Epilessia e Disturbi del movimento su base genetica_Parte II

Dott.ssa Carlotta Spagnoli

genes

MDPI

Review

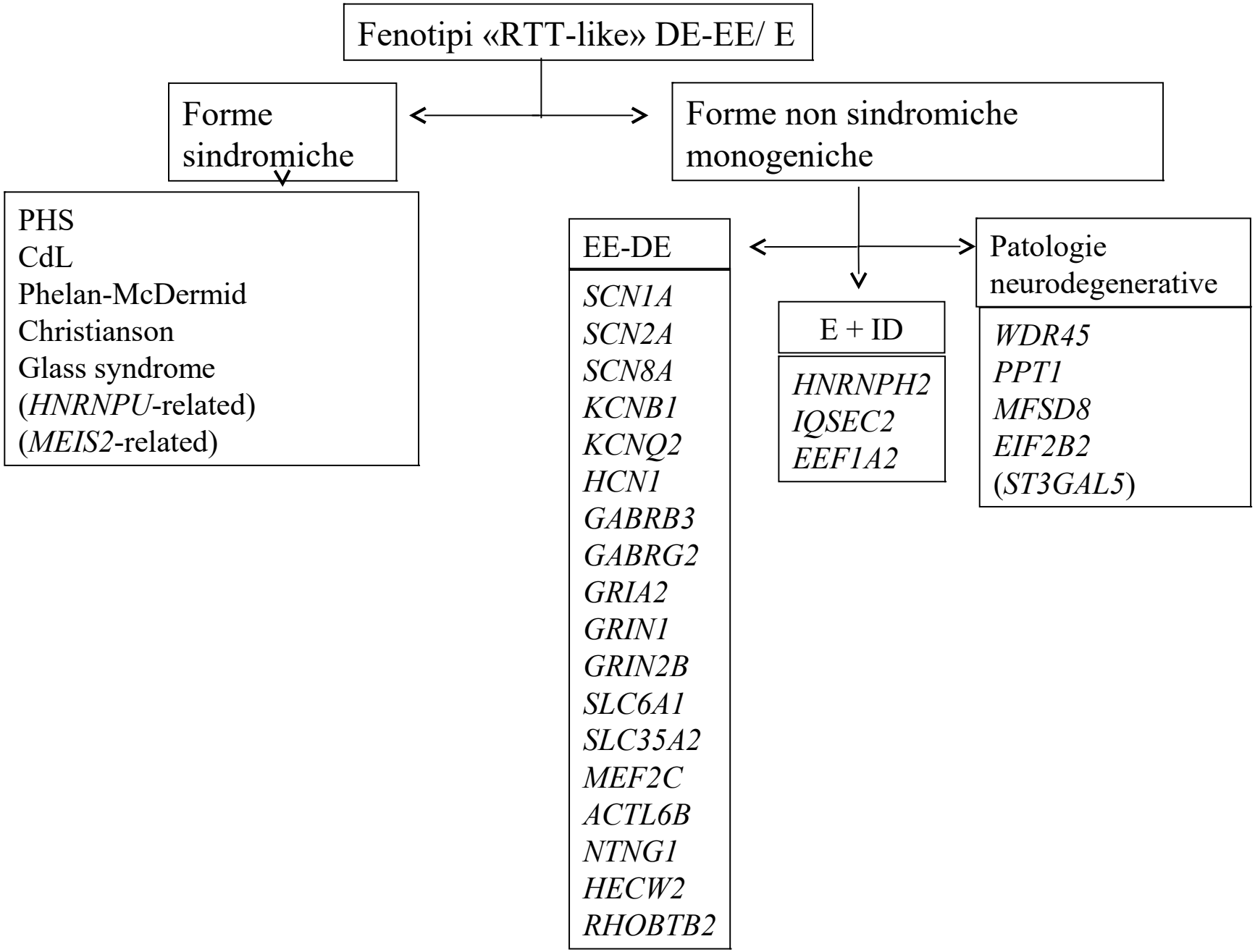
Rett Syndrome Spectrum in Monogenic Developmental-Epileptic Encephalopathies and Epilepsies: A Review

Carlotta Spagnoli [1,*], Carlo Fusco [1] and Francesco Pisani [2]

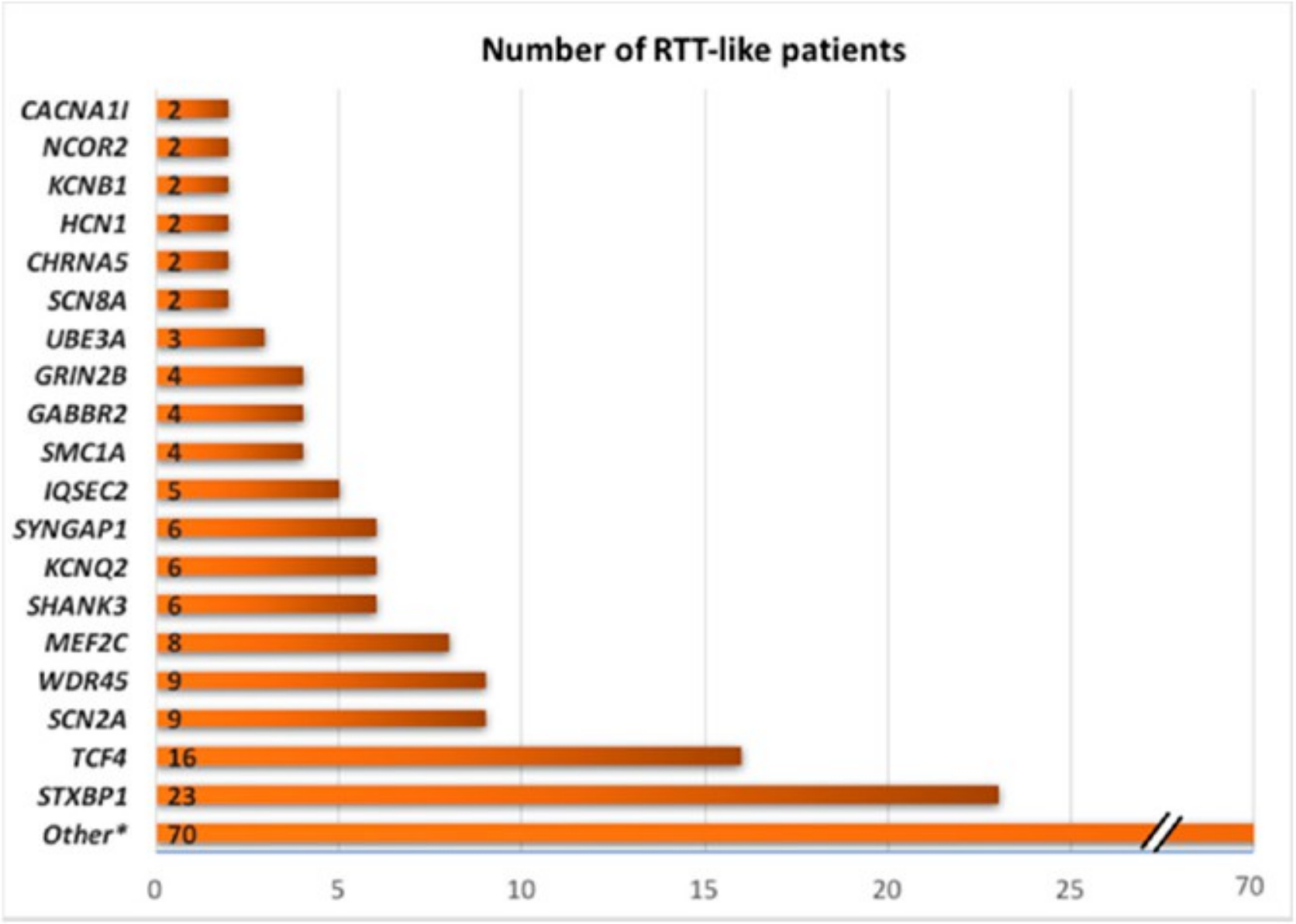
Table 1. Neul's criteria for typical and atypical Rett syndrome.

