

Crisi tardive *KCNQ2*-related: Possibile variabilità intrafamiliare e peculiari fenotipi elettroclinici

Pia Bernardo, Lia Santulli, Luigi Del Gaudio, Carmela Caccavale, Antonietta Coppola, Salvatore Striano
Neuropsichiatria infantile, Seconda Università Degli Studi di Napoli
Centro Epilessia, Università Federico II di Napoli, Napoli

Introduzione

Mutazioni di geni che codificano per subunità dei canali del potassio voltaggio-dipendenti, *KCNQ2* e *KCNQ3*, espressi prevalentemente nel tessuto cerebrale, sono state associate con le crisi neonatali benigne familiari (BFNS). La BFNS *KCNQ2*-related è considerata una sindrome benigna, a trasmissione autosomica dominante con crisi nei primi giorni di vita, remissione entro i primi mesi, normale sviluppo cognitivo. Tuttavia il rischio di crisi tardive è possibile: diversi tipi di crisi o peculiari pattern EEG sono descritti. Lo spettro clinico delle manifestazioni *KCNQ2*-related è, ad oggi, ulteriormente ampliato dalla descrizione di quadri di encefalopatia epilettica precoce (EIEE7) con spettro di severità variabile.

Qui descriviamo una famiglia di 3 generazioni del sud Italia con BFNS, crisi tardive e variabile spettro di gravità (Fig. 1).

La nostra famiglia

- Il probando (II-3) è una donna di 37 anni. Gravidanza, parto e tappe dello SPM regolari. Nella prima settimana di vita ha presentato CTGC, trattate con fenobarbitale, con remissione al IV mese. A 7 anni ripresa delle crisi con automatismi orali, talvolta con secondaria generalizzazione. EEG con anomalie temporali. Una RM encefalo risultava negativa. Le crisi presentavano andamento fluttuante con periodi di remissione, alternati a periodi di crisi frequenti, scarsamente responsive alla terapia con AEDs (carbamazepina, vigabatrin, poi lamotrigina, oxcarbazepina). Attualmente è *seizures-free* da circa 8 anni, in monoterapia con levetiracetam. Persistono anomalie diffuse ai controlli EEG (Fig 2).
- I-1 è un uomo di 68 anni; nato a termine da gravidanza senza complicazioni, SPM normale. Nella prima settimana di vita comparsa di CTGC, con remissione spontanea entro il primo mese. All'età di 25 anni, due crisi generalizzate, apparentemente non provocate. EEG privo di attività parossistica. TC encefalo normale. Ulteriore episodio critico al risveglio all'età di 61 anni. In terapia con Levetiracetam, senza ulteriori episodi.
- III-3 è una bambina di 9 anni. Nata a termine da parto operativo dopo gravidanza normocondotta. In 8° giornata ha presentato crisi cloniche, pluriquotidiane, resistenti al trattamento con fenobarbitale e fenitoina, cui seguiva remissione spontanea al III mese di vita. SPM regolare, ad eccezione di un lieve ritardo del linguaggio. RM encefalo normale. Dai 2 anni diversi episodi di crisi febbrili. I suoi primi EEG mostravano attività epilettiforme focale con pericentral-spike (Fig 3A), attivata dal sonno. Nel corso degli anni, l'attività epilettica si è intensificata e le registrazioni in sonno hanno mostrato una attività focale continua centro-temporale destra (Fig 3B) accompagnata regressione delle performance cognitive (QI:57), compatibile con quadro di ESES (*electrical status epilepticus in sleep*). Lo studio neuropsicologico dettagliato ha mostrato difficoltà particolari nella scrittura e nel calcolo. Iniziava terapia con Levetiracetam con discreto miglioramento e pratica terapia logopedica.
- III-4 è un bambino di 1 anno, nato a termine dopo gravidanza normocondotta. Ha presentato la sua prima crisi in III giornata, con clonie facciali, revulsione dei globi oculari, attività motoria tonica, pallore e cianosi, controllate dal fenobarbitale. All'età di 7 mesi ulteriore CTGC nel tentativo di sospendere la terapia, che pertanto è stata reimpostata. SPM in epoca per età. EEG: sporadiche onde aguzze temporali sin e onde aguzze al vertice particolarmente puntute ed asimmetriche (Fig. 4).

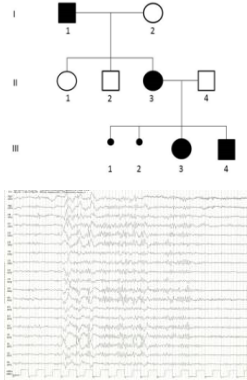


Fig 1

Analisi molecolare del gene *KCNQ2*

Analisi MLPA del gene *KCNQ2* sul probando II-3 con storia clinica suggestiva di BFNS: delezione eterozigote intragenica della regione genomica che include il promotore del gene e tutti gli esoni dall'1 al 17.

L'indagine è stata successivamente estesa a I-1 e III-1, mostrando la medesima mutazione.

Fig 2

Discussione

- Mutazioni di *KCNQ2* sono responsabili della precoce insorgenza di sindromi epilettiche con fenotipo di gravità variabile (BFNS → EIEE7);
- BFNS è una sindrome epilettica benigna con esordio nei primi giorni di vita e remissione spontanea nei primi mesi. Il 10-18% può in seguito sviluppare altri tipi di crisi o particolari pattern EEG;
- Curiosamente, la nostra famiglia riflette la possibile eterogeneità clinica *KCNQ2*-related: crisi tardive sporadiche (I-1), epilessia temporale ad andamento fluttuante con periodi di farmacoresistenza (II-3), stato epilettico elettrico focale in sonno con deficit prestazionale (III-3).
- Quadri di ESES associati a mutazioni di *KCNQ2* non sono ad oggi riportati in letteratura.

Punti di interesse

- Il maggior rischio di crisi tardive è stato associato ad una predisposizione acquisita (ad es il numero di crisi in epoca neonatale); nella nostra famiglia l'osservazione che diversi membri abbiano presentato crisi tardive suggerisce che fattori genetici (es. il tipo di mutazione) possano giocare un ruolo nella suscettibilità a crisi tardive;
- Tuttavia la variabilità intrafamiliare, con ampio spettro di gravità e la descrizione di particolari fenotipi clinici, suggerisce che la mutazione in se non è l'unico fattore coinvolto, ma che complesse relazioni tra fattori genetici (geni modificatori) ed influenze ambientali contribuiscono all'espressione clinica;
- La descrizione di nuovi fenotipi solleva la possibilità che le mutazioni in *KCNQ2* potrebbero contribuire alla eziologia di altre forme di epilessia, come recentemente ipotizzato.

Fig 3A



Fig 3B



Fig 4



Bibliografia

- Grinvald AB, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*. 2003 Jul;44(7):1079-86.
- Kramer U, et al. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2003;44(12):3244-3249.
- Singh NA, et al. BFNC Physician Consortium. *KCNQ2* and *KCNQ3* potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum. *Brain*. 2003 Dec;126(Pt 12):2726-37.
- Weidgesen S, et al. *KCNQ2* encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol*. 2012 Jun;71(3):515-25.
- Zara F, et al. Genetic testing in benign familial epilepsies of the first year of life: clinical and diagnostic significance. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):425-36.

