

Introduzione

Introduction

L'ipotesi che l'epilessia potesse essere una malattia ereditaria risale sin agli albori della medicina. Già Ippocrate nel 400 a.C. diceva che le epilessie dovevano essere ereditate. Molto tempo dopo, nella metà del 1700, Tissot considerava che fattori genetici favorivano una marcata predisposizione a fare crisi epilettiche. Il riconoscere che fattori genetici potessero determinare l'epilessia portò attraverso i secoli a stigmatizzare drammaticamente i soggetti affetti fino alla loro emarginazione. Ancora nella metà del XX secolo, infatti, in alcuni paesi vigevano leggi che impedivano il matrimonio tra gli epilettici, con lo scopo di circoscrivere questo "male".

Tale atteggiamento si è modificato nel tempo e nel corso di questi ultimi anni le nostre conoscenze sull'epilessia si sono molto estese. Nell'ultimo decennio gli avanzamenti della ricerca di base e la loro applicazione nel campo delle Neuroscienze ha portato ad un enorme avanzamento nella comprensione dei meccanismi biologici che stanno alla base di molte patologie neurologiche di pertinenza dell'Età evolutiva, ivi compresa l'epilessia. In particolare il chiarimento delle basi genetiche di molte forme epilettiche e l'intenso lavoro di correlazione genotipo-fenotipo unitamente al più facile scambio di informazioni tra ricerca di base e ricerca clinica sta rendendo possibile un approccio più razionale alla diagnosi, al trattamento ed alla gestione complessiva dei pazienti, perché basato su maggiori evidenze e certezze scientifiche rispetto al passato.

Attualmente si ritiene che l'epilessia non sia una malattia ma un gruppo di disordini, ognuno con la propria eziologia e con la propria evoluzione clinica. La Classificazione delle Epilessie proposta dalla Lega Internazionale contro l'Epilessia divide le epilessie in epilessie parziali e generalizzate e ciascuna in idiopatica o sintomatica. Fino a qualche tempo fa si riteneva genericamente che le epilessie idiopatiche potessero essere intese come geneticamente determinate, quelle sintomatiche no. Infatti, studi epidemiologici dimostrano che nelle epilessie idiopatiche vi è un'alta aggregazione familiare, un'elevata concordanza in fratelli omozigoti ed un elevato rischio per i parenti di 1° grado. Studi più recenti, che hanno preso in esame le proporzioni di storie familiari di epilessia e di consanguineità in pazienti con epilessia insorta nell'infanzia, però, hanno chiaramente dimostrato che una suscettibilità genetica può contribuire allo sviluppo di un'epilessia generalizzata sintomatica causata da lesioni pre- e perinatali e di un'epilessia parziale sintomatica da lesioni post-natali. Inoltre, una predisposizione genetica in caso di consanguineità dei genitori sembra avere lo stesso ruolo nell'eziologia sia delle epilessie generalizzate idiopatiche che di quelle sintomatiche. Ora si ritiene, anche, che nelle epilessie la componente genetica sia differente e specifica per ogni specifico tipo di epilessia. La compo-

nente genetica nelle epilessie sintomatiche può essere individuata in geni che sottendono una lesione cerebrale, oppure una patologia neurologica progressiva. In questo caso, però, le crisi epilettiche sono il sintomo di una disfunzione neuronale dovuta alla lesione cerebrale. D'altro canto è possibile che le crisi epilettiche possano complicare patologie cerebrali fisse (acquisite e malformative) e metaboliche per fattori genetici intrinseci alle epilessie stesse. In questo caso l'epilessia è riconducibile ad un'alterazione di funzione dei meccanismi di membrana geneticamente determinata. Molto utili ed interessanti gli studi recenti sulle epilessie nelle cromosomopatie. In queste patologie, infatti, l'analisi dettagliata del fenotipo clinico ed elettroencefalografico in qualche caso ha permesso di dimostrare come l'epilessia possa essere parte del fenotipo stesso della cromosomopia ed essere, quindi, la conseguenza diretta della anomalia genica alla base della cromosomopia oppure come possa essere la conseguenza della lesione cerebrale, di solito malformativa, indotta dall'anomalia genica alla base della cromosomopia o la conseguenza di entrambe le condizioni.

La trasmissione genetica delle epilessie può essere semplice di tipo mendeliana monogenica Autosomica Dominante, Autosomica Recessiva e X-linked. Abitualmente, però, nelle epilessie è ritenuta più plausibile una trasmissione complessa interessante due o più geni (trasmissione poligenica).

