

Epilessia nelle anomalie del cromosoma 18

Robertino Dilena

Servizio di Epilettologia e Neurofisiologia Pediatrica

UOC Neurofisiopatologia

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Milano

Crisi epilettica versus Epilessia

- **Una crisi epilettica è un singolo evento**
- **Epilessia è una malattia caratterizzata da spontanea ricorrenza di crisi epilettiche**



Epidemiologia dell'epilessia

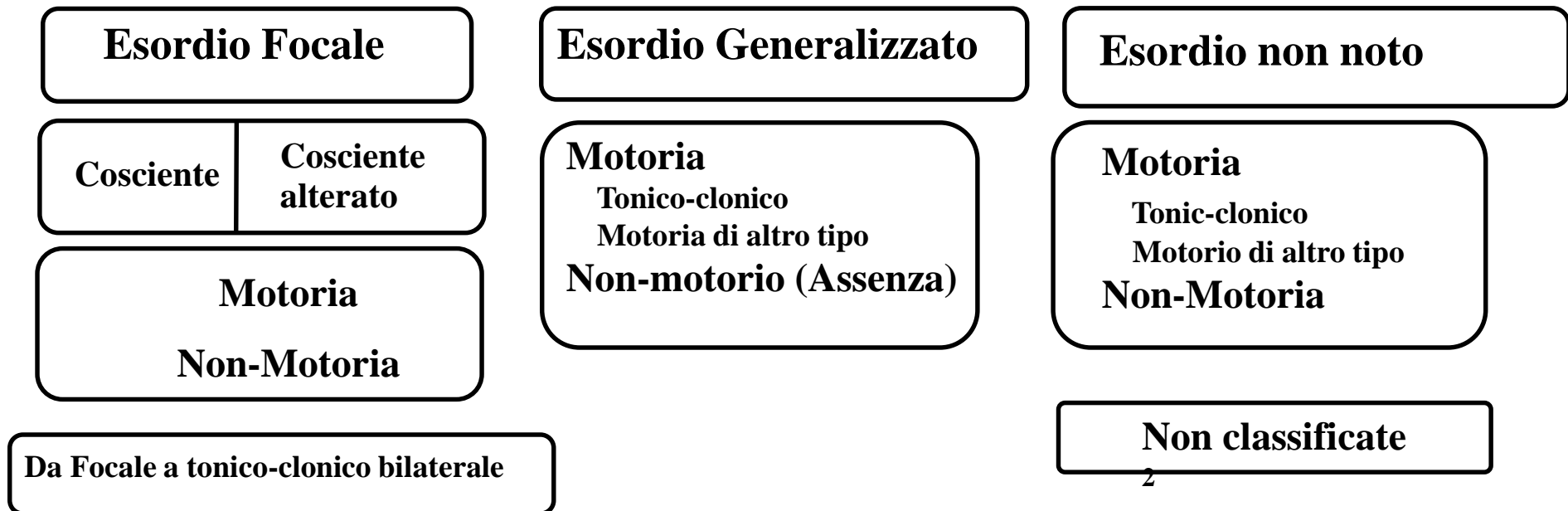
L'epilessia è tra problemi neurologici più comuni, avendo una prevalenza di 0.5-1% nella popolazione generale e colpisce più di 50 milioni di persone nel mondo

L'epilessia viene definita come una malattia caratterizzata dalla *predisposizione persistente* a manifestare crisi epilettiche

Viene diagnosticata quando si manifestino 2 o più crisi epilettiche a distanza di 24 ore senza una causa provocante. Può essere diagnosticata anche dopo la prima crisi nel caso i dati a disposizione del medico consentano di stimare un rischio di recidiva superiore a 60%

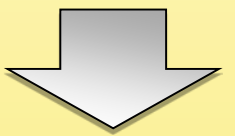
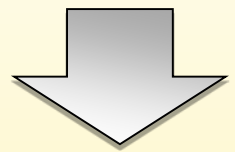
Le crisi epilettiche rappresentano manifestazioni parossistiche (ossia improvvise) derivanti dall'attivazione abnorme ed ipersincrona di un gruppo più o meno esteso di neuroni

