

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia

IRCCS Istituto in tecnologie avanzate e modelli assistenziali in oncologia

Presidio Ospedaliero Provinciale Santa Maria Nuova

Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia

Dipartimento Materno Infantile

SOC Neuropsichiatria Infantile

Il Direttore DOTT. CARLO FUSCO

# *EPILESSIA E DISTURBI DEL MOVIMENTO, DISCUSSIONE CASI CLINICI COMPLESSI*

Margherita Baga

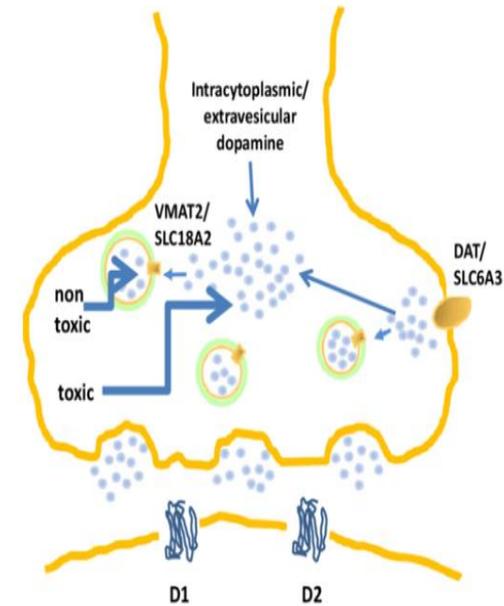


*SINDROME DA DEFICIT DEL  
TRASPORTATORE DELLA  
DOPAMINA AD ESORDIO  
PRECOCE*

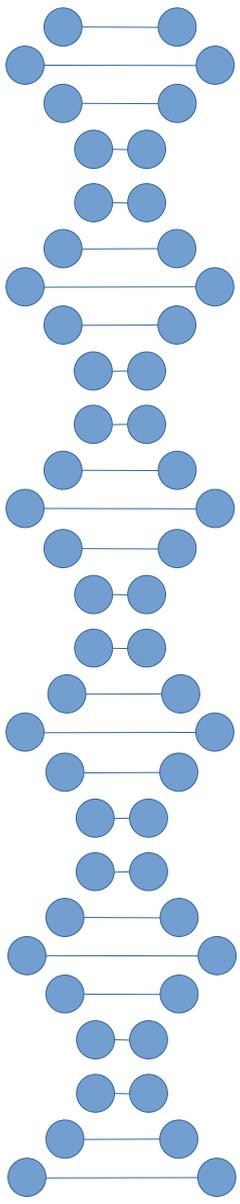
**SLC6A3** codifica per il trasportatore della dopamina sodio-dipendente

**La sindrome da deficit del trasportatore (DTDS)** è un raro disturbo a ereditarietà autosomica recessiva caratterizzato da un complesso disturbo del movimento

Forme ad esordio precoce/forme ad esordio tardivo

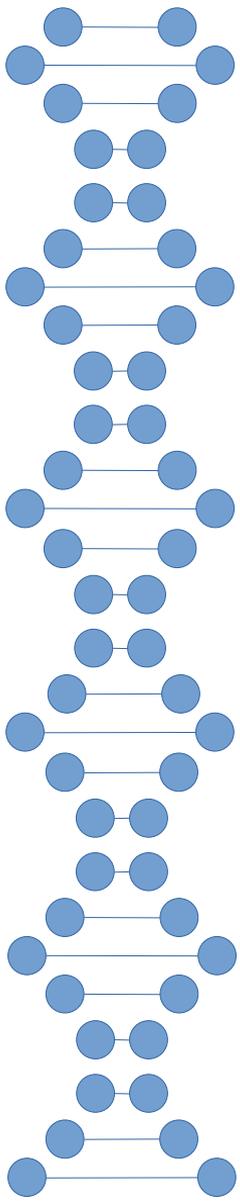


Dopamine terminal with plasma membrane SLC6A3/DAT and vesicular SLC18A2/VMAT2 transporters pumping dopamine into cytoplasmic compartments where it is toxic and vesicular compartments where it is nontoxic.