Required for Typical RTT	Required for Atypical (Variant) RTT	Main Criteria	Exclusion Criteria for Typical RTT	Supportive Criteria for Atypical RTT
• A period of regression followed by recovery or stabilization • All main criteria and all exclusion criteria • Supportive criteria: not required, although often present	• A period of regression followed by recovery or stabilization • ≥2 out 4 main criteria • 5 out of 11 supportive criteria	• Partial/complete loss of acquired purposeful hand skills • Partial or complete loss of acquired spoken language • Gait abnormalities: impaired (dyspraxic) or absent • Stereotypic hand movements (hand wringing, squeezing, clapping, tapping, mouthing and washing/rubbing)	• Brain injury secondary to trauma, neurometabolic diseases, or severe infection causing neurological problems • Grossly abnormal psychomotor development in the first 6 months of life	• Breathing disturbances when awake • Bruxism when awake • Impaired sleep pattern • Abnormal muscle tone • Peripheral vasomotor disturbances • Scoliosis/kyphosis • Growth retardation • Small cold hand and feet

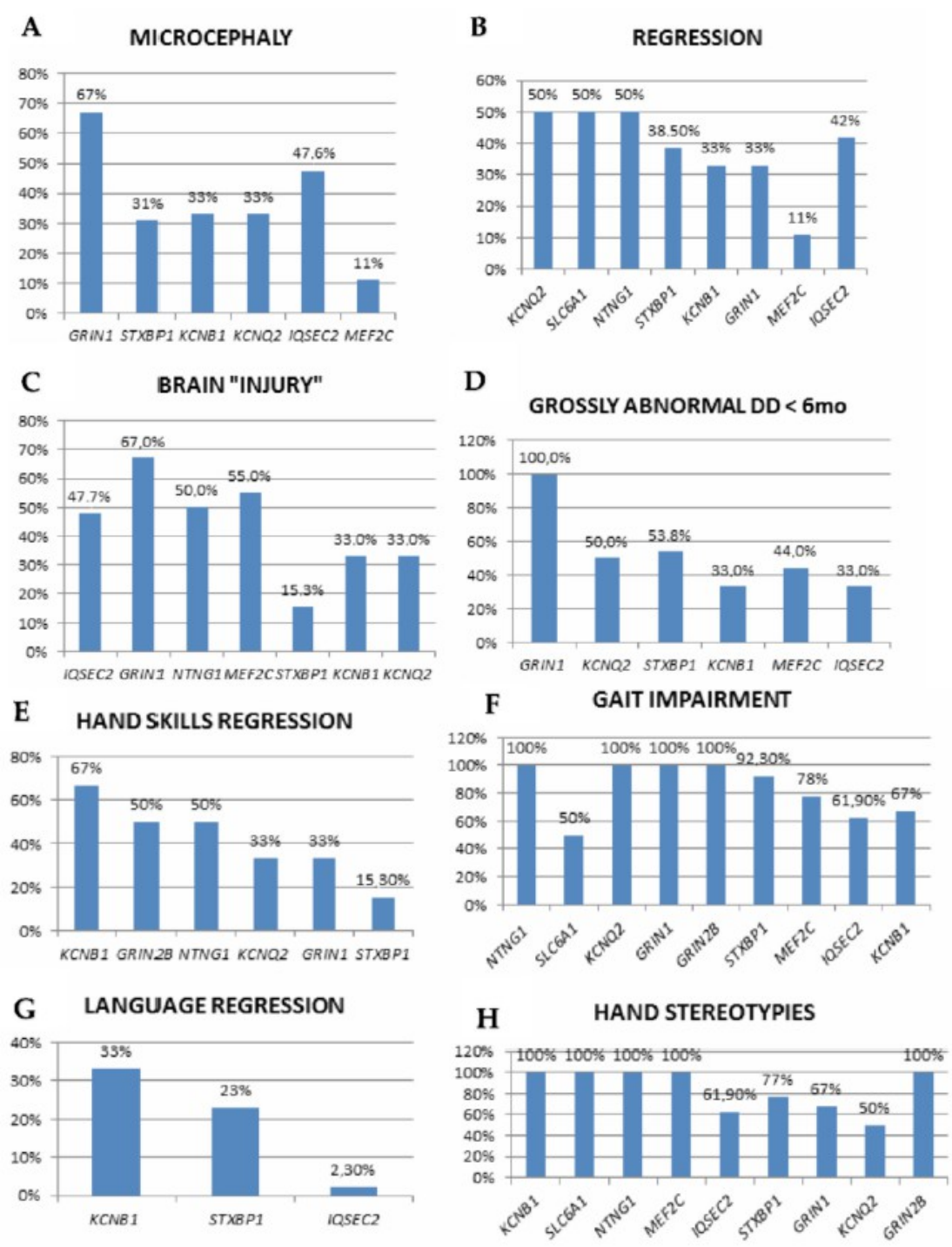
Typical RTT	*CDKL5*-Related Disorder	*FOXG1* Syndrome
Clinical Stages	**Electroclinical Stages**	**Epilepsy Features**
Early onset phase (6–12 months): loss of acquired motor and language skills and purposeful hand movements Rapid destructive phase (1–3 y): autistic features, intellectual disability, hand stereotypies, abnormal gait/motor dysfunction, onset of abnormal respiratory patterns Stabilization phase (2–10 y): improvements in behavior, eye contact and hand function Late motor deterioration (>10 y): spasticity, dystonia, and scoliosis, loss of independent walking in ambulant patients EPILEPSY FEATURES Mean onset: 4.7 y Frequent FS, No specific seizure semiology	Stage I (Early epilepsy): IS; Tonic-vibratory seizure, followed by a clonic phase with series of spasms, gradually evolving into repetitive distal myoclonic jerks, lasting 2–4 min Onset: neonatal-4th month (median: 4 weeks) Stage II (EE): 6 months–3 years (median: 11 months) IS intermixed with brief tonic seizures profound DD, no language or motor development, massive hypotonia Stage III (Late multifocal and myoclonic epilepsy): ages: 2.5–11 y (median 7 y) drug-resistant epilepsy with tonic seizures and spasms, myoclonic jerks or atypical absences Or epilepsy remission Ages: 2.5–19 y (median 5 y)	Deletions and intragenic variants: epilepsy onset within the second year of life (mean: 22 months in [7]) various epilepsy types (focal impaired awareness, myoclonic, and bilateral tonic) rate of drug resistance is high Duplications: IS (mean age at onset: 7.4 months). Frequent focal seizures (onset: 5 months–6 years), often in association with spasms [8]. in a minority: later recurrence of tonic or myoclonic seizures
EEG	EEG	EEG:
Stage 1: N/posterior rhythms slowing Stage 2: rolandic IED (drowsiness, sleep). sleep architecture abnormalities (poor/absent spindles) Stage 3: abnormal background (posterior slowing, absent sleep figures); bilaterally synchronous bursts of pseudo-periodic delta and generalized rhythmic spikes in sleep Stage 4: abnormal, slow background (wakefulness and sleep), central and/or vertex theta (4–6 Hz), IED (multifocal spikes or sharp waves during wakefulness and generalized slow spike-wave complexes during sleep)	Stage I: Interictal: N/slow. Ictal: bilateral and synchronous flattening, followed by repetitive sharp waves and spikes Stage II: Typical/modified hypsarrhythmia, very slow, intermixed with focal spikes and polyspikes (F, C, O) Stage III: High-amplitude delta with pseudo-periodic bursts of high-amplitude S, PS, SW predominating over the C, T, T-O region	Deletions and intragenic variants: slow background, multifocal S and sharp waves, less frequently diffuse theta excess Duplications: hypsarrhythmia/modified hypsarrhythmia (onset) multifocal S-slowW, bursts of generalized S-slowW, or focal slowing intermixed with high-amplitude irregular S-slowW (follow-up)


