

EPILESSIE METABOLICHE AD ESORDIO NEL PRIMO ANNO DI VITA: AVANZAMENTI CLINICO-DIAGNOSTICI

Metabolic epilepsies in the first year of life: diagnostic and clinical advances

A. Celato
C. Caforio
C. Liberanome
V. Leuzzi

*Istituto di Neuropsichiatria Infantile,
Sapienza Università di Roma*

RIASSUNTO

Le epilessie ad esordio precoce costituiscono una sfida di grande rilevanza nella pratica clinica in neurologia pediatrica anche se manca tuttora un inquadramento tassonomico-categoriale e prognostico completo che possa orientare il processo diagnostico. Sebbene gli errori congeniti del metabolismo e le epilessie a matrice genetica rappresentino una causa rara di epilessia, un inquadramento diagnostico precoce risulta indispensabile per un corretto approccio clinico-terapeutico. In questa review verranno analizzati i recenti avanzamenti nel campo della encefalopatie epilettiche ad esordio entro il primo anno di vita, focalizzando l'attenzione sulle sindromi epilettiche metaboliche per le quali è possibile un intervento terapeutico specifico in modo da sottolinearne le peculiarità cliniche, identificare i passaggi progressivi necessari ad orientare le indagini di laboratorio, delineare i pattern elettroencefalografici cui sono associate ed evidenziare le difficoltà nel campo della diagnosi differenziale. Le sindromi epilettiche ad esordio precoce verranno divise a seconda che il sintomo epilessia si presenti come aspetto unico o caratterizzante oppure compaia in associazione con altri disturbi neurologici ed in relazione al decorso acuto o cronico-progressivo. L'epilessia piridossina-dipendente e l'epilessia da deficit del trasportatore cerebrale del glucosio (deficit del GLUT1) costituiscono infatti solo gli ultimi esempi di epilessie su base dismetabolica trattabili farmacologicamente ma, più di tutto, rappresentano patologie emblematiche dell'attuale avanzamento scientifico nel campo della patofisiologia delle epilessie e di come alterazioni neurotrasmettitoriali e deficit energetici possano causare anomalie della scarica neuronale, ritardo di sviluppo e disturbi del movimento.

SUMMARY

Early onset epileptic encephalopathies represent a major challenge in neurological clinical practice although a complete taxonomic, diagnostic and prognostic picture is still developing. Even if inborn errors of metabolism and genetic seizures are a relatively rare cause of epilepsy, a precocious diagnosis is needed with respect to a correct clinical approach and a timely therapeutic strategy. In the present paper we review recent advances in epileptic encephalopathies beginning during the first year of life. We mainly focus on treatable metabolic syndromes in order to outline a clinical depiction, laboratory investigation workup, electroencephalographic patterns and differential diagnosis. Epileptic syndromes will be classified according to the fact that epilepsy dominate clinical overture or is associated with other neurologic disorders, and concerning its clinical course (acute vs chronic). Pyridoxine dependent seizure and GLUT1 deficiency syndrome are only the last examples of metabolic treatable epilepsies but most of all symbolize recent acquired knowledge on the field of epileptic pathophysiology in terms of neurotransmitters alterations and energy failure that give rise to pathologic neuronal discharge, developmental delay and movement disorders.

PAROLE CHIAVE

Epilessie metaboliche - Piridossina/piridossal-5'-fosfato - Deficit di Glut1 - Disturbi del metabolismo della Serina - Deficit di creatina

KEY WORDS

Metabolic epilepsies - Pyridoxine/pyridoxal-5'-phosphate - Glut1 deficiency - Disorders of serine metabolism - Disorders of creatine metabolism

INTRODUZIONE

La fenomenologia epilettica costituisce, in età pediatrica, una materia di particolare interesse speculativo e rappresenta il disordine più frequente nella pratica clinica neurologica, interessando lo 0,5-1% dei pazienti in età evolutiva, con un'incidenza annuale variabile fra 5-7 casi ogni 10.000 soggetti dalla nascita fino ai 15 anni di vita¹. La rilevanza dei disordini metabolici e dei fattori genetici nel determinismo delle sindromi

epilettiche è tuttora controversa, così che gli errori congeniti del metabolismo (ECM), pur responsabili di un numero limitato di sindromi epilettiche, presentano un'incidenza variabile fra 0,1-300 casi ogni 100.000 nati vivi, mentre fattori monogenici e plurigenici sembrano esser coinvolti in circa il 20-40% delle sindromi epilettiche^{2,3}. In questo scenario le encefalopatie epilettiche ad esordio entro il primo anno di vita giocano un ruolo di primo piano da una parte nel definire la rilevanza di determinanti metaboliche e genetiche quali fattori causali di specifici quadri sindromici e dall'altra a sviluppare ed elaborare modelli patofisiologici di malattia.

