

# **Epilessia ed anomalie cromosomiche**

## *Chromosomal disorders and epilepsy*

M. ELIA, G. GOBBI\*

*Unità Operativa di Neurologia e Neurofisiopatologia Clinica e Strumentale, IRCCS "Associazione Oasi Maria SS.", Troina (EN); \* Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Maggiore "C.A. Pizzardi", Bologna*

PAROLE CHIAVE. — Cromosomopatie - Epilessia - Genetica

KEY WORDS. — Chromosomopathy - Epilepsy - Genetic

Per invito  
Invited article

### **Summary**

*In the last few years, progress in genetics and the use of new diagnostic methodologies (FISH, Southern blot, PCR, etc.) have allowed to identify the relationship between some chromosome abnormalities and peculiar clinical and EEG patterns. Clinical reports published until now have mostly considered sporadic cases or rather limited populations and the description of the semeiology of seizures or EEG characteristics has been often scarce in order to well classify epilepsy.*

*In this review, we will describe the relationships between genotypes and clinical and EEG phenotypes in a group of chromosome abnormalities, such as 1p36 deletion, 4p16 deletion, 6q terminal deletion, trisomy 12p, ring 14, Angelman syndrome, inv dup 15, classical lissencephaly, ring 20, Down syndrome, fragile X syndrome, Klinefelter syndrome.*

*Detailed analysis of these EEG and clinical patterns could be extremely useful in clinical practice and contribute to increase the knowledge about genetics of epilepsies.*

### **Introduzione**

La prevalenza di aberrazioni cromosomiche nei nati vivi che può essere accertata, utilizzando tutte le metodologie di indagine genetica oggi a disposizione, può essere stimata di circa 1:100 per le aberrazioni sbilanciate e di circa 1:300 per le bilanciate. Tuttavia, a motivo dell'alto numero di decessi, soprat-

tutto in epoca post-natale precoce, la prevalenza ad 1 anno di vita potrebbe essere sostanzialmente più bassa che in epoca neonatale. Poiché, inoltre, in molti casi di anomalie cromosomiche l'epilessia si manifesta nel primo anno di vita, ma raramente nel primo mese, è piuttosto arduo calcolare la sua prevalenza nella popolazione di soggetti con anomalie cromosomiche <sup>73</sup>.

Si stima che in circa il 6% dei casi di ritardo mentale associato ad epilessia sia possibile riconoscere un'eziologia di tipo genetico, che può essere facilmente identificata mediante esami di citogenetica o di genetica molecolare. Questa percentuale sale al 50% nei pazienti con malformazioni congenite maggiori, sebbene le analisi genetiche spesso non siano comprese nel protocollo diagnostico di bambini con disturbi dell'apprendimento ed epilessia, soprattutto in assenza di dismorfismi o se il bambino sviluppa disturbi cognitivi dopo l'inizio delle crisi epilettiche <sup>36 43</sup>.

Sono molte, ovviamente, le sindromi con epilessia nelle quali è possibile riscontrare un'anomalia a carico di un cromosoma (un autosoma od un cromosoma sessuale) <sup>51 87</sup>. D'altro canto possiamo dire che le anomalie strutturali o di numero dei cromosomi sono associate frequentemente ad epilessia. Di fatto, solo nelle lesioni a carico dei cromosomi 10, 11, 13, 16, 19 non vi sono casi di epilessia riportati in letteratura.

Singh et al. (2002) <sup>78</sup>, analizzando l'Oxford Medical Database e il PubMed, hanno identificato 400 diverse aberrazioni cromosomiche associate con crisi epilettiche e/o con anomalie EEG. È, però, anche vero che le descrizioni riportate nella maggior parte dei lavori pubblicati sono spesso piuttosto carenti riguardo l'analisi del quadro clinico ed EEG, anche se negli ultimi anni sono state delineate alcune sindromi da anomalie cromosomiche (di numero: ad es. monosomie, trisomie, ecc.; strutturali: ad es. delezioni, duplicazioni, translocazioni, inversioni, ecc.) associate a specifici pattern elettroclinici. Qui faremo riferimento solo ad alcune delle più note cromosomopatie associate ad epilessia. Saranno incluse solo le cromosomopatie da errore di numero o di struttura, ma tra queste verranno esclusi i riarrangiamenti complessi perché in questi casi diventa troppo suppositivo capire a che livello si pone il danno genico causa dell'epilessia.

### **La sindrome da delezione 1p36**

Le delezioni 1p36.3 sono riscontrate in circa lo 0,5-0,7% dei casi di ritardo mentale idiopatico. La prevalenza, prima stimata di 1:10.000, è attualmente ritenuta essere di 1:5000, essendo ora possibili screening per le delezioni telomeriche terminali. Fino ad oggi sono stati riportati almeno 100 casi. Una monosomia 1p36.3 può essere il risultato di una delezione terminale pura, di una delezione interstiziale, di una translocazione sbilanciata o di più complessi riarrangiamenti. L'origine della delezione può essere paterna o materna e, nel primo caso, appare più ampia <sup>1</sup>.

La sindrome da delezione 1p36.3 è caratterizzata da dismorfismi cranio-facciali, brachidattilia/camptodattilia, piedi corti e ipoacusia neurosensoriale. Più raramente sono riscontrati: epicanto, palato ogivale ed alto, palatoschisi, malformazioni cardiache, ipotiroidismo, inattenzione visiva. Tutti i soggetti presentano ritardo mentale (da medio a profondo), nell'85% dei casi è presente ipotonìa muscolare. La maggior parte dei pazienti raggiunge la deambulazione autonoma che è a base allargata ed atassica. Sono anche stati riportati disturbi comportamentali, per lo più etero- ed autoaggressività ed autismo<sup>1 25 88</sup>.

Al *neuroimaging* sono stati descritti atrofia cerebrale, dilatazione od asimmetria ventricolare, idrocefalo, ritardo di mielinizzazione, displasie corticali focali e leucodistrofia<sup>1 39</sup>.

Le crisi epilettiche sono presenti in più della metà dei casi e sono di diverso tipo: spasmi infantili, crisi parziali semplici o complesse, generalizzate tonico-cloniche, miocloniche. Esse insorgono in epoca infantile e sono generalmente ben controllate dai farmaci antiepilettici<sup>1</sup>.

Heilstedt et al. (2001)<sup>41</sup> hanno riportato 24 pazienti con delezione 1p36 dei quali 11 (46%) presentavano epilessia; questi ultimi sono stati divisi in tre sottogruppi: quelli con crisi intrattabili (3/11), quelli con spasmi infantili (3/11) e quelli con epilessia ben controllata dai farmaci (5/11). Altri 3 pazienti (12.5%) avevano avuto rare crisi in epoca precoce.

Degli 11 pazienti riportati da Kurosawa et al. (2005)<sup>52</sup>, 8 pazienti (73% circa) presentavano epilessia. L'età di esordio oscillava tra 1 mese e 7 anni. Gli Autori riferiscono che la maggior parte delle crisi erano di tipo generalizzato tonico-clonico; inoltre, in 6 casi l'epilessia era farmaco-resistente.

Il quadro EEG è molto variabile e può essere ipsaritmico, testimone di punte focali o multifocali o di attività lenta asimmetrica<sup>1 41 49 85</sup>.

Difficile spiegare se l'epilessia associata a queste cromosomopatie sia la conseguenza delle lesioni cerebrali riscontrate al *neuroimaging* o piuttosto dovute ad un difetto di funzione dipendente dalla stessa lesione cerebrale. In questo senso Heilstedt et al. (2001)<sup>41</sup> hanno proposto che l'aploinsufficienza per il gene del canale del potassio KCNAB2 è un significativo fattore di rischio per epilessia; infatti, 8/9 pazienti della loro casistica deleti per il gene KCNAB2 (89%) avevano epilessia o attività epilettiforme all'EEG, mentre di quelli non deleti, solo il 27% presentava crisi e nessuno spasmi infantili. Lo studio di Kurosawa et al. (2005)<sup>52</sup> non ha confermato, tuttavia, tale dato.

### **La sindrome 4p- (o sindrome di Wolf-Hirschhorn)**

La sindrome 4p- o sindrome di Wolf-Hirschhorn (SWH) è una rara condizione malformativa causata dalla delezione distale del braccio corto del cromosoma 4 (4p16), sporadica nell'85% circa dei casi od originata da translocazione

sbilanciata nel rimanente 15%. Gli studi di genetica molecolare hanno evidenziato che la porzione deleta può essere di origine paterna o materna.

La frequenza della sindrome è stimata essere di 1:50.000, tuttavia essa potrebbe essere più alta, in considerazione della frequenza di mancata diagnosi da non riconoscimento o da inadeguata analisi citogenetica <sup>5</sup>.

La regione più corta di *overlap* tra le varie delezioni osservate nei pazienti con SWH, la “regione critica SWH”, è confinata a 165 kb <sup>86</sup>. Il gene WHSC1 potrebbe essere coinvolto nella SWH, così come della sindrome di Pitt-Rogers-Danks che è il risultato di una variazione allelica ed è più lieve della SWH <sup>79</sup>. Campbell et al. (1989) <sup>10</sup> hanno dimostrato che il gene umano HOX7 (MSX1) è deletato in pazienti con SWH. Questa è stata la prima dimostrazione del coinvolgimento di un gene *homeobox* in una sindrome malformativa umana. Tuttavia questa alterazione genica non è stata trovata in tutti i soggetti con SWH, il che non esclude il coinvolgimento dell’HOX7 nella SWH <sup>47</sup>.

Zollino et al. (2003) <sup>90</sup> hanno proposto una nuova regione critica per la SWH, “WHSCR2”, distalmente contigua con la regione WHSCR definita da Wright et al. (1997) <sup>86</sup>. Tra i geni candidati è stato considerato il LETM1 che verosimilmente è coinvolto nell’epilettogenesi. Sulla base di un’analisi genotipo-fenotipo, è stata proposta una classificazione in due diverse entità cliniche di SWH, la forma “classica” e la forma “lieve”.