Fenotipi «RTT-like» DE-EE/ E
Forme sindromiche
Forme non sindromiche monogeniche
PHS
CdL
Phelan-McDermid
Christianson
Glass syndrome
(*HNRNPU*-related)
(*MEIS2*-related)
EE-DE
SCN1A
SCN2A
SCN8A
KCNB1
KCNQ2
HCN1
GABRB3
GABRG2
GRIA2
GRIN1
GRIN2B
SLC6A1
SLC35A2
MEF2C
ACTL6B
NTNG1
HECW2
RHOBTB2
E + ID
HNRNPH2
IQSEC2
EEF1A2
Patologie neurodegenerative
WDR45
PPT1
MFSD8
EIF2B2
(*ST3GAL5*)

QUADRI RETT-LIKE NELLE ENCEFALOPATIE EPILETTICHE E DI SVILUPPO



Vidal et al., 2019



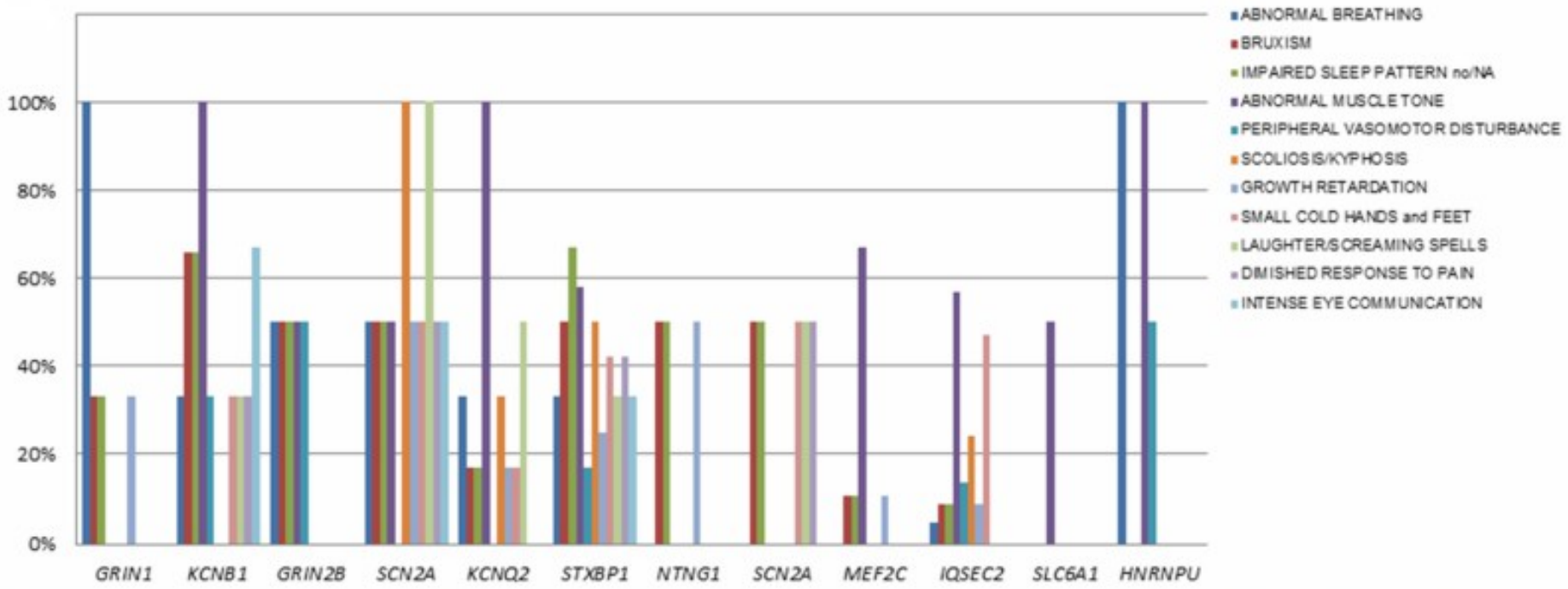
Regressione: incostante/variabile per età d'esordio o verosimile meccanismo sottostante, spesso assente.

Analogamente la regressione di linguaggio o delle prassie manuali è molto variabile.

