

Caratteristiche elettrocliniche ed outcome neuroevolutivo nelle encefalopatie epilettiche da mutazione SCN2A

Iodice A, Accorsi P, Tagliavento L, Milito G, Giordano L.

UONPIA Neuropsichiatria Infantile, Centro Regionale Epilessia, Spedali Civili di Brescia

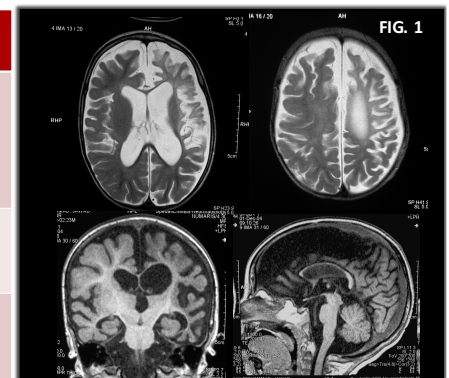
I canali del sodio voltaggio-dipendenti sono costituiti da 1 subunità alfa ed 1 o 2 subunità beta. Il gene SCN2A codifica per la proteina transmembrana Nav1.2 e rappresenta una delle quattro subunità dei canali del sodio voltaggio-dipendenti maggiormente espresse a livello cerebrale, insieme a SCN1A, SCN3A e SCN8A. Mutazioni a del gene SCN2A sono associate a differenti tipi di epilessie secondo uno spettro clinico e fenomenologico che comprende convulsioni benigne neonatali-infantili familiari, GEFS-plus a forme di encefalopatia epilettica infantile precoce. Fino ad oggi sono stati descritti **48 casi con mutazioni nel gene SCN2A ed encefalopatie epilettiche ad esordio precoce (EOEs)** di questi solo in 30 soggetti è possibile riconoscere sindromi epilettiche secondo le attuali classificazioni ILAE. In particolare viene riconosciuta in 15 soggetti una **sindrome di Ohtahara** in 4 soggetti una **sindrome di West** in 4 soggetti una **sindrome di Dravet**. Recentemente è stato addirittura ipotizzato che le mutazioni SCN2A siano responsabili di gran parte dei casi con epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti descritti fino ad ora in 7 soggetti.

OBIETTIVI: Il presente studio si propone di descrivere l'evoluzione clinica a lungo termine in 5 nuovi casi di EOEs con provata mutazione nonsense SCN2A e cerca di delineare caratteristiche fenotipiche ed elettrocliniche peculiari che possano permettere una migliore categorizzazione delle epilessie e favorire analisi tra genotipo-fenotipo.

METODI: Tra marzo 2011 e dicembre 2015 sono stati identificate mutazioni a carico del gene SCN2A in 5 pazienti (4 maschi e 1 femmina) con diagnosi elettroclinica di EOEs seguiti nel servizio di Neuropsichiatria Infantile di Brescia.

RISULTATI: Utilizzando criteri di classificazione ILAE è stato possibile confermare diagnosi di Sd. Ohtahara in 2 pazienti e spasmi infantili in 2 pazienti. 1 soggetto ha presentato epilessia mioclonica e crisi atastiche, con fenotipo neurologico Rett-like (arresto dello sviluppo del linguaggio, poi perdita della parola ad uso semantico; progressiva regressione psicomotoria e comparsa di stereotipie motorie) (**TAB-1**). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento polifarmacologico. In 4 su 5 pazienti, l'epilessia è diventata farmaco-resistente, mentre in tutti sono stati confermati disabilità intellettiva e ritardo del linguaggio sebbene con diverso grado di gravità. I 2 soggetti con Sd. Ohtahara hanno sviluppato atrofia corticale progressiva alla neuroimaging evidente sin dal primo anno di vita.

TAB-1 Pazienti	Mutazione SCN2A	Età esordio	Crisi all'esordio	Evoluzione epilessia	Evoluzione quadro clinico neurologico	Brain MRI	Farmaci
1 D.R. 15/04/2010	c.788C>T (p.Ala26Val) eterozigosi	2 giorni	(crisi focali, crisi toniche, spasmi asimmetrici) Ohtahara syndrome	Lennox Gastault syndrome	Tetraparesi spastica, visual impairment, disabilità intellettiva grave (Attualmente 6 anni)	Atrofia fronto-temporale e deficit mielinizzazione sovratentoriale ed ipotrofia corpus callosum	Vigabatrin, Clobazam, Valproate, Pyridoxal Fosf., Hidrocortisone, Carbamazepina
2 Q.A. 29/08/2006	c.5243 A>G (p.Asn1748Ser) in eterozigosi, ereditata dal padre - mosaicismo?	7 mesi	Spasmi epilettici	Non più crisi dal primo anno di vita	Disabilità intellettiva di grado lieve, tratti autistici (Attualmente 9 anni)	Normale (11 mesi)	Vigabatrin, ACTH, Valproato sospeso all'età di 5 anni
3 I.C. 10/12/2003	p.Glu1438LysfsX4 eterozigosi Alternative splicing would produce a premature STOP codon after Leucine 1441 (Proteina tronca).	16 mesi	Epilessia con crisi miocloniche. Fenotipo rett-like	Crisi focali: crisi con urlo, poi ipertono (FIG.2) Crisi atastiche; Attualmente crisi subentranti durante stati febbrili	Disabilità intellettiva di grado severo (Attualmente 12 anni) Fenotipo Rett-like	Lieve iperintensità in T2 della Sostanza Bianca periventricolare Dilatazione ventricoli laterali	Clonazepam, Valproato, Stiripentolo, Phenobarbital
4 M.J. 10/12/2002	c.5645G>A (p.Arg1882Gln) eterozigosi	1 giorno	(Crisi focali crisi toniche) Ohtahara syndrome	Crisi focali complesse con deviazione capo e bocca verso sx oppure crisi toniche: aumento in frequenza e durata durante stati febbrili	Disabilità intellettiva grave, microcefalia, tetraparesi spastica, visual impairment (Attualmente 13 anni)	Atrofia corticale progressiva fronto-parieto-temporale sx>>dx (FIG.1)	Pyridoxal Fosf, Phenobarbital, Diazepam, Vigabatrin, Valproato e Carbamazepina; Topiramato, Zonisamide, Phenobarbital
5 F.S. 10/05/2000	c.1490G>A (p.Ser497Asn) eterozigosi	16 mesi	Spasmi epilettici	Crisi toniche in sonno occasionali crisi in veglia	Disabilità intellettiva, paraplegia spastica (Attualmente 18 anni)	Mic rocefalia, ipoplasia cerebellare e displasia parietale	Valproato, Carbamazepina