CLASSIFICAZIONE SEMPLIFICATA DEI TIPI DI CRISI EPILETTICHE - ILAE 2017



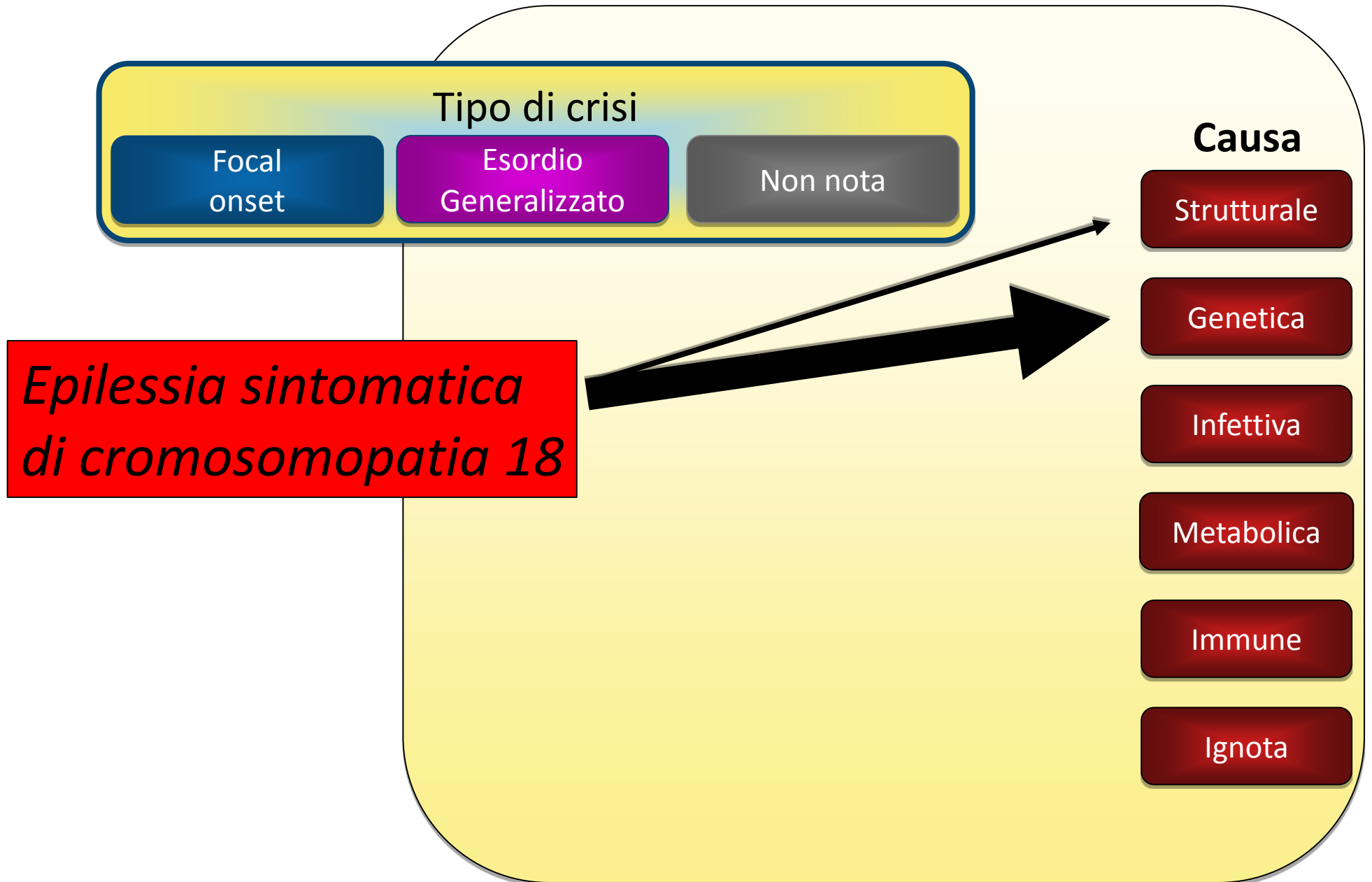
From Fisher et al. *Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types*. *Epilepsia* doi: 10.1111/epi.13671

C
o
m
o
r
b
i
d
i
t
à



- Causa**
- Strutturale
 - Genetica
 - Infettiva
 - Metabolica
 - Immune
 - Ignota

Epilessia nelle anomalie del cromosoma 18: classificazione



Epidemiologia dell'epilessia nella cromosomopatia 18

Particolarmente frequente nella trisomia o duplicazione del cromosoma 18 (sino al 65% dei soggetti)

La metà dei pazienti sviluppano epilessia nell'età infantile

Epilessia può essere focale o generalizzata, qualche paziente presenta encefalopatia epilettica, riportato qualche caso di sindrome di West (spasmi epilettici)