La perdita completa della DA è rara, i pattern di cammino più frequenti sono:
Atassico/a base allargata,
Disprassico,
Atassico-disprassico.

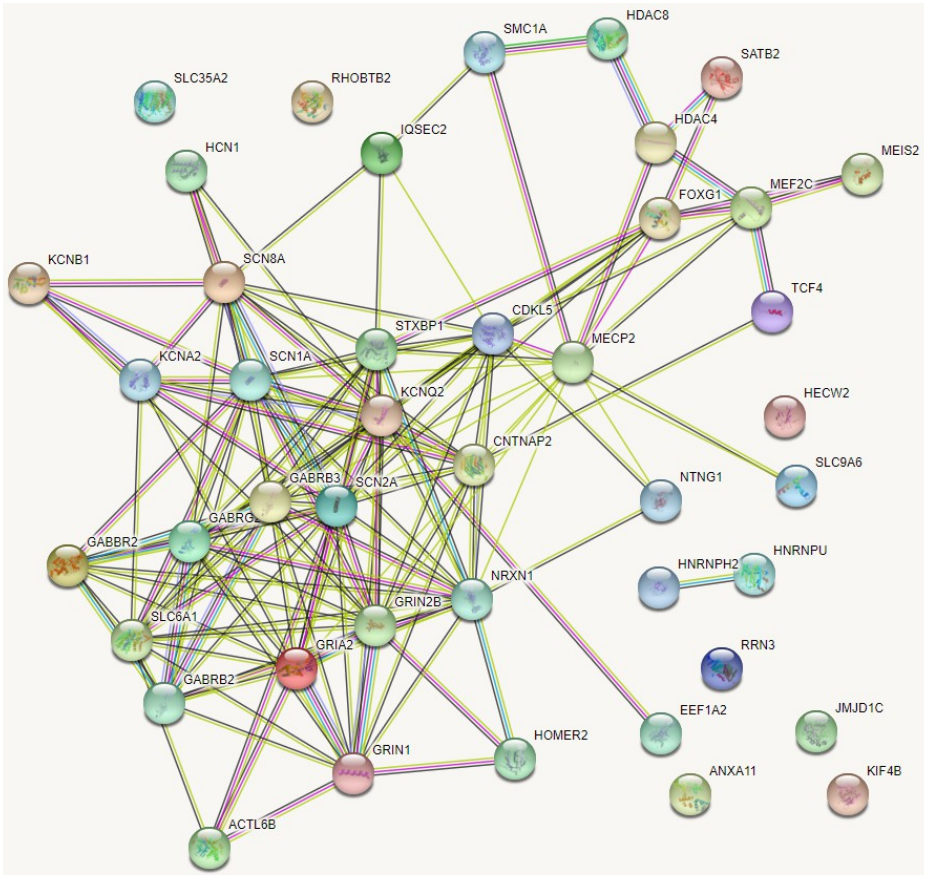
Le stereotipie sono un elemento molto più frequente.
Sia “RTT-specifiche” che aspecifiche.