La SWH è caratterizzata da basso peso alla nascita, marcato ritardo di crescita, ritardo mentale severo, microcefalia, profilo “a elmo”, labio-palatoschisi, coloboma oculare, difetti settali cardiaci. In circa un terzo dei casi l’exitus interviene nel primo anno di vita a causa di malformazioni sistemiche severe, insufficienza cardiaca, infezioni polmonari <sup>5 32</sup>.

Nella SWH sono state riportate le seguenti alterazioni neuropatologiche: microcefalia, pattern dei giri corticali anomalo, eterotopia della sostanza grigia, displasia dei corpi genicolati laterali e dei nuclei dentati, ipoplasia del corpo calloso <sup>33 38</sup>.

Sebbene l’esatta frequenza delle crisi epilettiche nella SWH non sia conosciuta, esse sopravvengono nel 50-100% dei soggetti descritti in letteratura <sup>4 5 12 32</sup>. Le caratteristiche cliniche ed EEG dell’epilessia nella SWH sono state riportate solo in alcuni casi <sup>5 7 32 48 89</sup>. L’esordio delle crisi è generalmente nel primo anno di vita, sempre prima dei due anni. Differenti tipi di crisi sono stati riportati in associazione con la SWH: crisi parziali motorie od unilaterali, miocloniche, spesso nel corso di stati di male e crisi generalizzate tonico-cloniche. Più raramente sono presenti crisi parziali complesse o spasmi tonici.

Un caratteristico pattern elettroclinico è stato riscontrato in nove pazienti italiani, raccolti in due diversi studi <sup>65 75</sup>. Dopo l’esordio di crisi unilaterali o generalizzate tonico-cloniche nel primo anno di vita, tutti e nove i pazienti svilupparono frequenti episodi di assenze atipiche accompagnate da mioclonie indotte dalla chiusura degli occhi. Questi episodi erano accompagnati da complessi pun-

ta-onda lenta generalizzati. L'EEG intercritico mostrava sequenze di *sharp waves* localizzate sulle regioni centro-parietali od occipitali, unilateralmente o bilateralmente, punte atipiche di alto voltaggio e onde con sovrimposte punte spesso elicitate dalla chiusura degli occhi. Questo pattern EEG è molto simile a quello osservabile nella sindrome di Angelman. Più recentemente, lo stesso pattern EEG critico/intercritico è stato sostanzialmente confermato anche da altri Autori e in alcuni casi sono stati anche riscontrati *bursts* di punte rapide ripetitive posteriori<sup>5</sup>.

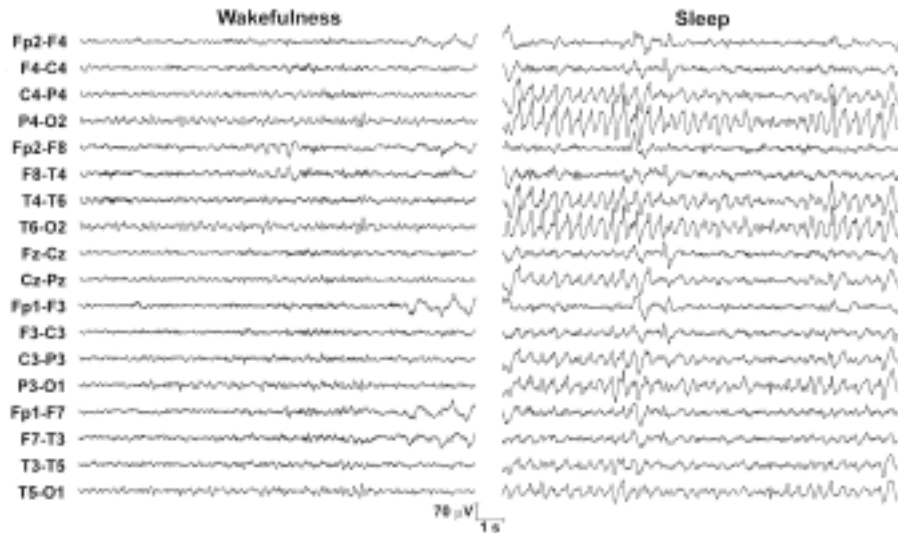
La prognosi dell'epilessia associata alla SWH è per lo più favorevole. Nella casistica di Battaglia & Carey (2000)<sup>3</sup> le crisi erano controllate dai 2-13 anni di età in poi in più di un terzo dei casi e circa il 15% dei pazienti sospendeva il trattamento antiepilettico. Quattro dei nove casi con SWH ed epilessia riportati da Battaglia et al. (2003)<sup>7</sup> erano *seizure-free* alla fine del follow-up e due di essi avevano sospeso la terapia. Anche la maggior parte dei pazienti di Kagitani-Shimono et al. (2005)<sup>48</sup> presentava una riduzione graduale delle crisi e degli episodi di stato di male dopo i 5 anni di età. Nella stessa casistica, tuttavia, un paziente è deceduto al primo episodio di stato di male.

Riguardo la terapia, le crisi osservate nella SWH possono essere in genere controllate con l'acido valproico in monoterapia o in associazione all'etosuccimide. In alcuni casi è utile il ricorso alle benzodiazepine<sup>5 32 48</sup>. È stato proposto il bromuro di sodio per il trattamento dello stato di male<sup>48</sup>.

Le somiglianze del pattern elettroclinico della SWH con quello della sindrome di Angelman e il coinvolgimento in quest'ultima dei geni codificanti per il recettore GABA-A sul cromosoma 15 avevano fatto ipotizzare che l'epilessia della SWH potesse essere determinata dal coinvolgimento dei geni per altre subunità del recettore GABA-A che mappano sul braccio corto del cromosoma 4. Sfortunatamente, tale ipotesi è piuttosto irrealistica, visto che tali geni per il recettore GABA-A si trovano nella regione 4p12-13, ben lontano dalla regione critica della SWH. Come si è detto, il gene LETM1, codificante per una proteina che lega il calcio, è il principale candidato per spiegare le crisi.

### La sindrome da delezione terminale 6q

La delezione 6q è una rara condizione caratterizzata da ritardo mentale, dismorfismi facciali, ipoplasia genitale, anomalie strutturali del SNC. Recentemente sono stati riportati cinque pazienti con delezione terminale 6q (da 9 a 16 Mb) ed un pattern elettroclinico specifico. Le crisi erano, in tutti i casi, caratterizzate da vomito, cianosi periorale, deviazione del capo e dei globi oculari, con o senza perdita della coscienza. In 4 casi l'EEG intercritico era caratterizzato da anomalie epilettiformi a carico delle regioni posteriori, attivate in sonno NREM (Fig. 1). In 4 casi, inoltre, era presente un peculiare quadro alla RMN-encefalo caratterizzato da colpocefalia, disgenesia del corpo calloso e del tronco cerebrale. L'evoluzione dell'epilessia era favorevole in tutti i pazienti<sup>23</sup>.



**Fig. 1.** EEG in veglia di soggetto maschio di 19 anni con delezione 6q. Si segnala la presenza di sharp waves sulle regioni posteriori dell'emisfero destro. Durante sonno, si registra attività delta ritmica, di alto voltaggio sulle regioni temporo-parieto-occipitali.

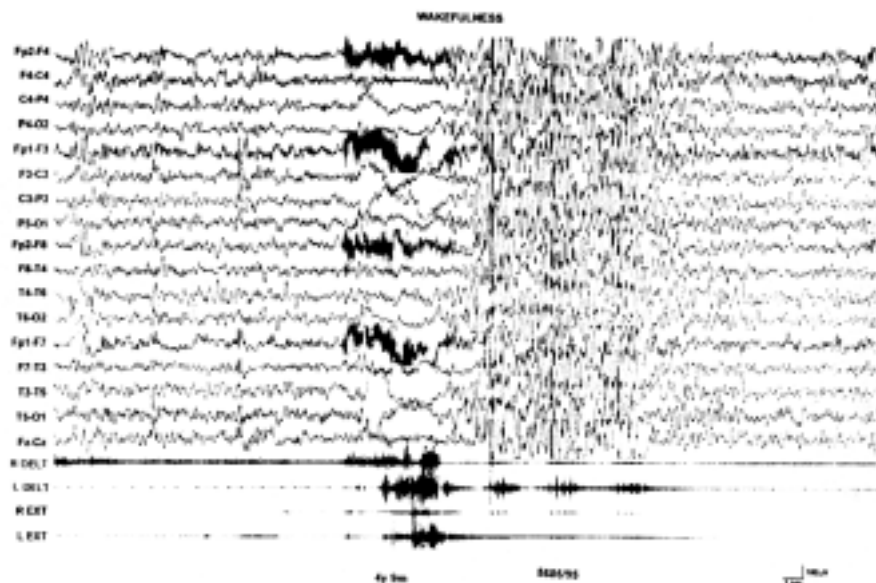
### La sindrome da trisomia 12p

È una rara condizione (prevalenza stimata 1:50.000) che può verificarsi *de novo* (a mosaico) o in seguito ad una translocazione sbilanciata, caratterizzata da ritardo mentale grave, assenza di linguaggio, ipotonia generalizzata. Le caratteristiche dismorfiche principali sono costituite da: faccia rotondeggiante con collo corto, fronte alta e prominente, occipite piatto, ipertelorismo, epicanto, ponte nasale ampio, filtro allungato, labbro inferiore prominente, padiglioni auricolari a basso impianto, micrognatia.

I reperti al *neuroimaging* sono molto vari: calcificazioni dei gangli della base, atrofia cortico-sottocorticale, “mega cisterna magna”, alterazione di segnale della sostanza bianca<sup>22 34</sup>.

Le crisi si manifestano in circa il 30% dei casi e sono per lo più generalizzate tonico-cloniche, febbrili o afebrili, o miocloniche. In alcuni casi è stato riscontrato un pattern tipico di assenze miocloniche ad esordio dopo i tre anni di vita associato con un EEG critico ed intercritico con complessi punta- e poli-punta-onda a 3 c/s (Fig. 2)<sup>2 20 34</sup>.

Le crisi sono in genere controllate dalla terapia a base di acido valproico, eventualmente associato all'etosuccimide.