## FENOTIPO CLASSICO AD ESORDIO PRECOCE:

- esordio entro i 6 m
- segni clinici aspecifici di irritabilità e difficoltà di alimentazione
- Ipotonia assiale, RM
- **Disturbo ipercinetico del movimento** (corea, ballismo, distonia, discinesia orolinguale) tipicamente evidente nell'infanzia e nella prima infanzia; può persistere nella tarda infanzia e nell'adolescenza
- **Disturbi del movimento oculare**, tra cui crisi oculogiriche ricorrenti, flutter oculare e mioclono palpebrale (che si pensa non sia epilettico)

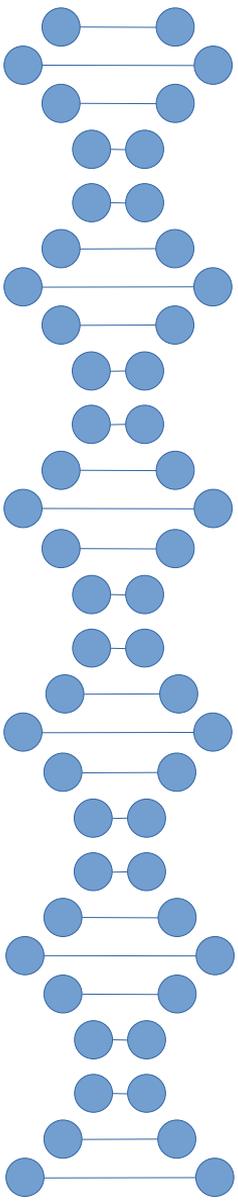


## CARATTERISTICHE PREDOMINANTI IN ADOLESCENZA:

- Parkinsonismo-distonia che include posture distoniche, tremore a riposo e d'azione, difficoltà nell'iniziare i movimenti, bradicinesia, faces amimica, rigidità
- Grave ritardo motorio
- Disturbo dei movimenti oculari

## COMPLICANZE A LUNGO TERMINE:

- ortopediche
- gastrointestinali
- respiratorie



## DTDS ATIPICO AD ESORDIO TARDIVO:

- Insorgenza dall'infanzia all'età adulta (quarta decade)
- Disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD)
- Tremore a riposo e d'azione
- Disartria
- Parkinsonismo-distonia

## CASO CLINICO, M, 27 anni

Dati anamnestici: genitori consanguinei, nato a termine da gravidanza normodecorsa

Alla nascita **movimenti ipercinetici (corea + distonia)**

A 6 mesi: motilità spontanea severamente ridotta, posture distoniche transitorie

A 2 anni: ritardo di sviluppo globale caratterizzato da assenza di linguaggio, distonie generalizzate, tremore posturale distale agli arti superiori, discinesie oro-linguali e facciali.

### **Follow-up a lungo termine:**

- obiettività neurologica stabile
- complicanze ortopediche secondarie (cifosi, deformità ai piedi bilaterali)
- aumentata sudorazione
- assenza di linguaggio (strategie comunicative non verbali)

## CASO CLINICO, M, 27 anni

### *ITER DIAGNOSTICO:*

- RM ENCEFALO: nella norma
- EEG: disturbo dell' elettrogenesi di fondo con scarsa differenziazione dei ritmi regionali. Assenza di potenziali a significato patologico.
- ENG: nella norma
- **BIOPSIA MUSCOLARE:** modesto incremento di tessuto connettivale
- **NEUROTRASMETTITORI LIQUORALI:** incremento del rapporto tra acido omovanillico e acido 5-idrossindolacetico pari a 8.3 nmol/l [range: 1.5-3.5]; rialzo di DOPAC(acido idrossindolacetico) e L-DOPA (levodopa).

## CASO CLINICO, M, 27 anni

### INDAGINI GENETICHE

#### ***INDAGINI GENETICHE***

- GCH-Array: negativi
- DYT-TOR1A, DYT-THAP1, DYT-GCH1, DYT-TH, DYT-SGCE, PARK2, PARK8: negativi
- WES: **variante missenso in omozigosi c.655C>A p.(Arg219Ser) sul gene SLC6A3 classificata come VUS.**

Analisi di segregazione sui genitori: variante in eterozigosi.