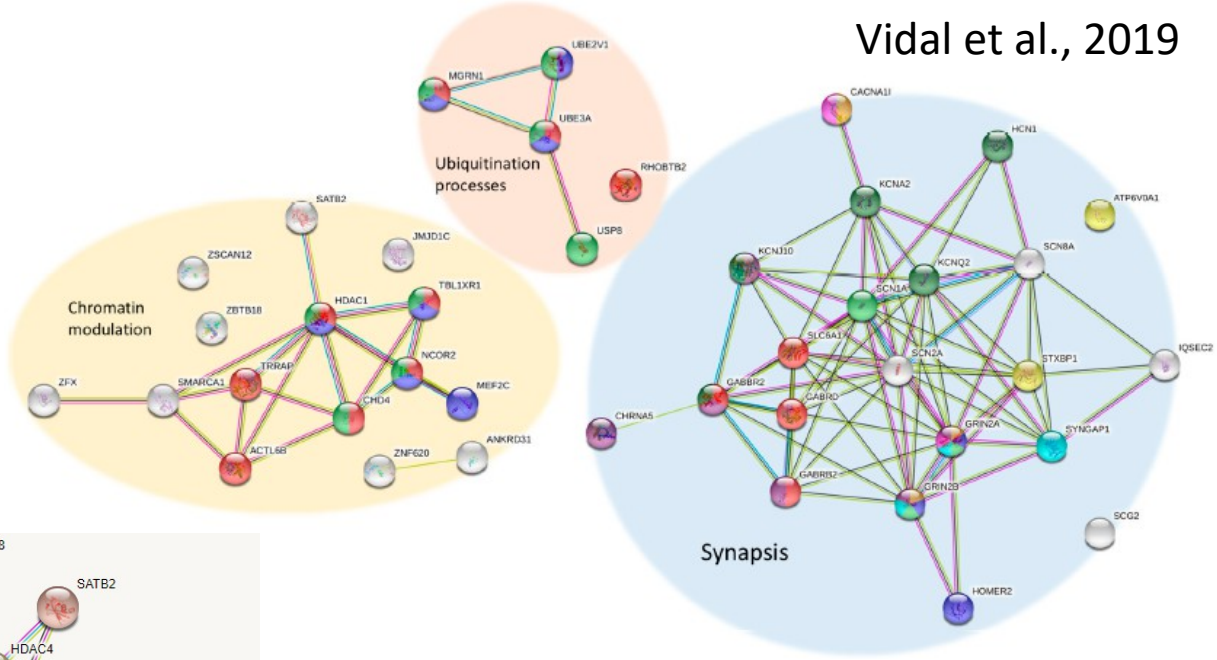
NEUL'S SUPPORTIVE CRITERIA

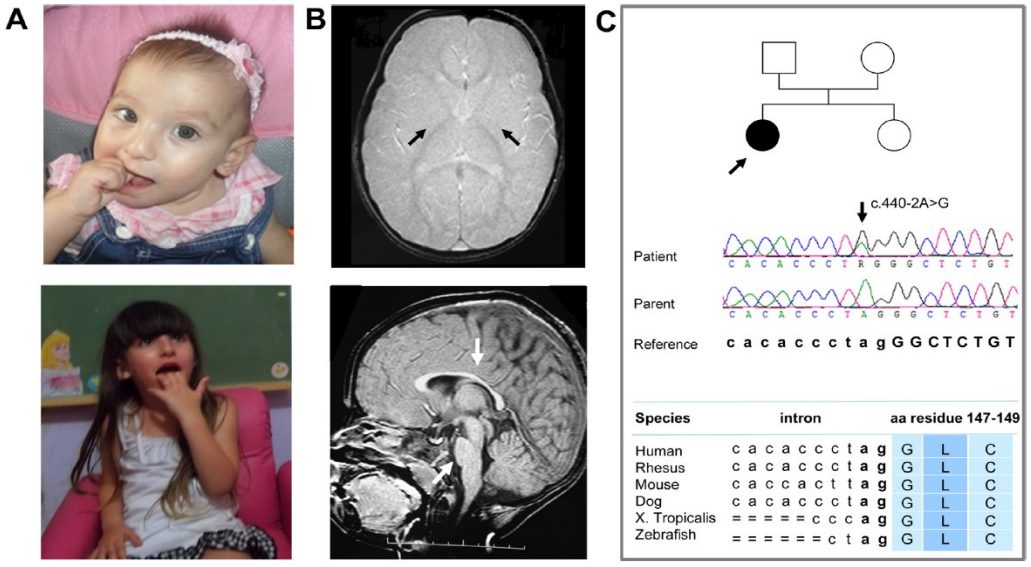


	GRIN1	KCNB1	GRIN2B	SCN2A	KCNQ2	STXBP1	NTNG1	SCN2A	MEF2C	IQSEC2	SLC6A1	HNRNPU	
total	3	3	2	2	6	12	2	2	9	21	2	2	
ABNORMAL BREATHING	3	2	1	1	2	4	0	0	0	1	0	2	
BRUXISM	1	2	1	1	1	6	1		1	2	0	0	
IMPAIRED SLEEP PATTERN	1	2	1	1	1	8	1	1	0	2	0	0	
ABNORMAL MUSCLE TONE	0	3	1	1	6	7	0	0	6	12	1	2	
PERIPHERAL VASOMOTOR DISTURBANCE	0	1	1	0	0	2	0	0	0	3	0	1	
SCOLIOSIS/KYPHOSIS	0	0	0	2	2	6	0	0	0	5	0	0	
GROWTH RETARDATION	1	0	0	1	1	3	1	0	1	2	0	0	
SMALL COLD HANDS and FEET	0	1	0	1	1	5	0	1	0	1	0	0	
LAUGHTER/ SCREAMING SPELLS	3	1	0	1	1	4	0		0	0	0	0	
DIMISHED RESPONSE TO PAIN	0	1	0	1	0	5	0	1	0	0	0	0	
INTENSE EYE COMMUNICATION	0	2	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0	

Vidal et al., 2019







doi:10.1093/brain/awt095 Brain 2013: 136; 1708–1717 | 1708

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation

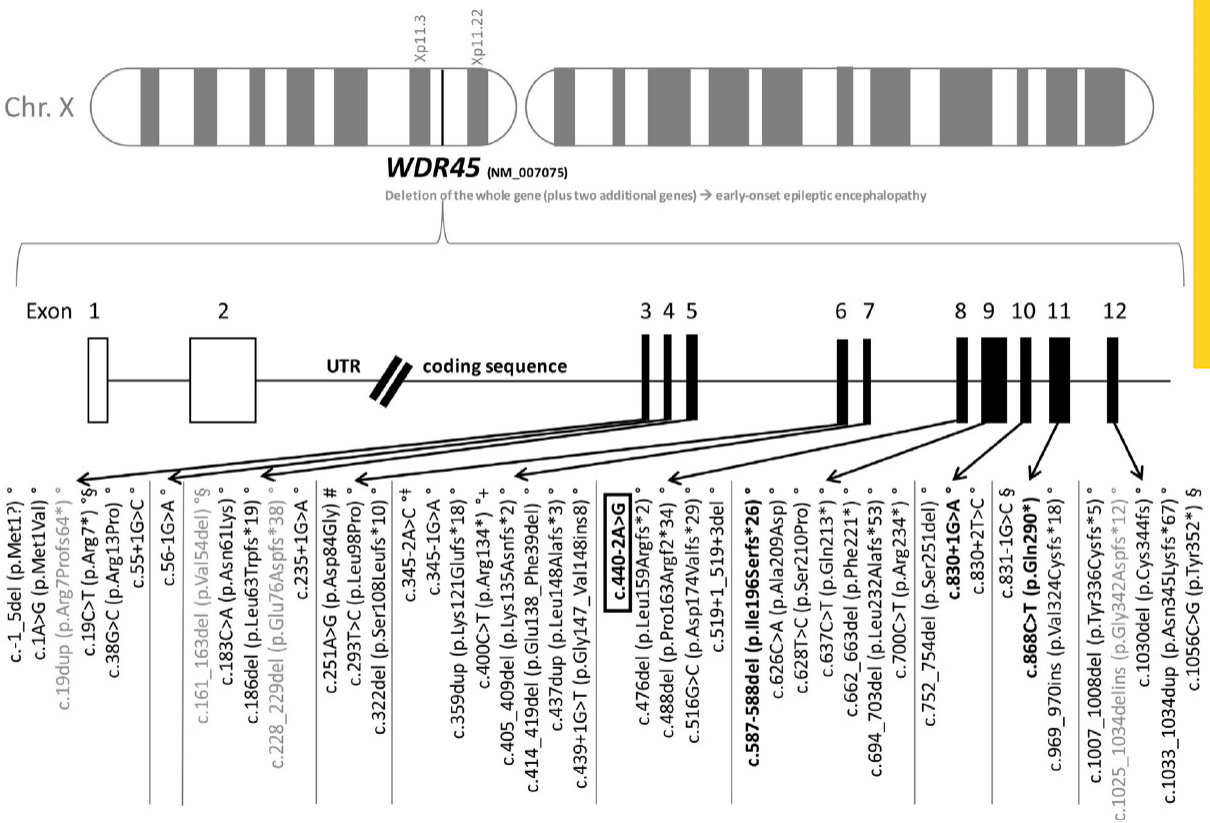
Susan J. Hayflick,[1,2,3] Michael C. Kruer,[4] Allison Gregory,[1] Tobias B. Haack,[5,6] Manju A. Kurian,[7,8] Henry H. Houlden,[9] James Anderson,[10] Nathalie Boddaert,[11] Lynn Sanford,[1] Sami I. Harik,[12] Vasuki H. Dandu,[12] Nardo Nardocci,[13] Giovanna Zorzi,[13] Todd Dunaway,[14] Mark Tarnopolsky,[15] Steven Skinner,[16] Kenton R. Holden,[16] Steven Frucht,[17] Era Hanspal,[18] Connie Schrander-Stumpel,[19] Cyril Mignot,[20] Delphine Héron,[20] Dawn E. Saunders,[21] Margaret Kaminska,[22] Jean-Pierre Lin,[22] Karine Lascelles,[22] Stephan M. Cuno,[5,6] Esther Meyer,[7] Barbara Garavaglia,[23] Kailash Bhatia,[24] Rajith de Silva,[25] Sarah Crisp,[25] Peter Lunt,[26] Martyn Carey,[27] John Hardy,[9] Thomas Meitinger,[5,6] Holger Prokisch[5,6] and Penelope Hogarth[1,3]

Ritardo globale, stereotipie delle mani, epilessia/encefalopatia epilettica, disturbo del sonno, alterazioni del tono muscolare/spasticità possono fare sospettare sd. di RTT in età pediatrica.