**Fig. 2.** EEG in veglia di una bambina di 4 anni e 9 mesi con trisomia 12p. Si registra una scarica di complessi punta-onda di alto voltaggio, accompagnata da scosse miocloniche ritmiche predominanti sul m. deltoide sinistro che sono sovrimposte ad una contrazione tonica. Clinicamente si osserva un episodio a tipo di assenza mioclonica.

È interessante rilevare che nella banda 12p13, interessata dalla alterazione cromosomica, è compreso un cluster di tre geni codificanti per i canali al potassio voltaggio-dipendenti <sup>57</sup>.

### La sindrome del ring 14

Il ring 14 è una rara anomalia cromosomica che si ritrova più spesso a mosaico. Il fenotipo della sindrome è caratterizzato da epilessia ad esordio precoce, ritardo mentale (per lo più grave profondo), disturbo del linguaggio, microcefalia, dismorfismi facciali. Possono anche essere presenti alterazioni oculari, quali cataratta corticale, retinopatia ed errori rifrattivi <sup>32</sup>.

Il *neuroimaging* dimostra la presenza, in casi sporadici, di ipoplasia del corpo calloso, ipodensità temporale sinistra, atrofia corticale, dilatazione ventricolare <sup>58 64 76</sup>. In un paziente, la SPECT intercristica mostrava ipoperfusione a carico delle regioni frontali <sup>58</sup>.

L'epilessia esordisce precocemente, in genere nel primo anno di vita, con crisi generalizzate, ma anche parziali complesse. È stata riportata un'origine



fronto-temporale delle crisi in alcuni pazienti <sup>64</sup>. L'EEG intercritico è spesso focale, con punte localizzate sulle regioni fronto-temporali, centrali o temporali <sup>58</sup>. Le crisi sono per lo più farmaco-resistenti.

Al momento attuale la patogenesi delle crisi nel ring 14 non è chiara. Tuttavia, le crisi non sono in genere presenti nei casi con delezione lineare 14qter, quindi l'epilettogenesi appare più legata al ring. Sono state avanzate due ipotesi: 1) che l'instabilità mitotica dei ring cromosomici possa indurre il mosaicismo somatico, con variazioni tra tessuti; 2) che il telomero p possa ridurre l'espressione dei geni sul 14q adiacente <sup>58</sup>.

### La sindrome di Angelman

La sindrome di Angelman (SA) è una condizione malformativa caratterizzata da ritardo mentale grave con linguaggio verbale assente o limitato all'acquisizione di poche parole, atassia, mioclonie, accessi parossistici di riso, crisi epilettiche <sup>15</sup>.

La prevalenza della SA è stata stimata di 1:62.000, ma questa potrebbe essere un valore sottostimato, visto che altri Autori hanno riportato una prevalenza di 1:12.000 <sup>50</sup>. In più del 70% dei casi di SA è riscontrabile una delezione a carico del braccio lungo del cromosoma 15 di origine materna (15q11-13); in circa il 2-3% dei casi è riconoscibile una disomia uniparentale paterna; nel 3-5% dei casi è presente un difetto a carico dell'*imprinting center* che determina l'assenza del tipico pattern materno di metilazione del DNA. Infine, dall'inizio del 1997 ad oggi sono stati riportati numerosi casi di SA sporadici e familiari (5-10%) con mutazioni a carico del gene UBE3A (ubiquitina protein-ligasi 3A), localizzato nella regione 15q11-13. Il 50% delle mutazioni trovate interessa gli esoni 8 e 9 del gene UBE3A <sup>71</sup>. I suddetti differenti genotipi danno luogo a fenotipi di SA di severità variabile, più grave nel sottogruppo con delezione 15q11-13, meno in quello con mutazioni UBE3A e ancor meno in quelli con disomia uniparentale paterna e con difetto dell'*imprinting center* <sup>55</sup>.

Tra i vari modelli animali transgenici di SA finora ottenuti, quello con deficit del gene GABRB3 presenta caratteristiche EEG e cliniche simili a quelle riscontrabili nell'uomo <sup>18</sup>.

Al momento attuale non è chiaro in che modo l'inattivazione del gene UBE3A sia in grado di determinare la SA. Un'interessante ipotesi, recentemente formulata, è che il deficit di UBE3A possa agire indirettamente mediante un difetto di attivazione della proteina Plic-1 che regola il numero di recettori GABA<sub>A</sub> contenenti la subunità  $\beta 3$  sulla membrana cellulare e quindi la forza della sinapsi GABAergica <sup>17</sup>.

Gli studi neuroradiologici non mostrano solitamente un pattern malformativo specifico. Frequentemente si riscontra atrofia cerebrale di vario grado e dilatazione dei ventricoli laterali <sup>91</sup>.

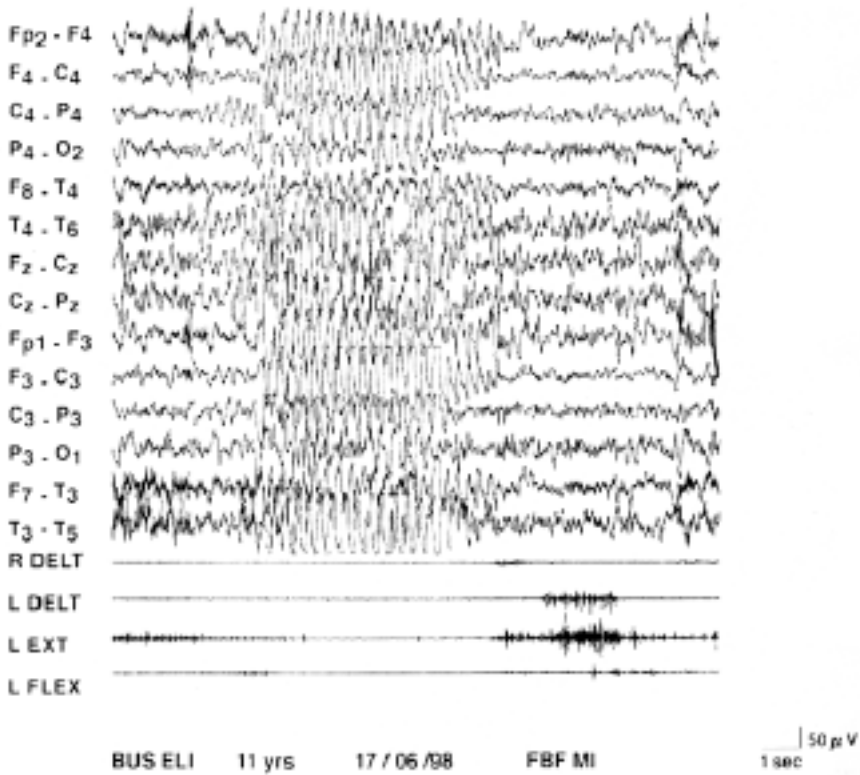




**Fig. 3.** Femmina di 8 anni e 11 mesi con SA. All’EEG in veglia si riscontra attività di fondo lenta e di anomalie parossistiche a tipo di complessi punta-onda, quasi continue, prevalenti sulle regioni frontali. All’EMG di superficie dei mm. estensori e flessori degli avambracci sono presenti mioclonie talora ritmiche e bilaterali, talora quasi continue non sempre correlabili con le anomalie EEGrafiche.

Il quadro EEGrafico della SA è peculiare, comune ai diversi genotipi, e si caratterizza per la presenza di un’attività di fondo lenta e di anomalie parossistiche, perlopiù complessi punta-onda, prevalenti sulle regioni occipitali o frontali. È praticamente costante la presenza di scariche di complessi punta-onda diffusi, accompagnate da mioclonie talora ritmiche e bilaterali, talora quasi continue e non facilmente correlabili con le anomalie EEGrafiche. Si configura uno “stato di male mioclonico”, clinicamente correlato con marcata atassia, scosse miocloniche ed iperattività (Fig. 3). Nelle fasi 1-2 di sonno, le PO divengono continue, al punto che i fusi del sonno non sono riconoscibili; nelle fasi 2-3 dei cicli successivi di sonno l’attivazione delle anomalie è minore e i fusi sono meglio rappresentati. In sonno lento, le mioclonie svaniscono e riappaiono al risveglio e, eventualmente, in REM quando spariscono le anomalie diffuse e compare un’attività theta sul vertice e sulle regioni rolandiche<sup>16</sup>.

Sono state descritte due femmine con EEG tipico di SA e mutazione MECP2, compatibile con la diagnosi di sindrome di Rett<sup>53,83</sup>.



**Fig. 4.** Bambina di 11 anni con SA. Registrazione di un'assenza atipica, correlata con interruzione dell'attività motoria, come evidente dall'EMG di superficie dei mm. deltoidi ed estensori degli avambracci (cortesia del dott. A. Romeo, Osp. "Fatebenefratelli", Milano).

Lo studio neurofisiologico mediante *back-averaging* del mioclono della SA, in corso di stato di male mioclonico o di assenze miocloniche, ha evidenziato che esso è di origine corticale, con un pattern di attivazione rostro-caudale. In alcuni pazienti, inoltre, è stato messo in evidenza un mioclono ritmico focale o multifocale, quasi continuo, a 11 Hz circa, a carico delle mani o del volto, anch'esso di origine corticale<sup>35</sup>.

Le crisi, presenti in circa il 90% dei casi, iniziano per lo più nei primi anni di vita, spesso nel primo anno di vita, e sono piuttosto polimorfe: spasmi, crisi miocloniche, mioclono-atoniche, generalizzate tonico-cloniche, parziali motorie e complesse, assenze atipiche (Fig. 4), assenze miocloniche, convulsioni febbrili<sup>84</sup>. Sono stati riportati un esordio più precoce delle crisi e una maggiore severità dell'epilessia nei pazienti con delezione 15q11-13, rispetto a quelli con altro genotipo<sup>55</sup>.

L'epilessia della SA è relativamente benigna a lungo termine e il trattamento è in genere basato, a seconda dei casi, sull'acido valproico anche in associazione con l'etosuccinimide, e sulle benzodiazepine. Il topiramato si è dimostrato efficace in una casistica di cinque casi<sup>27</sup>. Il mioclono corticale può essere trattato con alte dosi (140 mg/kg/die) di piracetam<sup>35</sup>.