Le correlazioni genotipo-fenotipo sono difficili per la maggioranza dei riarrangiamenti, che comportano anomalie diverse con alterazioni di dozzine o centinaia di geni diversi l'uno dall'altro. Alcuni dei geni interessati noti associati ad epilessia sono: SYP4 che codifica per la sinaptogamina 4, IER31P1 mutato in pazienti con epilessia mioclonica, MPD1 e MPD2, TCF4, NEDD4F

La maggior parte dei fenotipi è verosimilmente riconducibile a un effetto patologico generale nel quale lo sviluppo, la migrazione, la differenziazione e il funzionamento dei neuroni hanno avuto una progressione inferiore all'ottimale, a causa di aploinsufficienza o di eccesso di una collezione di geni, che complessivamente ha portato ad un'abbassamento della soglia nella generazione di crisi epilettiche

Epidemiologia dell'epilessia in casi di delezioni e duplicazioni del chr 18

La prognosi in termini di frequenza di crisi e di durata è variabile, risulta farmacoresistente nella metà dei casi, in particolare nel caso di crisi generalizzate

Solo 2 bambini con delezione 18p- sono stati riportati con epilessia, quindi appare infrequente in questi pazienti, ma anche di difficile controllo

14 pazienti con delezione 18q- riportati con epilessia focale nei primi anni di vita, responsiva ai farmaci

Duplicazione chr 18 (4 pz) , chr 18 ad anello (2 pz), traslocazione chr 18 (4 pz): epilessia sia focale che generalizzata, prognosi variabile

Epidemiologia dell'epilessia nelle trisomia parziale o totale chr 18

Trisomia parziale 18: I pazienti tendono a presentare quadro clinico ed EEG di epilessia simile con crisi generalizzate e focali (18q) o solo focali (18p), ad esordio tardivo, EEG con anomalie generalizzate o focali soprattutto sulle regioni posteriori

Prognosi epilessia sembra meglio nella trisomia parziale 18p che in trisomia parziale 18 q

Trisomia totale 18: crisi generalizzate e parziali entro l'anno di vita, anomalie EEG generalizzate e focali; 1 caso con crisi di apnea come manifestazioni di crisi parziale complessa

Epilessie nelle anomalie del cromosoma 18

Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review

Alberto Verrotti ^{a,*}, Alessia Carelli ^a, Lorenza di Genova ^a, Pasquale Striano ^b

Seizure 32 (2015) 78–83

Caratteristiche epilessia nelle forme più frequentemente associate:

- ***Sindrome da delezione 18q-***: crisi focali, esordio nei primi anni di vita, discreta risposta a valproato o carbamazepina
- ***Trisomia 18***: sia crisi parziali che generalizzate, esordio nel primo anno di vita, prognosi variabile

Epilessie nelle anomalie del cromosoma 18

Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review

Alberto Verrotti ^{a,*}, Alessia Carelli ^a, Lorenza di Genova ^a, Pasquale Striano ^b

Seizure 32 (2015) 78–83

Trattamento dell'epilessia nei bambini con anomalie del 18

- **Dovrebbe essere rapido e aggressivo con farmaci a dosi adeguate per ridurre il rischio di crisi prolungate**
- **La maggioranza dei farmaci non è efficace nelle crisi generalizzate (esempio di casi con crisi toniche e spasmi), mentre nelle crisi focali complesse si tende a raggiungere un buon controllo delle crisi con gli antiepilettici**

Epilessie nelle anomalie del cromosoma 18

Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review

Alberto Verrotti ^{a,*}, Alessia Carelli ^a, Lorenza di Genova ^a, Pasquale Striano ^b

Seizure 32 (2015) 78–83

Trattamento dell'epilessia nei bambini con anomalie del 18

- **Le terapie usate e potenzialmente efficaci sono diverse: le monoterapie che sembrano più efficaci sono: acido valproico e lamotrigina**
- **Le politerapie (associazioni di più farmaci antiepilettici) che potrebbero essere più efficaci in alcuni pazienti: carbamazepina e topiramato, acido valproico e topiramato, acido valproico e clonazepam**

Epilessie nelle anomalie del cromosoma 18

Epilepsy and chromosome 18 abnormalities: A review

Alberto Verrotti ^{a,*}, Alessia Carelli ^a, Lorenza di Genova ^a, Pasquale Striano ^b

Seizure 32 (2015) 78–83

Possibili sviluppi futuri della ricerca clinica

Lo studio di più casi di riarrangiamenti del cromosoma 18 potrà consentire di capire meglio se e quali anomalie cromosomica si associano ad una sindrome epilettica specifica e il ruolo di specifici geni nel determinare il fenotipo dei pazienti, nonché le terapie più efficaci