Fino al 20-30% delle casistiche in letteratura classificate inizialmente come RTT-like.

Fase neurodegenerativa in età giovane adulta (distonia progressiva, parkinsonismo e demenza).

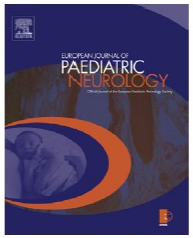
RMN encefalo: accumulo di ferro nella substantia nigra con un alone di iperintensità in T1.



EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 19 (2015) 78–86

ELSEVIER

Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Case study

Rett-like onset in late-infantile neuronal ceroid lipofuscinosis (CLN7) caused by compound heterozygous mutation in the MFSD8 gene and review of the literature data on clinical onset signs

Dana Craiu [a,b,*], *Octavia Dragostin* [b,1], *Alice Dica* [c,1], *Dorota Hoffman-Zacharska* [d,2], *Monika Gos* [d,2], *Alexandra Eugenia Bastian* [e,f,3], *Mihaela Gherghiceanu* [g,4], *Arndt Rolfs* [h,i], *Nahid Nahavandi* [i], *Mihai Craiu* [j,k,5], *Catrinel Iliescu* [a,b,6]

Kozina *et al. BMC Medical Genetics* (2018) 19:151
https://doi.org/10.1186/s12881-018-0669-7

BMC Medical Genetics

CASE REPORT Open Access

A novel *MFSD8* mutation in a Russian patient with neuronal ceroid lipofuscinosis type 7: a case report

Anastasiya Aleksandrovna Kozina[1,2], Elena Grigorievna Okuneva[2], Natalia Vladimirovna Baryshnikova[2,3], Anna Yurievna Krasnenko[2,3], Kirill Yurievich Tsukanov[2], Olesya Igorevna Klimchuk[2], Olga Borisovna Kondakova[4], Anna Nikolaevna Larionova[4], Tatyana Timofeevna Batysheva[4], Ekaterina Ivanovna Surkova[2*], Peter Alekseevich Shatalov[2,5] and Valery Vladimirovich Ilinsky[1,2,3,6]

Generalmente presentazione clinica piuttosto omogenea.
Esordio: 2-11AA (media: 5AA).
Forma tardo-infantile: declino cognitivo e motorio, crisi epilettiche, perdita del visus, atassia.

Due casi descritti con aspetti RTT-like:
- SPM nella norma fino a 12 mesi e 2AA e ½ rispettivamente,
- poi regressione (in un caso con stabilizzazione successiva – transitoria- nell'altro con recupero parziale del linguaggio).
- Entrambi presentavano criteri maggiori per sindrome di RTT.
- Entrambi stereotipie delle mani sulla linea mediana (a 18 mesi e 3 AA e ½).
- Criteri di supporto: alterazione del tono muscolare (in entrambi) e alterazione del pattern respiratorio (1 pz).

Successivamente: evoluzione chiaramente neurodegenerativa.

RMN encefalo: atrofia e alterazioni della SB a 5 AA.

Altre segnalazioni di quadri "RTT-like" all'esordio:
- *PPT1* (CLN1)
- *EIF2B* ("Leucoencephalopathy with vanishing white matter")

QUADRI RETT-LIKE NELLE ENCEFALOPATIE EPILETTICHE E DI SVILUPPO

Patologie diverse con patogenesi diverse possono condurre a fenotipi parzialmente sovrapponibili.

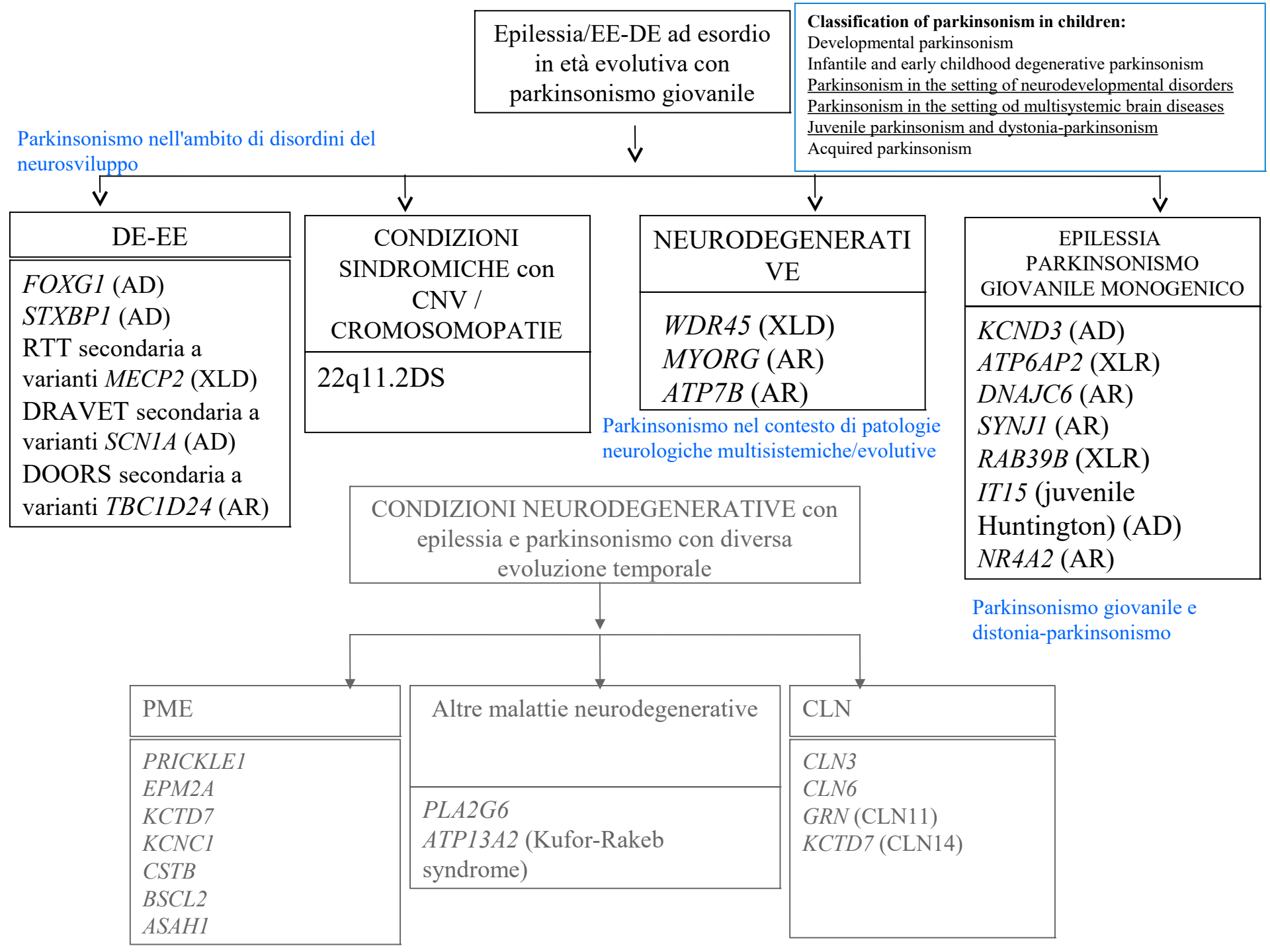
La regressione di sviluppo può essere correlata alla Dx genetica o all'EE e avvenire in fasce di età variabili.

