



# Studio prospettico in pazienti con Sindrome di Dravet



E. Piazza<sup>1,2</sup>, F. Ragona<sup>1</sup>, M. Patrini<sup>1</sup>, E. Freri<sup>1</sup>, B. Salis<sup>1,3</sup>, V. De Giorgis<sup>2</sup>, P. Veggjotti<sup>2</sup>, T. Granata<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Istituto Neurologico C. Besta, Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia

<sup>3</sup> Scuola di Dottorato in Scienze Biomediche, Curriculum Neuroscienze, Università degli Studi di Sassari

Studio eseguito nell'ambito del Progetto Europeo DESIRE



**RAZIONALE:** Numerosi studi in letteratura evidenziano un arresto dello sviluppo psicomotorio a partire dal secondo anno di vita nei pazienti con Sindrome di Dravet (Wolf et al.<sup>1</sup>, Ragona et al.<sup>2</sup>). Gli studi retrospettivi (<sup>1,2</sup>) e i pochi studi condotti in modo prospettico (Nabbout et al.<sup>3</sup>, Chieffo et al.<sup>4</sup>, Ricci et al.<sup>5</sup>) documentano un progressivo declino delle competenze cognitive, che raggiunge il suo apice intorno ai 4 anni di età. I dati di letteratura non sono conclusivi rispetto alla relazione causale tra epilessia e ritardo cognitivo. Mentre un tempo si riteneva che il ritardo cognitivo fosse direttamente correlato alla severità dell'epilessia (Cassé-Perrot et al.<sup>6</sup>), nuovi lavori valorizzano il ruolo causale svolto da SCN1A nel determinare i sintomi associati all'epilessia (Nabbout et al.<sup>3</sup>, Auvin et al.<sup>7</sup>). Un unico lavoro prospettico ha seguito i pazienti dall'esordio delle crisi, in alcuni casi ancor prima che venisse posta diagnosi di Sindrome di Dravet (Chieffo et al.<sup>4</sup>), mentre non vi sono studi prospettici in pazienti con Sindrome di Dravet confrontati con gruppi di controllo.

**OBIETTIVI:** Obiettivo del nostro lavoro è descrivere l'evoluzione cognitiva dei pazienti affetti da Sindrome di Dravet nelle fasi precoci della malattia. Per verificare se esiste un profilo evolutivo specifico, i dati raccolti nel gruppo in studio sono confrontati con quelli raccolti in un gruppo di controllo composto da bambini con altre forme di epilessia ad esordio nel primo anno di vita. Lo studio è condotto nell'ambito del WP2 (responsabili Giuliano Avanzini e Massimo Mantegazza) del Progetto Europeo Desire (Development & Epilepsy-Strategies for Innovative Research to Improve Diagnosis, Prevention and Treatment in Children with Difficult to Treat Epilepsy; PI Renzo Guerrini). Presentiamo i risultati del tutto preliminare dello studio, limitati ai pazienti osservati presso il Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche dell'Istituto Neurologico Besta di Milano, per illustrare la metodologia utilizzata.

### PAZIENTI E METODI:

#### CRITERI DI INCLUSIONE:

- pazienti di età < 18 mesi
- epilessia esordita nel primo anno di vita con crisi febbrili e/o prolungata
- regolare sviluppo psicomotorio antecedente alle crisi
- assenza di eziologia nota

#### IL PROTOCOLLO PREVEDE:

- Anamnesi dettagliata
- Visita neurologica
- RMN encefalo
- Analisi genetica SCN1A – PCDH19
  - o, secondo ipotesi diagnostiche, geni spettro GEFS/ cariotipo-CGH array
- Valutazione neuropsicologica
- EEG veglia e sonno con poligrafia

#### La valutazione neuropsicologica include:

- Valutazione sviluppo con scala Griffiths
- Test di linguaggio: TVL
- Valutazione comportamento: CBCL
- Osservazione comportamentale

### RISULTATI:

11 pazienti arruolati, di età attuale tra i 15 e i 48 mesi:

- 5 pazienti soddisfano i criteri clinici per Sindrome di Dravet (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989)
- 2 casi una mutazione missense nel gene SCN1A
- 3 casi presentano una mutazione troncante nel gene SCN1A. Una paziente presenta anche una mutazione in SCN2A, presente nella madre in eterozigosi
- 3 pazienti sono includibili nello spettro GEFS plus (analisi genetiche in corso)

In 3 pazienti le caratteristiche del quadro clinico e dell'epilessia hanno guidato la diagnostica verso altre sindromi genetiche:

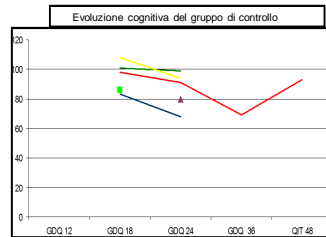
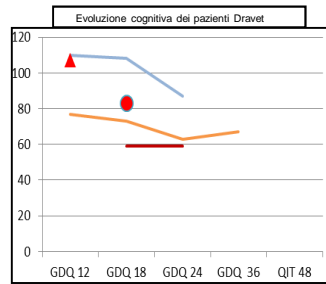
- 1 paziente presenta una mutazione missense nel gene PCDH19
- 1 paziente presenta una delezione in 7q31.1
- 1 paziente con probabile sindrome genetica (Array-CGH in corso)

Nel gruppo di pazienti con Sindrome di Dravet il livello di sviluppo psicomotorio appare eterogeneo già nel primo anno di vita, normale in 2 pazienti, deficitario in 1 paziente.