### La sindrome dell'inv-dup15

L'inversione duplicazione del cromosoma 15 (inv-dup15) è la più comune fra i marker cromosomici o cromosomi extrastrutturali. La prevalenza alla nascita è stimata essere 1:30.000<sup>73</sup>.

Il fenotipo può essere molto variabile, con presenza di ritardo mentale, disturbi comportamentali, disturbo generalizzato dello sviluppo, epilessia. Nella maggior parte dei casi il *neuroimaging* non svela alterazioni significative<sup>2</sup>.

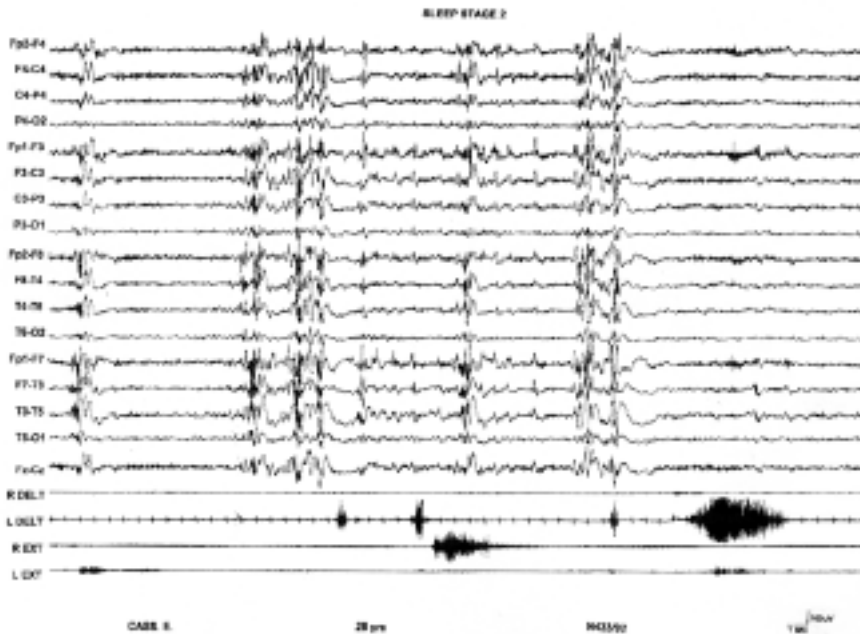
Si è affermato che il fenotipo è tanto più grave quanto più grande è il segmento di cromosoma 15 invertito e duplicato, seppure esistano evidenze che sembrano contraddire questo assunto<sup>14</sup>. Certamente, tuttavia, il fenotipo è strettamente correlato con il dosaggio della regione duplicata (quando essa contiene la regione "critica" SPW/SA)<sup>2</sup>. Tra i geni che avrebbero un ruolo nel fenotipo dell'inv-dup15 vi sono quelli per le subunità  $\alpha 5$  e  $\beta 3$  del recettore GABA e il gene P. La tetrasomia di questi geni potrebbe alterare l'attività del recettore GABA ed essere alla base di alcune delle principali caratteristiche cliniche della sindrome, quali le crisi, l'iperattività, l'aggressività e il disturbo autistico. Un altro gene, localizzato più distalmente, SLC12A6, che codifica per un cotrasportatore del cloro ed è espresso nel cervello, potrebbe essere implicato nella patogenesi delle crisi<sup>2</sup>.

L'epilessia ha esordio variabile, tra i 6 mesi e i 9 anni, e si può presentare in forma di spasmi infantili, di epilessia generalizzata sintomatica o di sindrome di Lennox-Gastaut (Fig. 5)<sup>26</sup>. In quest'ultimo caso, si tratta di una forma a prognosi severa, con crisi toniche, atoniche, tonico-cloniche ed assenze atipiche ad esordio tra i 4 e gli 8 anni. Sono state anche riportate crisi miocloniche, parziali complesse, assenze miocloniche riflesse<sup>220</sup>.

L'EEG è stato descritto nel dettaglio solo in pochi lavori ed è stata riportata la presenza di attività di fondo lenta, di anomalie epilettiformi multifocali in sonno il pattern tipico della sindrome di Lennox-Gastaut<sup>6</sup>. Nella nostra esperienza si conferma la variabilità del tipo di epilessia. È stato anche riportato un caso con punte centro-temporali nell'EEG intercritico<sup>32</sup> (Fig. 6).

### La lissencefalia classica

La lissencefalia classica viene distinta in sindrome di Miller-Dieker (SMD) e lissencefalia isolata (LI). Si tratta di un'anomalia della migrazione neuronale

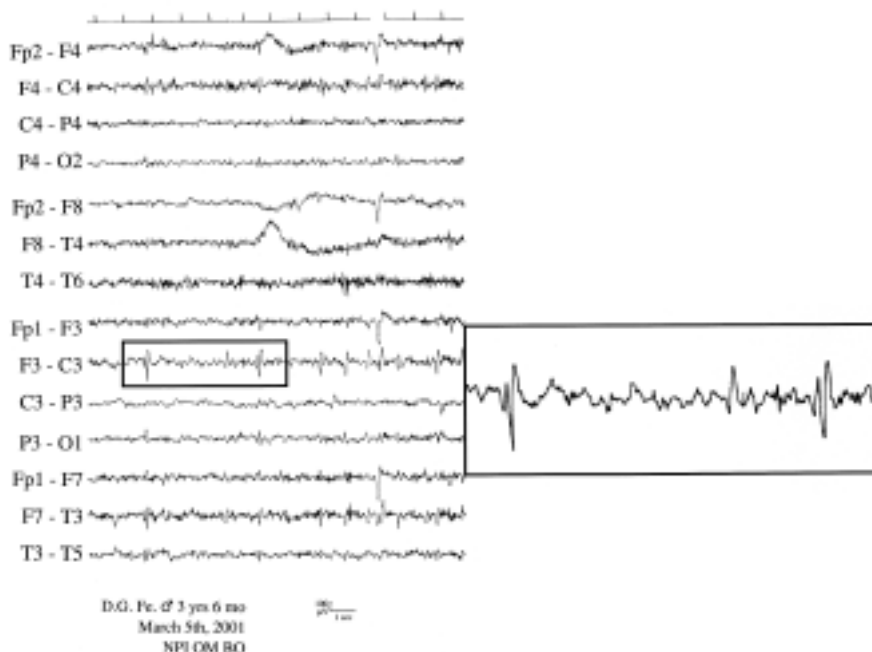


**Fig. 5.** Paziente di 26 anni con sindrome inv-dup15. L'EEG in sonno NREM mostra numerose brevi scariche diffuse di polipunta rapida, infracliniche, come nella s. di Lennox-Gastaut tipica.

che interviene tra la 12a e la 16a settimana di gestazione e che determina la formazione di una corteccia composta di 4 strati invece che di 6, come di norma. La SMD è caratterizzata da ritardo mentale profondo e, spesso, da assenza di acquisizioni psicomotorie, nonché da tipiche anomalie facciali: restringimento bi-temporale del cranio, naso corto, labbro superiore prominente, mandibola ipoplasica, ecc.; nella LI sono evidenti solo lievi dismorfismi <sup>66</sup>.

La lissencefalia classica è piuttosto rara, con una prevalenza di circa 1:85.470 nati vivi <sup>37</sup>.

Nella regione 17p13.3 è stato identificato il gene LIS 1 (PAFAH1B1) che codifica per un enzima inattivante del fattore attivante delle piastrine (PAF); il gene LIS 1 ha un ruolo importante nella stabilizzazione dei microtubuli neuronali la cui funzione è di fondamentale rilevanza nelle fasi di sviluppo del SNC <sup>72</sup>. La SMD è causata da ampie delezioni del gene LIS1 e di geni contigui (in circa il 92% dei casi) <sup>40</sup>. Il 65% dei pazienti con LI presentano una mutazione che coinvolge il gene LIS1 (40% una delezione dell'intero gene, 25% una mutazione intragenica). I pazienti con mutazioni missense hanno una lissencefalia più lieve di quelli con mutazioni troncanti o con delezione. La LI, nei soli maschi, può risultare anche da mutazioni del gene XLIS che, invece, nelle femmine de-



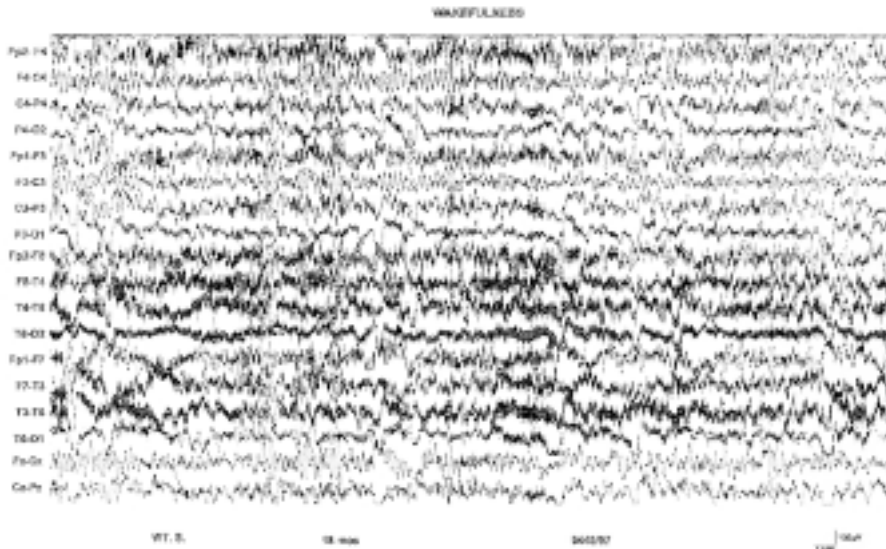
**Fig. 6.** Bambino di 3 anni e mezzo con sindrome inv-dup15. L'EEG evidenzia anomalie a tipo di PL di ampio voltaggio simili alle anomalie delle Epilessie Benigne dell'Infanzia.

termina il fenotipo eterotopia sottocorticale a banda (o “doppia corteccia”). La lissencefalia è prevalentemente anteriore nei bambini con mutazioni del gene XLIS, posteriore invece in quelli con alterazione del gene LIS1<sup>37</sup>.