Più frequente la disprassia o aprassia rispetto alla perdita dei movimenti finalizzati delle mani.

Più frequente l'averbalità dalla nascita piuttosto che la regressione del linguaggio
Le stereotipie alle mani (“RTT-correlate”) sono spesso accompagnate da altre stereotipie motorie, più variabili e meno specifiche (correlate al ritardo o all'ASD).

La frequenza dei criteri di supporto è altamente variabile e solo le alterazioni di tono muscolare e il disturbo della marcia sono comuni a un alto numero di casi.

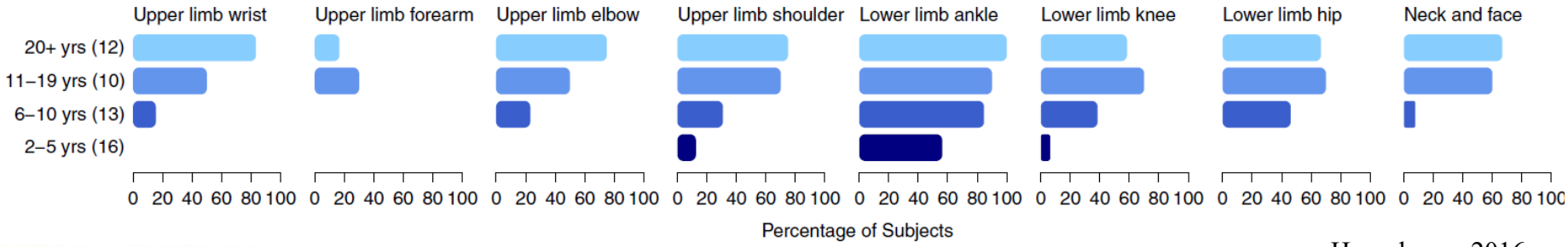
Una dettagliata caratterizzazione fenotipica e dei dati molecolari può suggerire una distinzione fra vero spettro RTT e mimi della RTT.


Epilessia/EE-DE ad esordio in età evolutiva con parkinsonismo giovanile
Classification of parkinsonism in children:
Developmental parkinsonism
Infantile and early childhood degenerative parkinsonism
Parkinsonism in the setting of neurodevelopmental disorders
Parkinsonism in the setting od multisystemic brain diseases
Juvenile parkinsonism and dystonia-parkinsonism
Acquired parkinsonism
Parkinsonismo nell'ambito di disordini del neurosviluppo
DE-EE
FOXG1 (AD)
STXBP1 (AD)
RTT secondaria a varianti MECP2 (XLD)
DRAVET secondaria a varianti SCN1A (AD)
DOORS secondaria a varianti TBC1D24 (AR)
CONDIZIONI SINDROMICHE con CNV / CROMOSOMOPATIE
22q11.2DS
NEURODEGENERATIVE
WDR45 (XLD)
MYORG (AR)
ATP7B (AR)
Parkinsonismo nel contesto di patologie neurologiche multisistemiche/evolutive
EPILESSIA PARKINSONISMO GIOVANILE MONOGENICO
KCND3 (AD)
ATP6AP2 (XLR)
DNAJC6 (AR)
SYNJ1 (AR)
RAB39B (XLR)
IT15 (juvenile Huntington) (AD)
NR4A2 (AR)
Parkinsonismo giovanile e distonia-parkinsonismo
CONDIZIONI NEURODEGENERATIVE con epilessia e parkinsonismo con diversa evoluzione temporale
PME
PRICKLE1
EPM2A
KCTD7
KCNC1
CSTB
BSCL2
ASAH1
Altre malattie neurodegenerative
PLA2G6
ATP13A2 (Kufor-Rakeb syndrome)
CLN
CLN3
CLN6
GRN (CLN11)
KCTD7 (CLN14)

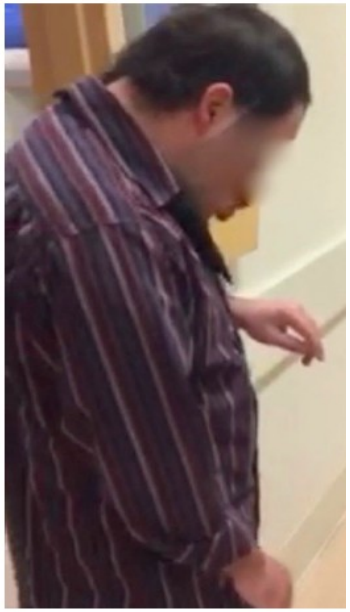
PARKINSONISMO NEL CONTESTO DI UN DISTURBO DEL NEUROSVILUPPO

FORME MONOGENICHE LEGATE A EE/DE

Ritardo globale, disabilità intellettiva, epilessia o EE.
Disturbo del movimento ipercinetico in età evolutiva.
Evoluzione in senso ipocinetico in età adolescenziale/adulta.
In alcuni pz., possibili segni piramidali (es. *STXBP1, SCN1A*).
In rari casi sintomi psichiatrici (psicosi).



Humphreys, 2016



Dravet Aljaafari et al., 2017

PARKINSONISMO NEL CONTESTO DI UN DISORDINE DEL

Condizioni sindromiche legate a CNV/Cromosomopatie

Ritardo globale, disabilità intellettiva di grado variabile, frequenti dismorfismi, malformazioni multisistemiche.
Fase secondaria (progressiva) possibile in adolescenza/età adulta:
- Comorbidità psichiatrica;
- Parkinsonismo

Sindrome da delezione 22q11.2
Klinefelter
Trisomia 21

PARKINONISMO NEL CONTESTO DI DISORDINI CEREBRALI MULTISISTEMICI

Decorso clinico bifasico descritto nella neurodegenerazione con accumulo intracerebrale di ferro *WDR45*-correlata:
Esordio più tipico con epilessia/encefalopatia epilettica, ritardo di linguaggio o ritardo globale in età pediatrica, seguiti da un'evoluzione neurodegenerativa (età adolescenziale/adulta).