La eterogeneità del funzionamento si osserva anche nei pazienti per i quali la prima valutazione è stata effettuata a 18 mesi.

Nei 2 pazienti osservati entro il primo anno di vita, un rallentamento di sviluppo, di diversa entità, è evidente tra i 18 e i 24 mesi. Il paziente inquadrate nell'ambito GEFS plus mantiene uno sviluppo nella norma.

L'evoluzione cognitiva nel gruppo di controllo è diversa a seconda dell'eziologia. In particolare nella paziente con mutazione in PCDH19 si osserva una regressione dello sviluppo, in apparente correlazione con un aumento della frequenza critica, e un successivo riguadagno delle competenze.

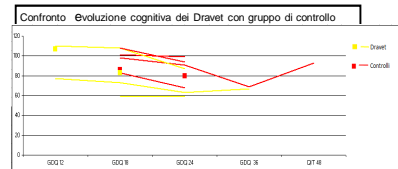


**Controlli:**

- probabile Sindrome genetica
- GEFS plus
- PCDH 19
- GEFS plus
- del 7q31.1

#### Timing visite dei pazienti con Sindrome di Dravet

paziente	età esordio crisi	CONTROLLI AL 12 MESI					CONTROLLI AL 18 MESI					CONTROLLI AL 24 MESI					CONTROLLI AL 36 MESI				
		FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	FC	
1	4 mesi	F	T	G	A	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	no	
2	5 mesi	F	T	G	A	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	
3	4 mesi	M	E	si	110 m	E	loc	sec	gen	si	109	S	M	T	G	E	A	si	no	67	
4	6 mesi	F	T	G	A	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	si	67	
5	5 mesi	M	F	T	G	A	si	nd	M	F	T	G	E	A	si	83					



### CONCLUSIONI:

- La piccola serie finora analizzata non consente di trarre conclusioni sull'oggetto dello studio, ma solo alcune riflessioni preliminari.
- Lo studio, progettato per valutare la relazione tra epilessia e sviluppo, conferma l'importanza di una valutazione delle comorbidità fin dalle prime fasi di malattia.
- La individuazione di segni associati alla epilessia (deficit neurologici, dismorfismi, caratteristiche cognitive e comportamentali) è cruciale nell'indirizzare il percorso diagnostico e per avviare i trattamenti farmacologici e riabilitativi appropriati.
- Nei pazienti con DS il livello di sviluppo psicomotorio appare eterogeneo, e spesso deficitario, già nei primi mesi dopo l'esordio delle crisi. Questo dato, se confermato su una casistica più ampia, avvalorare l'ipotesi che la disabilità cognitiva è sintomo precoce della malattia ed, verosimilmente, conseguenza diretta della mutazione genetica.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Wolf M, Cassé-Perrot C, Dravet C, et al. (2008). Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet syndrome): natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 47 (Suppl. 2), 45-48
- 2) Ragona F, Brazzo D, De Giorgi F, Patrini M, Freri E, Tautouo F, Gennaro E, Zera F, Binelli S, Veggjotti P, Granata T. (2010). Dravet syndrome: early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. *Brain Dev* 32, 71-77.
- 3) Nabbout R, Chemyly N, Chipaux M, Barcia S, Bous C, Dubouché C, Leunens D, Jambaqui L, Dulac O, Dellabakas G, Chiron C. (2013). Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet J Rare Dis* 8, 176-184
- 4) Chieffo D, Ricci D, Baravelli G, Martinielli D, Varesio C, Lattori D, Battaglia D, Dravet C, Mercuri E, Guzzetta F. (2011a). Early development in Dravet Syndrome: visual function impairment precedes cognitive decline. *Epilepsia* 52, 73-79
- 5) Ricci D, Chieffo D, Battaglia D, Brogna C, Contaldi I, De Clemente V, Losio E, Dravet C, Mercuri E, Guzzetta F. (2015). A prospective longitudinal study on visuocognitive development in Dravet syndrome: is there a 'dorsal stream vulnerability'? *Epilepsy Res*. 109, 57-64
- 6) Stéphane Auvin, Maria Roberta Cilio, Annamaria Vezzani. (2016) Current understanding and neurobiology of epileptic encephalopathies. *Neurobiology of Disease*
- 7) Cassé-Perrot C, Wolf M, Dravet C. (2001) Neuropsychological aspects of severe myoclonic epilepsy in infancy. In Jambaqui L, Lasonne M, Dulac O. *Neuropsychology of childhood epilepsy*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, pp. 131-140
- 8) Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30, 289-299