Nella lissencefalia è presente già nel primo anno di vita un pattern EEG caratterizzato da ritmi inusualmente rapidi (“anacronistici”) di alto voltaggio che possono essere alternati con ritmi theta e delta, fino a costituire talvolta un quadro similiparitmico (Fig. 7). Con il tempo, l'attività lenta sparisce del tutto lasciando il posto ad attività alfa o beta, prevalente sulle regioni rolandiche o parietali e a ritmi più rapidi (a 15-25 Hz) predominanti sulle regioni posteriori<sup>30</sup>.

Le crisi, presenti in più del 90% dei casi, esordiscono in genere prima dei sei mesi di vita e sono polimorfe: spasmi, crisi miocloniche, crisi parziali motorie o complesse, talvolta anche sub-cliniche, crisi toniche, atoniche, assenze atipiche<sup>30 37</sup>.

La prognosi è sfavorevole sia riguardo le crisi che sono intrattabili, sia riguardo la durata di vita che non supera, nei casi riportati in letteratura, i 20 ventenni anni. Qualche risultato, transitorio, può essere ottenuto con la terapia corticosteroidica o con le benzodiazepine.



**Fig. 7.** Bambino di 18 mesi con lissencefalia (SMD). EEG in veglia testimone di un'attività di alto voltaggio, diffusa, prevalente sulle regioni medio-anteriori dei due emisferi.

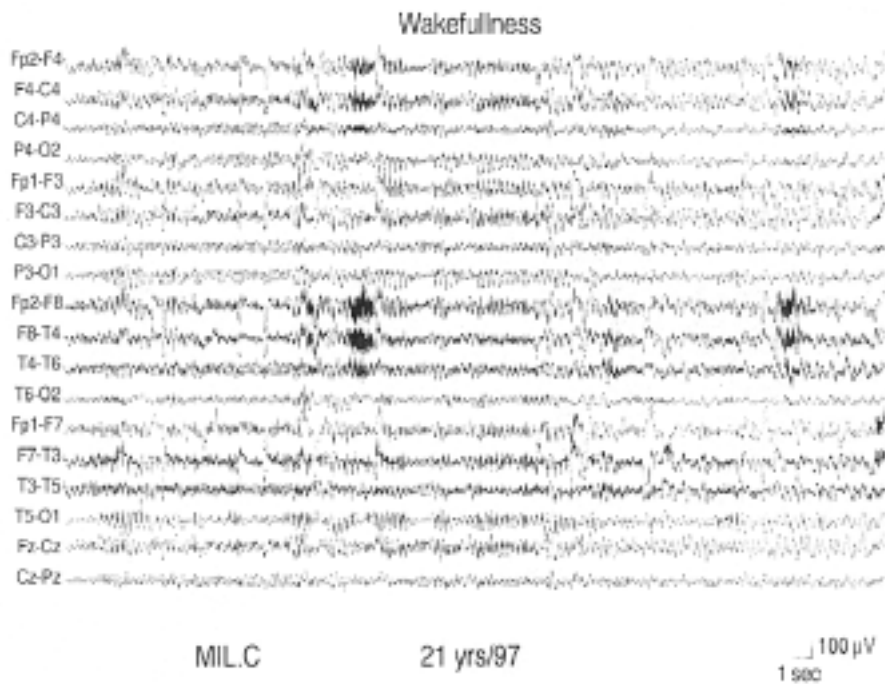
### La sindrome del ring 20

Il cromosoma 20 ad anello è una rara anomalia cromosomica. Sono stati finora descritti più di 30 casi, perlopiù sporadici ed in condizione di mosaico. Il fenotipo è caratterizzato da ritardo mentale di grado variabile, generalmente in assenza di dismorfismi maggiori; nel 90% dei casi sono presenti crisi epilettiche che rispondono scarsamente alla terapia. In alcuni casi sono state riportate alterazioni strutturali alla RMN (displasie corticali) o funzionali alla PET interessanti il lobo frontale e i gangli della base<sup>8 21 44 80</sup>.

Le regioni telomeriche p13 e q13 del cromosoma 20, che sono perdute nella formazione del ring, contengono geni implicati nella genesi di epilessie a trasmissione autosomica dominante, quali le convulsioni neonatali benigne, l'epilessia frontale notturna, che, però, sono diverse da un punto vista clinico ed EEG dalla sindrome del ring 20. Si ritiene, tuttavia, che anche l'epilessia della sindrome del ring 20 possa essere considerata una canalopatia<sup>74</sup>.

L'EEG intercritico si presenta con onde lente, punte o complessi punta-onda a localizzazione prevalentemente frontale. È stato anche descritto un pattern EEG apparentemente infraclinico costituito da onde theta a 5 Hz, multifocali, a localizzazione prevalentemente sulle regioni temporali<sup>11</sup>.





**Fig. 8.** Paziente di 21 con sindrome del cromosoma 20 ad anello. L'EEG, durante stato di male non convulsivo, è caratterizzato da sequenze di onde lente frammiste a punte; la frequenza dei complessi punta-onda si modifica nel corso dello stato.

Le crisi sono spesso polimorfe, ma più frequentemente parziali (frontali) o parziali anche secondariamente generalizzate, con un esordio molto variabile, generalmente nell'infanzia. Con l'inizio delle crisi sopravvengono anche frequenti episodi di stato di male non convulsivo. Durante questi episodi di stato i soggetti presentano un restringimento dello stato di coscienza, comportamenti bizzarri, automatismi motori e verbali, perseverazioni, espressione spaventata. Durante lo stato possono anche essere presenti mioclonie, palpebrali o periorali<sup>32</sup>. Le crisi possono essere riflesse, da video-game o da stress psichici<sup>70 80</sup>.

L'EEG critico è caratterizzato da sequenze di onde lente frammiste a punte con una frequenza dei complessi punta-onda che può modificarsi nel corso della scarica (Fig. 8). Questi stati di male possono essere quotidiani o settimanali e possono avere anche la durata di un'ora<sup>11 21 44 80</sup>.

L'epilessia è farmacoresistente e persiste in età adulta. La chirurgia non è stata efficace in un caso con displasia corticale<sup>44</sup>. In un caso si è dimostrato efficace l'impianto di uno stimolatore del nervo vago<sup>13</sup>.



## La sindrome di Down

La sindrome di Down (SD) o trisomia 21 è l'anomalia cromosomica più diffusa nei soggetti con ritardo mentale (prevalenza di circa 1:700 nati vivi). Il fenotipo è caratteristico: ritardo mentale, bassa statura, ipotonia, microbrachicefalia, rime palpebrali rivolte in alto, epicanto, microtia, collo corto, solco palmare unico, cardiopatie congenite<sup>69</sup>.

La trisomia del cromosoma 21, dovuta a mancata disgiunzione durante la meiosi, è causa di SD nel 95% dei casi; circa il 4% dei pazienti presentano translocazione sbilanciata e l'1% circa presenta mosaicismo; in una percentuale minima di soggetti è presente duplicazione della regione 21q22.3.

Dal punto di vista neuropatologico, il pattern dei giri corticali è semplificato e sono state descritte anomalie citoarchitettoniche, quali riduzione del numero delle cellule granulari (GABAergiche), ridotta densità neuronale, ritardata mielinizzazione, disgenesia delle spine dendritiche<sup>32</sup>.

Nella SD, le crisi epilettiche, seppure con una certa variabilità nei vari studi condotti sia in senso retrospettivo che prospettico, sono presenti in circa il 10% dei casi<sup>68</sup>. Riguardo il tipo di epilessia nella SD, v'è una certa eterogeneità. Infatti, circa il 35% dei soggetti con SD presentano spasmi infantili, con un'evoluzione talora verso la sindrome di Lennox-Gastaut, che nella SD può presentarsi più tardivamente che in altre condizioni. Però, sono stati anche riportati casi con epilessia mioclonica benigna o con epilessia riflessa<sup>36 77</sup>.

L'età di esordio dell'epilessia e delle crisi riflesse tende a coincidere nella SD (2-24 anni circa). Le crisi riflesse sono precipitate da differenti stimoli inattesi, la loro frequenza è in genere alta (anche pluriquotidiane). Lo stesso stimolo può anche evocare diversi tipi di crisi, ad esempio assenze atipiche o crisi toniche.

La prognosi dell'epilessia e la risposta alla terapia possono variare molto in funzione della forma presentata dai pazienti. Generalmente, le crisi miocloniche rispondono molto bene all'acido valproico, alle benzodiazepine o anche al vigabatrin. In alcuni casi, con spasmi più resistenti alla terapia, può rivelarsi utile ricorrere ad un breve ciclo di trattamento corticosteroidico<sup>32 36</sup>. Abitualmente, però, l'evoluzione dell'epilessia è piuttosto benigna, anche nei casi di spasmi infantili, con la progressiva riduzione in frequenza e "focalizzazione" delle anomalie parossistiche.

## La sindrome del cromosoma X fragile

Subito dopo la SD, in termini di prevalenza, v'è la sindrome del cromosoma X fragile (Fra-X) che colpisce soprattutto i soggetti maschi (1:1500). Si tratta di una condizione per la quale era stata dimostrata, in terreni privi di acido folico, una "fragilità" sul braccio lungo del cromosoma X nella regione q27<sup>56</sup>. Nel

1991 è stato identificato il gene che è stato chiamato FMR1 (Fragile X Mental Retardation)<sup>29</sup>. Si tratta di un gene piuttosto grande, composto di 17 esoni (38 Kb). Il gene FMR1 anomalo, nei soggetti affetti da Fra-X, presenta un ampliamento abnorme di un trinucleotide o tripletta (CGG). Nei soggetti normali queste triplette generalmente non superano le 50 unità, nelle femmine portatrici vanno da 40-50 fino a 200 unità, ma possono superare le 200 unità nei maschi affetti. In quest'ultimo caso si verifica una vera e propria cascata molecolare nel senso che quando il numero di triplette CGG è superiore a 200 si determina un aumento della metilazione della regione, il che vuol dire anche un deficit di trascrizione del RNA e quindi l'assenza di una proteina funzionante<sup>28</sup>.