Epilessia: crisi polimorfe, solitamente refrattarie. Spasmi epilettici, crisi toniche, assenze atipiche, miocloniche, atoniche, tonico-cloniche.

L'età in cui si verifica il deterioramento va dall'adolescenza alla quarta decade.

Il parkinsonismo si caratterizza per marcata bradicinesia, rigidità, “freezing” della marcia e meno frequentemente il tremore.

La distonia è solitamente presente dall'adolescenza/età giovane adulta e tipicamente esordisce agli arti superiori.

Il deterioramento cognitivo avviene parallelamente all'esordio del disturbo del movimento, con perdita delle competenze del linguaggio espressivo e demenza.

PARKINSONISMO GIOVANILE E GENI ASSOCIATI A DISTONIA-PARKINSONISMO

Epilessia (focale o generalizzata) documentabile solitamente dall'infanzia/prima età pediatrica.
Generalmente ben controllata dalla terapia.
Tipicamente nel contesto di un ritardo globale o una disabilità intellettiva.
Anche senza un associato DM.
Tipico esordio del DM in età adolescenziale/giovane adulta, con parkinsonismo giovanile
o ad esordio precoce, anche complesso
- con atassia, ad es. *KCND3* o
- con segni piramidali, ad es.*DNAJC6*

KCND3 (AD)
ATP6AP2 (XLR)
DNAJC6 (AR)
SYNJ1 (AR)
RAB39B (XLR)
IT15 (Huntington giovanile) (AD)
NR4A2 (AR)

CONCLUSIONI

Maggiore consapevolezza di associazione fra epilessia/encefalopatie epilettiche e disturbi del movimento.
Le forme su base genetica sono numerosissime e rare.

Raggiungere una diagnosi genetica può permettere di fornire un counseling adeguato, potrà avere implicazioni sulle scelte terapeutiche, potrà incrementare le conoscenze sulle basi biologiche di queste patologie.

Nella pratica clinica...

L'incremento costante e rapido del numero di condizioni note rende impossibile mantenere l'approccio diagnostico tradizionale.
Una corretta definizione del quadro clinico può permettere di individuare rapidamente l'iter diagnostico più appropriato.
La precisa definizione fenotipica permette di interpretare correttamente gli eventuali esiti genetici.

ELSEVIER

Brain & Development 36 (2014) 183–184

BRAIN & DEVELOPMENT
Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

Letter to the Editor

Novel phenotype in a family with infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis syndrome and PRRT2 gene mutation

in this family extends the clinical phenotype of this syndrome.

Received: 31 March 2020 | Revised: 10 July 2020 | Accepted: 14 July 2020
DOI: 10.1002/ajmg.a.61803

CLINICAL REPORT

AMERICAN JOURNAL OF medical genetics PART A WILEY

Severe intellectual disability, absence of language, epilepsy, microcephaly and progressive cerebellar atrophy related to the recurrent de novo variant p.(P139L) of the *CAMK2B* gene: A case report and brief review

Seizure: European Journal of Epilepsy 69 (2019) 296–297

Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/seizure

ELSEVIER

Letter to the editor

Biallelic SZT2 mutation with early onset of focal status epilepticus: Useful diagnostic clues other than epilepsy, intellectual disability and macrocephaly

Contents lists available at ScienceDirect

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/parkreldis

ELSEVIER

Correspondence

Paroxysmal movement disorder with response to carbamazepine in a patient with RHOBTB2 developmental and epileptic encephalopathy

Molecular Syndromology

Novel Insights from Clinical Practice

Mol Syndromol 2021;12:101–105
DOI: 10.1159/000512566

Received: April 7, 2020
Accepted: October 26, 2020
Published online: January 11, 2021

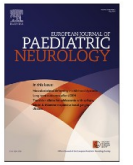
Pharmacological Treatment of Severe Breathing Abnormalities in a Case of *HNRNPU* Epileptic Encephalopathy

Carlotta Spagnoli[a] Susanna Rizzi[a] Grazia Gabriella Salerno[a] Daniele Frattini[a]
Juha Koskenvuo[b] Carlo Fusco[a, c]

EUROPEAN JOURNAL OF PAEDIATRIC NEUROLOGY 20 (2016) 454–456

ELSEVIER

Official Journal of the European Paediatric Neurology Society



Case Study

Expanding phenotype of PRRT2 gene mutations: A new case with epilepsy and benign myoclonus of early infancy

*Ilenia Maini**, *Alessandro Iodice*, *Carlotta Spagnoli*,
Grazia Gabriella Salerno, *Gianna Bertani*, *Daniele Frattini*, *Carlo Fusco*

ELSEVIER

Brain & Development 40 (2018) 65–68

BRAIN & DEVELOPMENT
Official Journal of the Japanese Society of Child Neurology

www.elsevier.com/locate/braindev

Case Report

KCNQ2 encephalopathy: A case due to a de novo deletion

Carlotta Spagnoli[a,*], Grazia Gabriella Salerno[a], Alessandro Iodice[a], Daniele Frattini[a], Francesco Pisani[b], Carlo Fusco[a]

[a] Department of Pediatrics, Child Neurology Unit, Santa Maria Nuova Hospital, viale Risorgimento 80, 42123 Reggio Emilia, Italy
[b] Child Neuropsychiatry Unit, Neuroscience Department, University of Parma, via Gramsci, 14, 43123 Parma, Italy

Received 3 February 2017; received in revised form 15 June 2017; accepted 30 June 2017

Received: 2 October 2019 | Revised: 15 October 2019 | Accepted: 18 October 2019
DOI: 10.1002/ajmg.a.61401

CORRESPONDENCE

AMERICAN JOURNAL OF medical genetics PART A WILEY

IRF2BPL gene variants: One new case

Seizure: European Journal of Epilepsy 65 (2019) 62–64

Contents lists available at ScienceDirect

Seizure: European Journal of Epilepsy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/seizure

ELSEVIER

Clinical letter

Early infantile *SCN1A* epileptic encephalopathy: Expanding the genotype-phenotype correlations

Carlotta Spagnoli[a,*], Daniele Frattini[a], Susanna Rizzi[a], Grazia Gabriella Salerno[a], Carlo Fusco[a,b]

[a] Department of Pediatrics, Child Neurology Unit, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy
[b] Pediatric Neurophysiology Laboratory, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia, Italy

Grazie per l'attenzione.