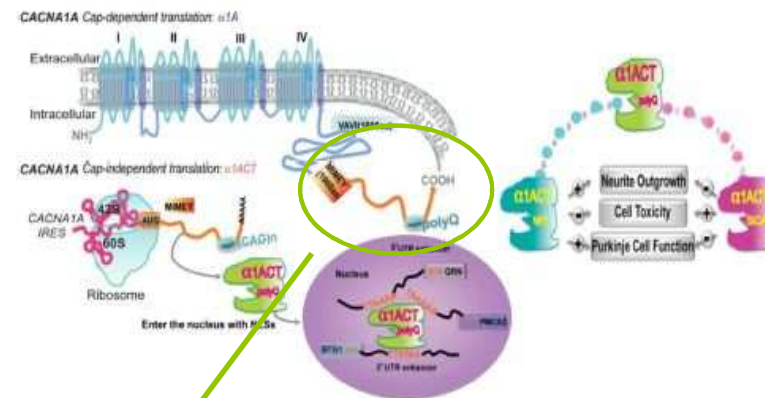
Biallelic *CACNA1A* Mutations Cause Early Onset Epileptic Encephalopathy with Progressive Cerebral, Cerebellar, and Optic Nerve Atrophy

Karit Reinson,^{1,2} Eve Õiglane-Shlik,^{2,3} Inga Talvik,^{2,3} Ulvi Vaher,³ Anne Õunapuu,⁴ Margus Ennok,^{4,5} Rita Teek,^{1,2} Sander Pajusalu,^{1,6} Ülle Murumets,¹ Tiiu Tomberg,⁷ Sanna Puusepp,¹ Andres Piirsoo,⁶ Tiia Reimand,^{1,2,6} and Katrin Õunap^{1,2*}



? *D.C. Spasmi infantili*

variante genetica in eterozigosi sul gene *CACNA1A* (c6651_6659delCCACCACCA, p.His2218_His2220del) di incerto significato clinico.



***CACNA1A* C-Terminal Polypeptide** : *CACNA1A* gene encodes a transcription factor that mediates cerebellar development
Du X et al. Cell. 2013

POSSIBILI SCENARI DI PRATICA CLINICA

- Mutazione su gene noto e quadro clinico compatibile
- Mutazione su gene noto e fenotipo differente
- Mutazione combinata ad altra patologia genetica
- Mutazione che anticipa fenotipo clinico
- Mutazione in gene "non noto"

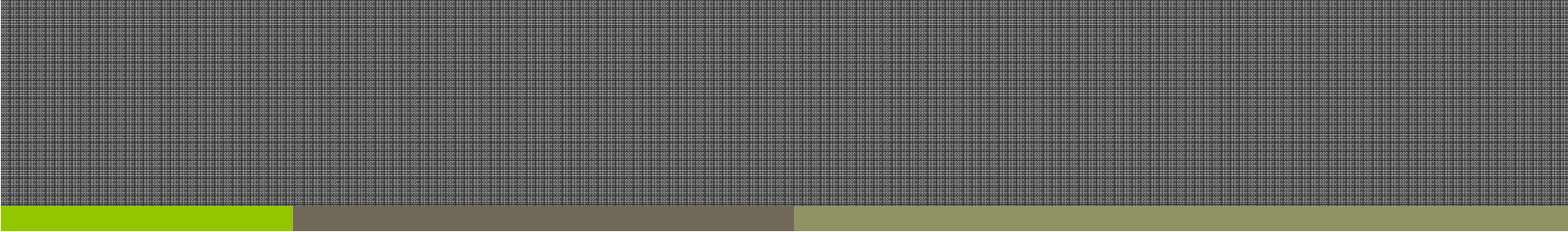
SCN1A

GENE MODULATORE

MUTAZIONE CAUSATIVA

POLIMORFISMO

QUALE OBIETTIVO?



Gene panels should be coupled to an exon-level microarray (i.e. Trump et al. 2016), to MLPA (at least for available genes) or to bioinformatic algorithms to detect structural rearrangements (Kodera et al. 2013)

Mi scuso per la lunghezza della mia lettera, ma non ho avuto

*~~modo~~
tempo di scriverne una più breve*

B. Pascal