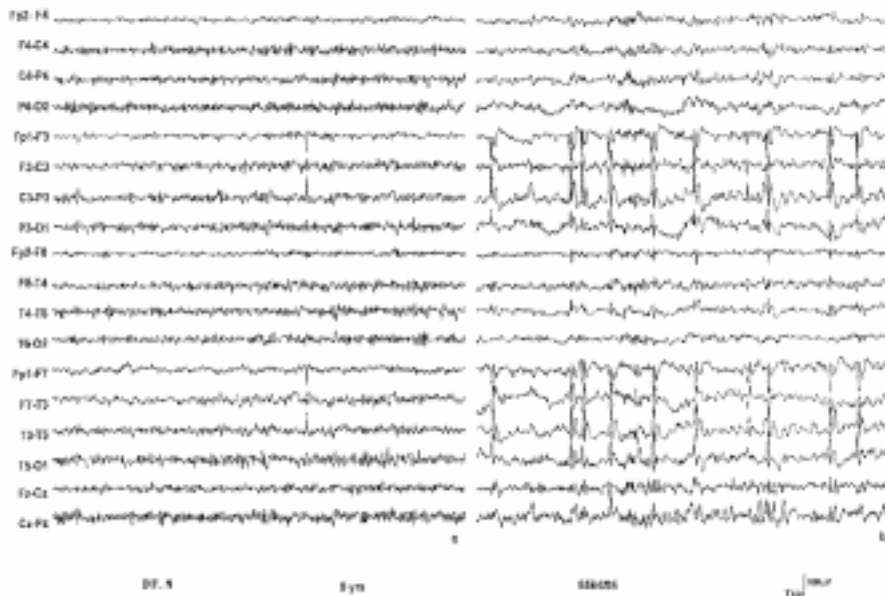
È stato prodotto un modello transgenico (topo) di Fra-X. I topi *knockout* portatori della mutazione sul gene FMR1 sono sostanzialmente più suscettibili dei topi normali a presentare crisi evocate da uno stimolo audiogenico. Questo dato sembra quindi confermare in pieno quanto sopra detto riguardo l'ipereccitabilità corticale e l'epilessia nel modello umano del Fra-X<sup>60</sup>.

I dati neuropatologici e il *neuroimaging* nei soggetti Fra-X non spiegano chiaramente perché questa condizione genetica è associata all'epilessia. Comunque, *post-mortem*, è stata evidenziata la presenza di dendriti corticali lunghi e sottili o anomali o a maggior densità<sup>42</sup>; la RMN ha mostrato aumentato volume ippocampale<sup>67</sup>.

Alcuni dati neurofisiologici (SEP giganti) e la recente evidenza che i topi *knockout* FMR1 sono particolarmente suscettibili alle crisi audiogeniche sembrano indicare una certa relazione tra FMRP e ipereccitabilità corticale<sup>26,60</sup>. La FMRP può avere un ruolo nella regolazione dell'RNAm a livello dei dendriti. Le spine dendritiche sono più lunghe e più frequentemente di morfologia "immatura" nelle cellule piramidali del V strato della corteccia visiva di topi *knockout* FMR1<sup>45</sup>; nei topi *knockout* FMR1, le *mossy fibers* del giro dentato dell'ippocampo hanno un'alterata distribuzione<sup>46</sup>, l'espressione corticale del recettore GluR1 risulta depressa ed è ridotta la "*long term potentiation*" a livello corticale<sup>54</sup>. È stato anche riscontrato un numero ridotto di recettori mGlu5 legati al neurone post-sinaptico e, in particolare, alle forme costitutive delle proteine Homer, con possibili conseguenti alterazioni della plasticità sinaptica<sup>31</sup>.

Il fenotipo fisico, oltre che dall'ipotonìa, dal macroorchidismo e dalla presenza di padiglioni auricolari inusualmente larghi, può essere caratterizzato anche dal coinvolgimento del tessuto connettivo in altri distretti corporei (ad es., prollasso della valvola mitrale). Nel Fra-X è anche riconoscibile un fenotipo comportamentale e psichico: si tratta di soggetti con ritardo mentale che spesso presentano anche iperattività, disturbi del linguaggio, tratti autistici (evitamento oculare), difensività tattile, stereotipie, *hand-biting*, accessi di rabbia improvvisi, ecc.<sup>63</sup>.

Nel Fra-X possono essere presenti crisi epilettiche e anomalie EEG. Il pattern EEG intercritico è caratterizzato da anomalie che generalmente interessa-



**Fig. 9.** Soggetto maschio di 9 anni con Fra-X. (a) EEG in veglia testimone di una singola punta di alto voltaggio localizzata sulle regioni centro-temporali dell'emisfero destro. (b) In sonno si registra una marcata attivazione delle anomalie parossistiche sulle medesime regioni.

no in maniera indipendente le regioni centro-temporali dei due emisferi, compaiono intorno ai 3-4 anni e si possono ritrovare fino ai 12-13 anni. V'è un'attivazione abbastanza marcata di queste anomalie nel sonno NREM (Fig. 9). La densità delle punte aumenta nelle fasi di sonno NREM e si riduce invece nel sonno REM. Questo caratteristico pattern EEG è presente in circa il 40-50% dei casi <sup>59 61</sup>.

Valutando un ampio gruppo di soggetti con Fra-X, reclutati in Italia e negli Stati Uniti, la percentuale di crisi è risultata essere compresa tra il 17 e il 30%, rispettivamente, nelle valutazioni retrospettiche e prospettiche. L'esordio delle crisi è compreso fra i 2 e i 9 anni e si tratta prevalentemente di crisi parziali con perdita della coscienza, meno frequentemente di crisi generalizzate o di crisi parziali semplici. Infine, vi possono essere convulsioni in iperpiressia. Il controllo di queste crisi, con una terapia adeguata, è raggiunto in un numero abbastanza alto di casi: generalmente, almeno l'80% dei soggetti con Fra-X raggiunge un buon controllo delle crisi in età abbastanza precoce, senza ricadute, mantenendo naturalmente nel tempo la terapia. Il trattamento è sostanzialmente quello utilizzato nelle epilessie parziali (carbamazepina, barbiturico, in alcuni casi acido valproico) <sup>62</sup>.

## La sindrome di Klinefelter

La sindrome di Klinefelter (SK) è una condizione frequente caratterizzata da ritardo mentale lieve o medio, disturbi comportamentali, sterilità, alta statura, arti lunghi, alterazione dei caratteri sessuali (ipogonadismo, ginecomastia, peluria ridotta). La prevalenza è stimata essere 1:596 neonati maschi. L'anomalia genetica è riconducibile ad una non disgiunzione meiotica dei cromosomi sessuali, con la presenza di uno o più cromosomi X. Le forme a mosaico derivano da una non disgiunzione post-zigotica dei cromosomi X<sup>81</sup>.

Le alterazioni neuropatologiche non sono specifiche, sebbene in un caso sia stata descritta la presenza di polimicrogiria e megalencefalia<sup>9</sup>.

Le crisi epilettiche sono presenti nel 2-10% dei casi<sup>32</sup>. La più ampia casistica di pazienti con SK ed epilessia è stata riportata da Tatum et al. (1998)<sup>82</sup>: la maggior parte dei pazienti presentava una forma generalizzata di epilessia, con assenze atipiche, crisi generalizzate tonico-cloniche, *bouffées* di complessi punta-onda generalizzati. Altri pazienti presentavano crisi parziali. L'EEG è piuttosto aspecifico con attività di fondo lenta e anomalie focali o generalizzate. In genere l'epilessia ha una buona prognosi, essendo ben controllata dalla terapia<sup>19 32 82</sup>.

## Conclusioni

Le anomalie cromosomiche non rappresentano una causa frequente di epilessia, ma le sindromi cromosomiche si accompagnano con un alto rischio di crisi epilettiche<sup>32</sup>. La recente proposta di classificazione della ILAE ha recepito questa evidenza, inserendo alcune anomalie cromosomiche tra le malattie frequentemente associate a crisi o a sindromi epilettiche<sup>24</sup>.

La suscettibilità a presentare crisi epilettiche può dipendere da un difetto di funzionamento basato su disfunzioni neurotrasmettitoriali (GABA, glutammato) o dei canali (potassio), dovuti alle stesse anomalie cromosomiche o da anomalie strutturali del SNC causate dalle stesse anomalie cromosomiche o da entrambe le situazioni. Ad esempio, nella sindrome di Angelman, nell'inv-dup15, nella sindrome di Down, nella sindrome del cromosoma X fragile è ipotizzabile una ipereccitabilità corticale, basata su disfunzioni neurotrasmettitoriali (GABA, glutammato) o di canali (potassio). In altre forme, invece, quali la delezione 6q, la lissencefalia classica, la severità dell'epilessia e la sua prognosi sembrano essere legate piuttosto con l'entità delle anomalie tissutali. Nella delezione dell'1p36 e nella delezione 4p16 sembrano in gioco entrambi i fattori. Non è, invece, ancora chiara la fisiopatologia dell'epilessia nella trisomia 12p, nel ring 14, nel ring 20, nella SK.

L'analisi accurata dei pattern elettroclinici delle forme di epilessia associate con le anomalie cromosomiche può essere estremamente utile nella pratica

clinica, sia in termini nosografici che di counselling e può contribuire ad aumentare le conoscenze sulla genetica dell'epilessia. Per esempio, pattern EEG simili tra loro, come quelli riportati nella S. di Angelman e nella 4p-, sembrano essere tipici dei disturbi cromosomici in generale piuttosto che tipici di determinate anomalie cromosomiche. Al contrario, le Punte Rolandiche riportate nella S. del FRX nella Klinefelter e nella tripla X e sporadicamente nell'inv-dup15 sembrano caratterizzare le anomalie cromosomiche con un'epilessia ad evoluzione benigna<sup>32</sup>. Al tal fine è, però, necessario raccogliere casistiche più ampie ed omogenee, studiate accuratamente e in maniera pluridisciplinare, dai genetisti e dai clinici.