Tra le epilessie generalizzate idiopatiche a trasmissione monogenica ricordiamo le Epilessie Generalizzate con Crisi Febrili Plus (GEFS+) (A.D.), la Sindrome di West (X.L.), l'Epilessia Mioclonica dell'Infanzia (A.R.), le Assenze dell'Infanzia con Crisi Toniche Cloniche (A.D.), la Epilessia Generalizzata Idiopatica (A.D.), l'Epilessia Mioclonica Giovanile (A.D.), l'Epilessia Mioclonica Familiare dell'Adulto (A.D.) e l'Epilessia e Mioclono Corticale (A.D.). Le epilessie generalizzate idiopatiche a trasmissione complessa più studiate sono le GEFS+, le Assenze dell'Infanzia, le Assenze ad esordio nell'adolescenza, l'Epilessia Mioclonica Giovanile e l'Epilessia Generalizzata con crisi Toniche-Cloniche. Si è dimostrato che queste epilessie sono geneticamente strettamente correlate, possono rappresentare un continuum biologico, ma restano entità distinte. Ad esempio, le Assenze dell'Infanzia e le Assenze ad esordio nell'adolescenza sono geneticamente simili e distinte dall'Epilessia Mioclonica Giovanile, infatti le Assenze dell'Infanzia e l'Epilessia Mioclonica Giovanile segregano separatamente. Le GEFS+ sono geneticamente distinte dalle altre Epilessie Generalizzate Idiopatiche: nelle GEFS+ sono state dimostrate mutazioni del Gene SCN1A, nelle altre Epilessie Generalizzate Idiopatiche sono state evidenziate mutazioni delle subunità $\alpha 1$ del recettore GABA_A. Non sono state dimostrate mutazioni dei geni CLCN2, GABRG2 e GABGR1, a conferma che queste mutazioni sono rare. È stata avanzata anche l'ipotesi del cosiddetto effetto materno, per cui più spesso sono madri affette a giocare un ruolo nella trasmissione della malattia. È stata anche ipotizzata una trasmissione complessa, ma oligogenica: "Seizure susceptibility" con gene putativo sul cromosoma 18q; fenotipi diversi in presenza di una combinazione con altri geni in altri loci sui cromosomi 5, 6, 8.

Le epilessie parziali idiopatiche a trasmissione monogenica sono le Convulsioni Neonatali Familiari Benigne (A.D.), le Convulsioni Infantili Familiari Benigne (A.D.), le Convulsioni Infantili Familiari Benigne con coreoatetosi parossistica (A.D.), le Convulsioni Neonatali ed Infantili Familiari Benigne (A.D.), l'Epilessia Frontale Notturna (A.D.), l'Epilessia con Foci Variabili (A.D.), l'Epilessia Temporale Laterale Familiare (A.D.) e l'EPR con distonia parossistica (A.R.).

Si ritiene vi siano anche epilessie parziali idiopatiche a trasmissione complessa. Tra queste le Epilessie a Punta Rolandiche (EPR) e sindromi correlate e le Epilessie Occipitali, ma non vi è al momento alcuna conferma. A questo riguardo vi sono solo ipotesi e supposizioni che poggiano sulle teorie dell'“*Hereditary Impairment of Brain Maturation*” e del “*Benign Childhood Seizure Susceptibility Syndromes*” per le quali le perturbazioni bioelettriche caratterizzate dalle cosiddette Punta Lente Benigne, espressione di un tratto autosomico dominante, caratterizzano un ampio spettro di condizioni epilettiche e non-epilettiche e sono espressione di un disfunzionamento lieve e reversibile, geneticamente determinato, dei processi maturativi della corteccia cerebrale.

In sintesi, quindi, gli studi di genetica molecolare stanno iniziando a dimostrare nelle epilessie idiopatiche il ruolo patogenetico centrale dei canali ionici legame-dipendenti e voltaggio-dipendenti. Come sopra riferito, fino ad oggi sono stati evidenziati geni codificanti per subunità dei canali del sodio e del potassio e dei recettori nicotinici colinergici per alcune epilessie idiopatiche a trasmissione mendelliana. La sfida maggiore ora è di identificare geni per forme comuni di epilessia dovute a una trasmissione complessa. Solo una volta che tali geni saranno stati dimostrati potranno essere finalmente esplorate le interazioni gene-ambiente coinvolte nel produrre una specifica sindrome epilettica. Dietro l'evolversi di questi studi sulla genetica delle epilessie posano grandi obiettivi come lo sviluppo di terapie specifiche per il controllo delle crisi. Tra le maggiori difficoltà in questo campo sono da considerare la molteplicità dei fenotipi clinico-EEG, la sovente mancanza di dati familiari precisi nella costruzione dell'albero genealogico, la mancanza di un chiaro pattern di trasmissione genetica, la coesistenza di diverse sindromi genetiche nello stesso nucleo familiare, la rarità delle epilessie monogeniche a fronte di una netta predominanza del modello poligenico/oligogenico.

In questo volume si è voluto dare spazio alla metodologia dell'approccio allo studio genetico delle epilessie. Non si sono potute trattare tutte le epilessie geneticamente note, ma si sono volute trattare soprattutto le epilessie dell'età pediatrica nelle quali sono stati compiuti i maggiori progressi nel campo delle scoperte dei geni causali, anche per evidenziare i vantaggi e le ricadute che queste scoperte possono avere sulla gestione del bambino affetto e sui progetti riabilitativi e propedeutici e sul consiglio genetico.

GIUSEPPE GOBBI, ANTONELLA PINI
U.O. di Neuropsichiatria Infantile
Presidio Ospedaliero “Belluria-Maggiore”, Bologna