Pz. 4. MRI a 2 anni di vita atrofia corticale fronto-parietale sx>>dx

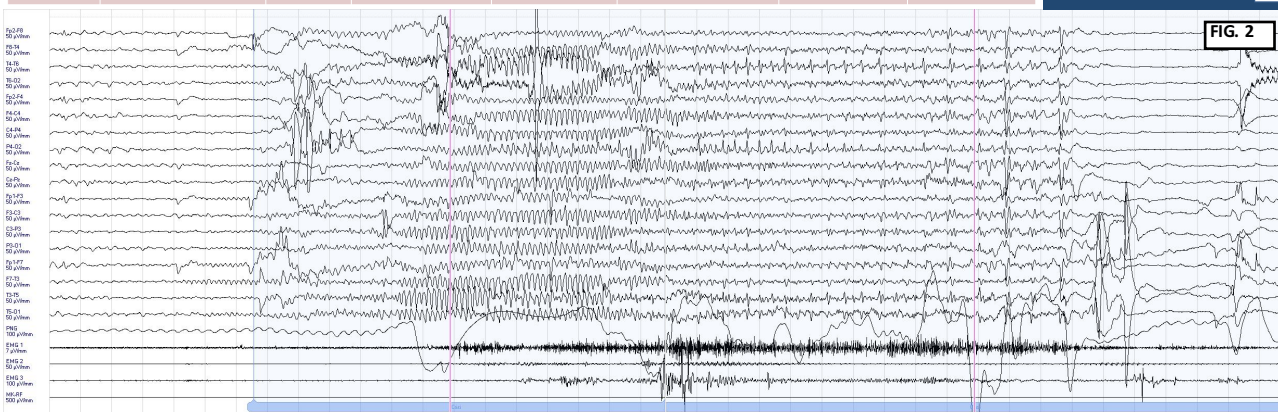
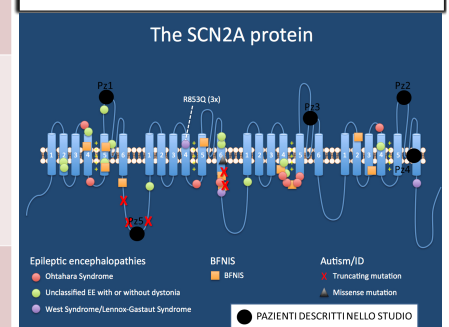


FIG. 2

Pz. 3 Crisi focale con secondaria diffusione ad esordio con attività reclutante theta monomorfa sulle regioni fronto-temporali di sinistra. Sul piano clinico si osserva cianosi, apnea dx ed ipertono generalizzato con componente vibratoria sovrapposta visibile al tracciato poligrafico.

CONCLUSIONE: Mutazioni a carico del gene SCN2A sono responsabili di encefalopatie epilettiche ad esordio precoce con fenotipo eterogeneo e spesso con evoluzione verso forme di epilessie farmacoresistenti. In 4 casi su 5 la mutazione si localizzano nelle regioni intertra i domini transmembrana a differenza delle forme note di BFNIS. Per la caratterizzazione fenotipica e la diagnosi differenziale con altre forme di encefalopatie epilettiche su base genetica potrebbe essere utile riconoscere la sensibilità delle crisi alla febbre e le caratteristiche neuroradiologiche (sebbene non specifiche). In modo analogo a quanto descritto per mutazioni sui canali del potassio (KCNQ2) e del sodio (SCN1A), suggeriamo la ricerca di mutazioni SCN2A nei casi di EOEs e in caso di **fever-related encephalopathies**.

BIBLIOGRAFIA

- Nakamura K, Kato M, Osaka H, et al. "Clinical spectrum of SCN2A mutations expanding to Ohtahara syndrome". Neurology 2013; 81: 992-8.
- Howell KB, McMahon JM, Carvill GL, Tambunan D, Mackay MT et al. "SCN2A encephalopathy. A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizure" Neurology 85: September 15, 2015