## ELEMENTI A SUPPORTO DELLA PATOGENITICITÀ:

- assenza della variante nella popolazione (gnomAD)
- coinvolgimento di un amminoacido altamente conservato
- dall'analisi in silico: patogenetica/probabilmente patogenetica
- forte associazione tra il fenotipo clinico del nostro paziente e i disordini descritti correlati a SLC6A3
- rialzo di HVA:5HIAA nel liquor



FOLLOW UP A LUNGO TERMINE: NECESSITÀ DI  
PRESA IN CARICO MULTIDISCIPLINARE

ESORDIO CON CLINICA ASPECIFICA

DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON SINDROMI AD  
ESORDIO INFANTILE (PCI, DISORDINI  
NEUROMETABOLICI, SINDROMI DISTONICHE)



***DISTURBO DEL MOVIMENTO PAROSSISTICO  
RESPONSIVO ALLA CARBAMAZEPINA IN  
PAZIENTE CON DISORDINE DEL  
NEUROSVILUPPO ED ENCEFALOPATIA  
EPILETTICA DA RHOBTB2***

## CASO CLINICO:

9 aa, F

Anamnesi familiare: positiva per disturbo bipolare nel padre.

Anamnesi fisiologica: nata a 34 settimane, alla nascita distress respiratorio e ittero, CC 31cm.

SPM: controllo del capo a 9 mesi, posizione seduta a 2 anni, deambulazione autonoma a 7 anni.

## CASO CLINICO:

9 aa, F

3 mesi: esordio epilessia con stato epilettico focale, caratterizzato da deviazione dello sguardo, scosse T-C emisomiche e crisi oculogire bilaterali. Crisi ricorrenti nel primo anno di vita.

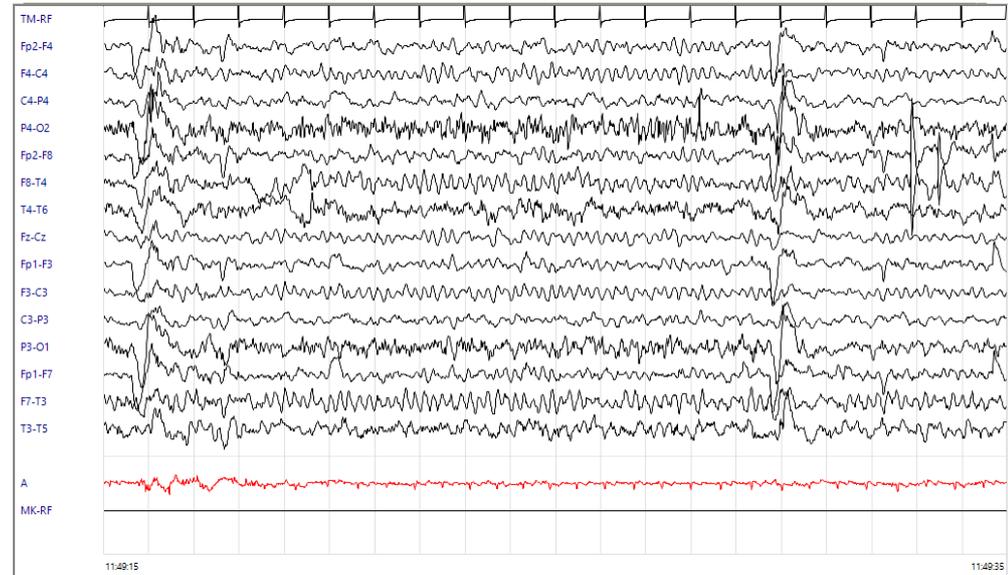
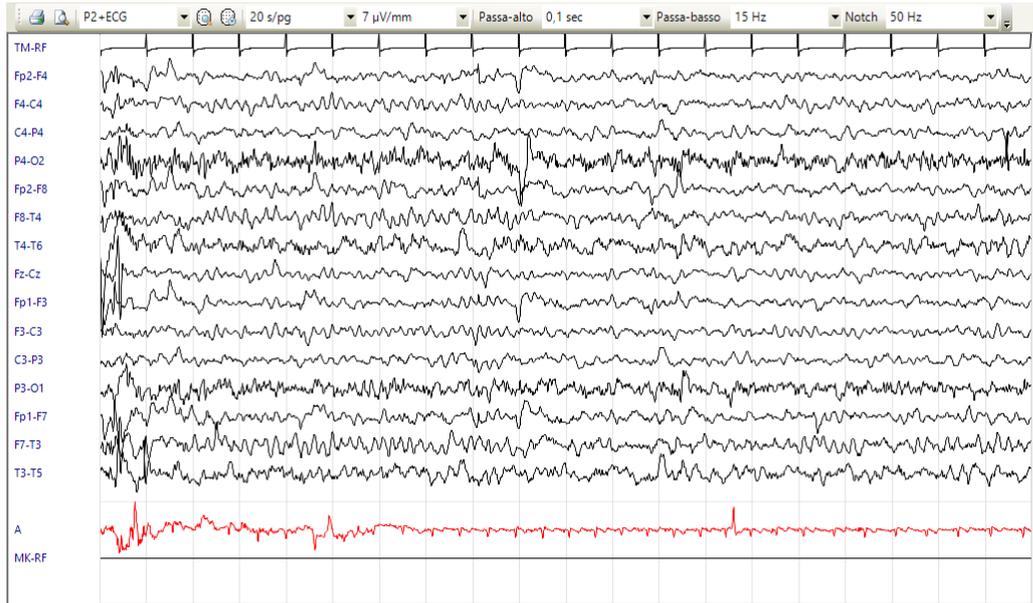
RM encefalo a 3 mesi: ampliamento degli spazi subaracnoidei in sede fronto-temporale