### Riassunto

Negli ultimi anni il progredire delle conoscenze in ambito genetico e l'applicazione di nuove metodiche diagnostiche (FISH, Southern blot, PCR, ecc.) ha consentito di identificare l'associazione di alcune anomalie cromosomiche con specifici pattern elettroclinici. Gli studi clinici finora pubblicati hanno per lo più preso in considerazione casi sporadici o casistiche piuttosto limitate e la descrizione della semeiologia delle crisi e delle caratteristiche EEG è risultata spesso insufficiente al fine di classificare l'epilessia.

In questa review verrà presa in esame la correlazione genotipo-fenotipo elettroclinico in una serie di quadri peculiari con anomalie cromosomiche, la delezione 1p36, la delezione 4p16, la delezione terminale 6q, la trisomia 12p, il ring 14, la sindrome di Angelman, l'inv-dup15, la lissencefalia classica, il ring 20, la sindrome di Down, la sindrome del cromosoma X fragile, la sindrome di Klinefelter.

L'analisi accurata di questi pattern elettroclinici specifici può essere estremamente utile nella pratica clinica e può contribuire ad aumentare le conoscenze sulla genetica delle epilessie.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Battaglia A. *Del 1p36 syndrome: a newly emerging clinical entity*. Brain Dev 2005;27:358-61.
- <sup>2</sup> Battaglia A. *The inv dup(15) or idic(15) syndrome: a clinically recognisable neurogenetic disorder*. Brain Dev 2005;27:365-9.
- <sup>3</sup> Battaglia A, Carey JC. *Update on the clinical features and natural history of Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS): experience with 48 cases*. Am J Hum Genet 2000;6:127.
- <sup>4</sup> Battaglia A, Carey JC, Wright TJ. *Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome*. Adv Pediatr 2001;48:75-113.
- <sup>5</sup> Battaglia A, Carey JC. *Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome*. Brain Dev 2005;27:362-4.
- <sup>6</sup> Battaglia A, Gurrieri F, Bertini E, Bellacosa A, Pomponi MG, Paravatou-Petsotas M, et al. *The inv dup(15) syndrome: a clinically recognizable syndrome with altered behavior, mental retardation, and epilepsy*. Neurology 1997;48:1081-6.

- 7 Battaglia D, Zampino G, Zollino M, Mariotti P, Acquafondata C, Lettori D, et al. *Electroclinical patterns and evolution of epilepsy in the 4p- syndrome*. *Epilepsia* 2003;44:1183-90.
- 8 Biraben A, Semah F, Ribeiro MJ, Douaud G, Remy P, Depaulis A. *PET evidence for a role of the basal ganglia in patients with ring chromosome 20 epilepsy*. *Neurology* 2004;63:73-7.
- 9 Budka H. *Megalencephaly and chromosomal anomaly*. *Acta Neuropathol (Berl)* 1978;43:263-6.
- 10 Campbell K, Flavin N, Ivens A, Robert B, Buckingham M, Williamson R. *The human homeobox gene HOX7 maps to 4p16.1 and is deleted in Wolf-Hirschhorn syndrome patients*. *Am J Hum Genet* 1989;45(Suppl)A179.
- 11 Canevini MP, Sgro V, Zuffardi O, Canger R, Carozzo R, Rossi E, et al. *Chromosome 20 ring: a chromosomal disorder associated with a particular electroclinical pattern*. *Epilepsia* 1998;39:942-51.
- 12 Centerwall WR, Thompson WP, Allen IE, Fobes CD. *Translocation 4p- syndrome*. *Am J Dis Child* 1975;129:366-70.
- 13 Chawla J, Sucholeiki R, Jones C, Silver K. *Intractable epilepsy with ring chromosome 20 syndrome treated with vagal nerve stimulation: case report and review of the literature*. *J Child Neurol* 2002;17:778-80.
- 14 Chifari R, Guerrini R, Pierluigi M, Cavani S, Sgro V, Elia M, et al. *Mild generalized epilepsy and developmental disorder associated with large inv dup(15)*. *Epilepsia* 2002;43:1096-100.
- 15 Clayton-Smith J, Laan L. *Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects*. *J Med Genet* 2003;40:87-95.
- 16 Dalla Bernardina B, Fontana E, Sgrò V, Colamaria V, Elia M. *Myoclonic status in non-progressive encephalopathies*. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd Ed. London: John Libbey & Co. Ltd 1992, pp. 137-144.
- 17 Dan B, Boyd SG. *Angelman syndrome reviewed from a neurophysiological perspective. The UBE3A-GABRB3 hypothesis*. *Neuropediatrics* 2003;34:169-76.
- 18 De Lorey TM, Olsen RW. *GABA and epileptogenesis: comparing gabrb3 gene-deficient mice with Angelman syndrome in man*. *Epilepsy Res* 1999;36:123-32.
- 19 Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Scuderi C, Del Gracco S, Stefanini MC. *Seizures in Klinefelter's syndrome: a clinical and EEG study of five patients*. *Ital J Neurol Sci* 1995;16:231-8.
- 20 Elia M, Guerrini R, Musumeci SA, Bonanni P, Gambardella A, Aguglia U. *Myoclonic absence-like seizures and chromosome abnormality syndromes*. *Epilepsia* 1998;39:660-3.
- 21 Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Scuderi C, Del Gracco S, Bottitta M, et al. *Sindrome del cromosoma 20 ad anello ed epilessia: descrizione di un caso*. *Boll Lega It Epil* 1998;101/103:265-6.
- 22 Elia M, Musumeci SA, Ferri R, Cammarata M. *Trisomy 12p and epilepsy with myoclonic absences*. *Brain Dev* 1998;20:127-30.
- 23 Elia M, Striano P, Fichera M. *6q terminal deletion syndrome is associated with a distinctive EEG and clinical pattern. A report of five cases*. *Epilepsia* 2006, in press.
- 24 Engel J jr. *A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology*. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
- 25 Faivre L, Morichon-Delvallez N, Viot G, Martinovic J, Pinson MP, Aubry JP, et al. *Prenatal detection of a 1p36 deletion in a fetus with multiple malformations and a review of the literature*. *Prenat Diagn* 1999;19:49-53.
- 26 Ferri R, Musumeci SA, Elia M, Del Gracco S, Scuderi C, Bergonzi P. *BIT-mapped somatosensory evoked potentials in the fragile X syndrome*. *Neurophysiol Clin* 1994;4:413-26.
- 27 Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. *Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome*. *Neurology* 2000;54:1185-8.
- 28 Fridell RA, Benson RE, Hua J, Bogard HP, Cullen BR. *A nuclear role for the Fragile X mental retardation protein*. *EMBO J* 1996;15:5408-14.
- 29 Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, Pieretti M, Sutcliffe JS, Richards S, et al. *Variation of the CGG Repeat at the Fragile X Site Results in Genetic Instability: Resolution of the Sherman Paradox*. *Cell* 1991;67:1047-58.
- 30 Gastaut H, Pinsard N, Raybaud CH, Aicardi J, Zifkin B. *Lissencephaly (agyria-pachygyria): clinical findings and serial EEG studies*. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:167-80.



- <sup>31</sup> Giuffrida R, Musumeci S, D'Antoni S, Bonaccorso CM, Giuffrida-Stella AM, Oostra BA, et al. *A reduced number of metabotropic glutamate subtype 5 receptors are associated with constitutive homer proteins in a mouse model of fragile X syndrome*. J Neurosci 2005;25:8908-16.
- <sup>32</sup> Gobbi G, Genton P, Pini A, Gurreri F, Livet M-O. *Epilepsies and chromosomal disorders*. In: Roger J, Bureau M, Dravet CH, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th Ed. London: John Libbey & Co. Ltd 2005, pp. 467-492.
- <sup>33</sup> Gottfried M, Lavine L, Roessmann U. *Neuropathological findings in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome*. Acta Neuropathol 1981;55:163-5.
- <sup>34</sup> Guerrini R, Bureau M, Mattei MG, Battaglia A, Galland MC, Roger J. *Trisomy 12p syndrome: a chromosomal disorder associated with generalized 3-Hz spike-and-wave discharges*. Epilepsia 1990;31:557-66.
- <sup>35</sup> Guerrini R, De Lorey TM, Bonanni P, Moncla A, Dravet C, Suisse G, et al. *Cortical myoclonus in Angelman syndrome*. Ann Neurol 1996;40:39-48.
- <sup>36</sup> Guerrini R, Gobbi G, Genton P, Bonanni P, Carrozzo R. *Chromosomal abnormalities*. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997, pp. 2533-46.
- <sup>37</sup> Guerrini R, Sicca F, Parmeggiani L. *Epilepsy and malformations of the cerebral cortex*. Epileptic Disord 2003;5(Suppl 2):S9-S26.
- <sup>38</sup> Guthrie RD, Aase JM, Asper AC, Smith DW. *The 4p- syndrome. A clinically recognizable chromosomal deletion syndrome*. Am J Dis Child 1971;122:421-5.
- <sup>39</sup> Hain D, Leversha M, Campbell N. *The ascertainment and implications of an unbalanced translocation in the neonate: familial 1:15 translocation*. Aust Paediatric J 1980;16:196-200.
- <sup>40</sup> Hattori M, Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, Inoue K. *Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet-activating factor acetylhydrolase*. Nature 1994;370:216-8.
- <sup>41</sup> Heilstedt HA, Burgess DL, Anderson AE, Chedrawi A, Tharp B, Lee O, et al. *Loss of the potassium channel  $\beta$ -subunit gene, KCNAB2, is associated with epilepsy in patients with 1p36 deletion syndrome*. Epilepsia 2001;42:1103-11.
- <sup>42</sup> Hinton VJ, Brown WT, Wisniewski K, Rudelli RD. *Analysis of neocortex in three males with the fragile X syndrome*. Am J Med Genet 1991;41:289-94.
- <sup>43</sup> Ieshima A, Takeshita K. *Chromosome abnormalities and epileptic seizures*. Jpn J Hum Genet 1988;33:49-60.
- <sup>44</sup> Inoue Y, Fujiwara T, Matsuda K, Kubota H, Tanaka M, Yagi K, et al. *Ring chromosome 20 and non-convulsive status epilepticus. A new epileptic syndrome*. Brain 1997;120:939-53.
- <sup>45</sup> Irwin SA, Idupulapati M, Gilbert ME, Harris JB, Chakravarti AB, Rogers EJ, et al. *Dendritic spine and dendritic field characteristics of layer V pyramidal neurons in the visual cortex of fragile-X knockout mice*. Am J Med Genet 2002;111:140-6.
- <sup>46</sup> Ivancov TL, Greenough WT. *Altered mossy fiber distributions in adult Fmr1 (FVB) knockout mice*. Hippocampus 2002;12:47-54.
- <sup>47</sup> Ivens A, Flavin N, Williamson R, Dixon M, Bates G, Buckingham M, et al. *The human homeobox gene HOX7 maps to chromosome 4p16.1 and may be implicated in Wolf-Hirschhorn syndrome*. Hum Genet 1990;84:473-6.
- <sup>48</sup> Kagitani-Shimono K, Imai K, Otani K, Kamio N, Okinaga T, Toribe Y, et al. *Epilepsy in Wolf-Hirschhorn syndrome (4p-)*. Epilepsia 2005;46:150-5.
- <sup>49</sup> Knight-Jones E, Knight S, Heussler H, Regan R, Flint J, Martin K. *Neurodevelopmental profile of a new dysmorphic syndrome associated with submicroscopic partial deletion of 1p36.3*. Dev Med Child Neurol 2000;42:201-6.
- <sup>50</sup> Kyllerman M. *On the prevalence of Angelman syndrome*. Am J Med Genet 1995;59:405.
- <sup>51</sup> Kumada T, Ito M, Miyajima T, Fujii T, Okuno T, Go T, et al. *Multi-institutional study on the correlation between chromosomal abnormalities and epilepsy*. Brain Dev 2005;27:127-34.
- <sup>52</sup> Kurosawa K, Kawame H, Okamoto N, Ochiai Y, Akatsuka A, Kobayashi M, et al. *Epilepsy and neurological findings in 11 individuals with 1p36 deletion syndrome*. Brain Dev 2005;27:738-82.
- <sup>53</sup> Laan LA, Vein AA. *A Rett patient with a typical Angelman EEG*. Epilepsia 2002;43:1590-2.



- <sup>54</sup> Li J, Pelletier MR, Perez Velazquez JL, Carlen PL. *Reduced cortical synaptic plasticity and GluR1 expression associated with fragile X mental retardation protein deficiency*. Mol Cell Neurosci 2002;19:138-51.
- <sup>55</sup> Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, Dong HJ, Chen P, Theriaque D, et al. *Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome*. J Med Genet 2001;38:834-45.
- <sup>56</sup> Lubs HA. *Marker X chromosome*. Am J Med Genet 1969;21:231-44.
- <sup>57</sup> McKusick VA. *Mendelian inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders*. 11<sup>th</sup> Ed. Baltimore: John Hopkins University Press 1994, pp. 176-260.
- <sup>58</sup> Morimoto M, Usuku T, Tanaka M, Otabe O, Nishimura A, Ochi M, et al. *Ring chromosome 14 with localization-related epilepsy: three cases*. Epilepsia 2003;44:1245-9.
- <sup>59</sup> Musumeci SA, Colognola RM, Ferri R, Gigli GL, Petrella MA, Sanfilippo S, et al. *Fragile-X syndrome: a particular epileptogenic EEG pattern*. Epilepsia 1988;29:41-7.
- <sup>60</sup> Musumeci SA, Bosco P, Calabrese G, Bakker C, De Sarro GB, Elia M, et al. *Audiogenic seizures susceptibility in transgenic mice with fragile X syndrome*. Epilepsia 2000;41:19-23.
- <sup>61</sup> Musumeci SA, Ferri R, Elia M, Colognola RM, Bergonzi P, Tassinari CA. *Epilepsy and fragile X syndrome: a follow-up study*. Am J Med Genet 1991;38:511-3.
- <sup>62</sup> Musumeci SA, Hagerman RJ, Ferri R, Bosco P, Dalla Bernardina B, Tassinari CA, et al. *Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome*. Epilepsia 1999;40:1092-9.
- <sup>63</sup> Neri G, Opitz JM, Mikkelsen M, Jacobs PA, Davies K, Turner G. *Conference Report: third international workshop on the fragile X and Xlinked mental retardation*. Am J Med Genet 1988;30:61-328.
- <sup>64</sup> Ono J, Nishiike K, Imai K, Otani K, Okada S. *Ring chromosome 14 complicated with complex partial seizures and hypoplastic corpus callosum*. Pediatr Neurol 1999;20:70-2.
- <sup>65</sup> Parmeggiani A, Goggi G, Guerrini R, Poggioli D, Giovanardi Rossi P. *Epileptic seizures in patients with 4p syndrome*. Epilepsia 1993;34(Suppl 2):177.
- <sup>66</sup> Pilz DT, Quarrell OWJ. *Syndromes with lissencephaly*. J Med Genet 1996;33:319-33.
- <sup>67</sup> Reiss AL, Lee J, Freund L. *Neuroanatomy of fragile X syndrome: the temporal lobe*. Neurology 1994;44:1317-24.
- <sup>68</sup> Romano C, Tine A, Fazio G, Rizzo R, Colognola RM, Sorge G, et al. *Seizures in patients with trisomy 21*. Am J Med Genet 1990;7(Suppl):298-300.
- <sup>69</sup> Romano C. *La sindrome di Down. Linee guida per la diagnosi, l'assistenza ed il follow-up*. In: Balestrazzi P, ed. *Linee guida assistenziali nel bambino con patologia malformativa*. Parma: CSH 1994, pp. 91-101.
- <sup>70</sup> Roubertie A, Petit J, Genton P. *Ring chromosome 20: an identifiable epileptic syndrome*. Rev Neurol 2000;156:149-53.
- <sup>71</sup> Russo S, Cogliati F, Viri M, Cavalleri F, Selicorni A, Turolla L, et al. *Novel mutations of ubiquitin protein ligase 3A gene in Italian patients with Angelman syndrome*. Hum Mutat 2000;15:387.
- <sup>72</sup> Sapir T, Elbaum M, Reiner O. *Reduction of microtubule catastrophe events by LIS1, platelet-activating factor acetylhydrolase subunit*. EMBO J 1997;16:6977-84.
- <sup>73</sup> Schinzel A, Niedrist D. *Chromosome imbalances associated with epilepsy*. Am J Med Genet (Semin Med Genet) 2001;106:119-24.
- <sup>74</sup> Serrano-Castro PJ, Aguilar-Castillo MJ, Olivares-Romero J, Jimenez-Machado R, Molina-Aparicio MJ. *Ring chromosome 20: an epileptic channel disorder?* Rev Neurol 2001;32:237-41.
- <sup>75</sup> Sgrò V, Riva E, Canevini MP. *4p(-) syndrome: a chromosomal disorder associated with a particular EEG pattern*. Epilepsia 1995;36:1206-14.
- <sup>76</sup> Shirasaka Y, Ito M, Okuno T, Fujii T, Nozaki K, Mikawa H. *Ring 14 chromosome with complex partial seizures: a case report*. Brain Dev 1992;14:257-60.
- <sup>77</sup> Silva ML, Cieuta C, Guerrini R, Plouin P, Livet MO, Dulac O. *Early clinical and EEG features of infantile spasms in Down syndrome*. Epilepsia 1996;37:977-82.
- <sup>78</sup> Singh R, Gardner RJ, Crossland KM, Scheffer IE, Berkovic SF. *Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters*. Epilepsia 2002;43:127-40.
- <sup>79</sup> Stec I, Wright TJ, van Ommen GJ. *WHSCI, a 90 kb SET domain-containing gene, expressed in early development and homologous to a Drosophila dysmorphia gene maps in the Wolf-Hirschhorn syndro-*

- me critical region and is fused to IgH in t(4;14) multiple myeloma.* Hum Mol Genet 1998;7:1071-82.
- <sup>80</sup> Takahashi Y, Shigematsu H, Kubota H. *Nonphotosensitive video game-induced partial seizures.* Epilepsia 1995;36:837-41.
- <sup>81</sup> Tarani L, Raguso G, Lampariello S, Colloidi F, Bruni LA. *Sindrome di Klinefelter: proposta di protocollo assistenziale.* In: Balestrazzi P, ed. *Linee guida assistenziali nel bambino con patologia malformativa.* Parma: CSH 1996, pp. 119-129.
- <sup>82</sup> Tatum WO, Passaro EA, Elia M, Guerrini R, Gieron M, Genton P. *Seizures in Klinefelter's syndrome.* Pediatr Neurol 1998;19:275-8.
- <sup>83</sup> Valente KD. *Another Rett patient with a typical Angelman EEG.* Epilepsia 2003;44:873-4.
- <sup>84</sup> Viani F, Romeo A, Viri M. *Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome.* J Child Neurol 1995;10:467-71.
- <sup>85</sup> Wenger SL, Steele MW, Becker DJ. *Clinical consequences of deletion 1p35.* J Med Genet 1988;25:263.
- <sup>86</sup> Wright TJ, Ricke DO, Denison K. *A transcript map of the newly defined 165 kb Wolf-Hirschhorn syndrome critical region.* Hum Mol Genet 1997;6:317-24.
- <sup>87</sup> Yamanouchi H, Imataka G, Nakagawa E. *An analysis of epilepsy with chromosomal abnormalities.* Brain Dev 2005;27:370-7.
- <sup>88</sup> Yunis E, Quintero L, Lebovici M. *Monosomy 1pter.* Hum Genet 1981;56:279-82.
- <sup>89</sup> Zankl A, Addor MC, Maeder-Ingvar M, Schorderet DF. *A characteristic EEG pattern in 4p- syndrome: case report and review of the literature.* Eur J Pediatr 2001;160:123-7.
- <sup>90</sup> Zollino M, Lecce R, Fischetto R. *Mapping the Wolf-Hirschhorn syndrome phenotype outside the currently accepted WHS critical region and defining a new critical region, WHSCR-2.* Am J Hum Genet 2003;72:590-7.
- <sup>91</sup> Zori RT, Hendrickson J, Woolven S, Whidden EM, Gray B, Williams CA. *Angelman syndrome: clinical profile.* J Child Neurol 1992;7:270-80.