1 anno: ***discinesie parossistiche non epilettiche***

- postura distonica arti inferiori con intrarotazione dei piedi, movimenti involontari e episodi di pianto o di perdita del tono muscolare, senza perdita di coscienza.
- durata 2-3 minuti, a frequenza pluriquotidiana (20-30vv/die)

# CASO CLINICO:

9 aa, F



EEG di veglia: theta monomorfo in sede centro-temporale

## CASO CLINICO:

9 aa, F

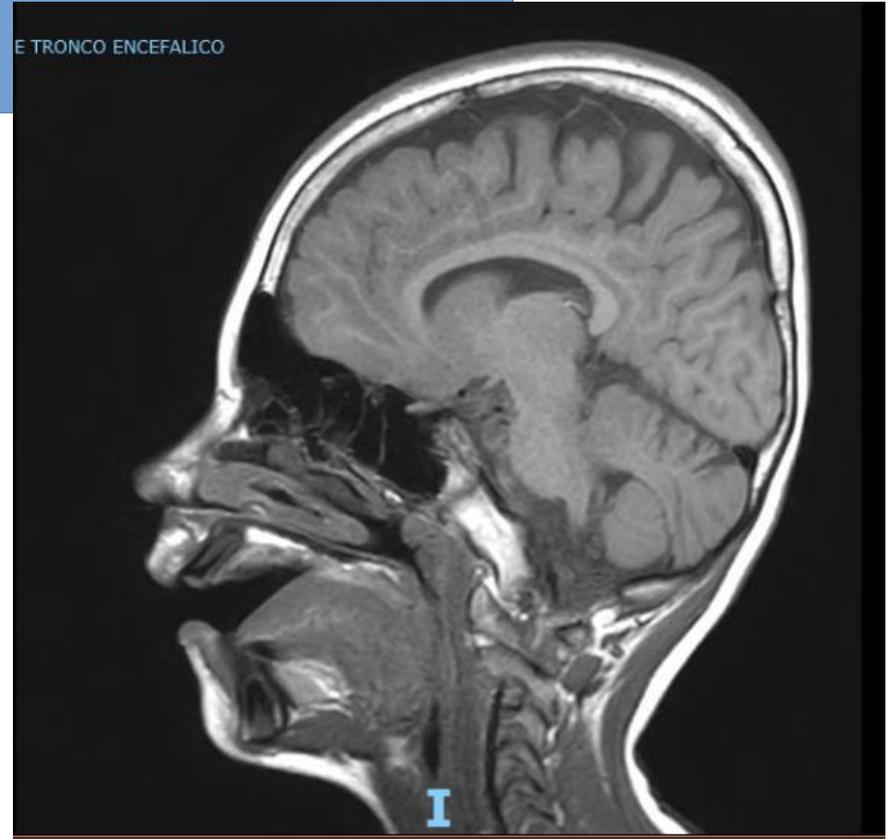
9 anni:

- microcefalia (cc=48,5 cm (=←-2DS))
- ipotonia, atassia e distonie generalizzate
- linguaggio limitato a vocalizzi e singole parole

E TRONCO ENCEFALICO



E TRONCO ENCEFALICO



Ripetuta RM encefalo di controllo: atrofia corticale, displasia del corpo calloso e diffusa ipomielinizzazione.

## CASO CLINICO:

9 aa, F

### INDAGINI DIAGNOSTICHE:

- indagini neurometaboliche: negative
- indagini neurogenetiche (pannello disturbi del movimento, Array-cgh):  
negativi
- WES: variante missenso c.1532G>A, p.(Arg511Gln) a carico del gene  
RHOBTB2

L'analisi di segregazione dei genitori: negativa

## CASO CLINICO:

9 aa, F

Terapia farmacologica:

Per le crisi epilettiche, inserita all'età di 3 mesi

- VPA titolato a 21mg/kg/die
- successivamente associati Topiramato e Levetiracetam sospesi rispettivamente per inappetenza e inefficacia

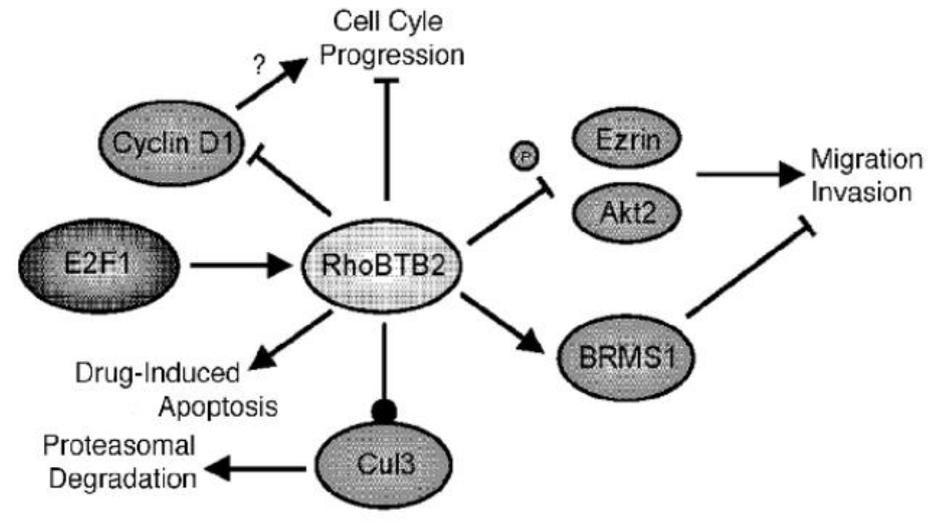
Per il disturbo del movimento:

- Carbamazepina 10mg/Kg/die ( al dosaggio a 20mg/kg/die marcata sonnolenza diurna)

Completa risoluzione del disturbo del movimento durante il follow-up successivo

# RHOBTB

## 2



sottofamiglia di Rho  
GTPasi

RhoBTB2: alta espressione  
nelle cellule nervose

Precedentemente descritto  
nel meccanismo  
patogenetico di un tumore  
al seno

# RHOBTB2

- Encefalopatia epilettica ad esordio nel primo anno di vita
- Disabilità intellettiva con grave ritardo di linguaggio/linguaggio assente.
- Fenotipo clinico delle crisi: toniche, miocloniche, focali o tonico-cloniche generalizzate
- Descritti casi di stati epilettici febbrili, talvolta focali
- Anomalie neuroradiologiche: displasia corpo calloso, atrofia, ritardo di mielinizzazione
- Disturbo del movimento sia parossistico (distonico, discinetico, distonico-atetoide), cronico (coreo atetoide, distonico) o misto. Possibili stereotipie motorie. Recente caso di emiplegia alternante.
- Non evidenze in letteratura per il trattamento del disturbo del movimento



*Grazie dell'attenzione*