Anche nel campo della categorizzazione semiologica delle epilessie neonatali, ad un numero sempre crescente di entità sindromiche nella letteratura scientifica fa da contraltare un numero esiguo di sindromi ufficialmente riconosciute⁴ ed in particolare due delle varianti ad esordio entro il primo anno di vita, la sindrome di Ohtahara (EIEE) e l'encefalopatia mioclonica precoce (EME), presentano da una parte un notevole grado di sovrapposizione⁵ e dall'altra sembrano rappresentare due entità plurieziologiche⁶⁻¹³.

Sul piano della fisiopatologia, gli avanzamenti scientifici nel campo della neurofisiologia hanno permesso di passare da generiche considerazioni concernenti la maggiore suscettibilità cerebrale neonatale all'epilessia a riflessioni più mirate in termini di neurotrasmissione e sottotipi recettoriali età dipendenti che sembrano meglio inquadrare il fenomeno epilessia al punto da avviare riflessioni e prospettive terapeutiche mirate alle caratteristiche funzionali e molecolari dei recettori neuronali¹⁴.

In un panorama così complesso e, per certi versi, ancora in via di costruzione, risulta indispensabile un'ottica di insieme che orienti l'approccio clinico ed uno strumento categoriale che, lungi dal rendere eccessivamente rigida la materia, indirizzi il processo diagnostico. Un approccio semplificato rappresenta in questo senso il compromesso più adatto fra l'istanza di precisa definizione sindromica e la necessaria elasticità e progressività della ricerca anche solo in termini di "cosa" e "dove" cercare nella diagnostica metabolica.

Le encefalopatie epilettiche ad esordio entro il primo anno di vita possono essere divise in:

- encefalopatie epilettiche in cui l'*epilessia* costituisce il *sintomo unico* o comunque *caratterizzante* il fenotipo clinico;
- encefalopatie epilettiche in cui l'*epilessia* costituisce un *sintomo associato* ad altri sintomi neurologici oppure è parte di un fenotipo multisistemico complesso *ad esordio acuto* in cui segni e sintomi di disfunzione metabolica dominano il quadro clinico;
- encefalopatie epilettiche in cui l'*epilessia* costituisce un *sintomo associato* ad altri quadri neurologici ed è parte di un fenotipo multisistemico complesso *ad evoluzione cronico-progressiva* in cui il complesso sindromico si chiarisce nel tempo.

Sulla base di questo schema elementare di inquadramento delle sindromi epilettiche ad esordio precoce (Tab. I), cercheremo di fornire strumenti semplici e di immediata evidenza utili ad indirizzare la pratica clinica. Nell'impossibilità di procedere ad una disamina di tutte le patologie d'area, si è focalizzata l'attenzione sulle patologie che, suscettibili di trattamento farmacologico, necessitano e meglio beneficiano di un precoce riconoscimento. Alla trattazione verrà affiancato, per ciascuna di esse, un box diagnostico-terapeutico con fini esemplificativi per un più rapido ed agile orientamento.

SINDROMI EPILETTICHE DISMETABOLICHE: EPILESSIA SINTOMO CARATTERIZZANTE OD UNICO

Fanno parte di questo sottoraggruppamento quell'insieme di sindromi epilettiche ad esordio precoce (primi mesi di vita) in cui l'epilessia domina il quadro clinico mentre altri segni neurologici, che si associano col passare del tempo, sono di difficile inquadramento ed appare arduo differenziare se siano parte di un fenotipo complesso di cui l'epilessia costituisce uno dei sintomi oppure risultato di una compromissione di sviluppo che accompagna o segue l'epilessia.

LE EPILESSIE VITAMINO DIPENDENTI

Epilessia piridossino dipendente

Descritta per la prima volta da Hunt et al.¹⁵, l'epilessia piridossino-dipendente è una malattia autosomica recessiva con un'incidenza ampiamente variabile nelle

TAB. I. Epilessie genético-dismetaboliche: patofisiologia.

	Errori congeniti del metabolismo (ECM)	Patofisiologia
Epilessia sintomo caratterizzante od unico	Epilessia piridossino dipendente Iperprolinemia tipo II Iposfosfatasi congenita (con epilessia) Epilessia responsiva all'acido folinico Epilessia piridossal-5'-fosfato responsiva Deficit di sulfito ossidasi e deficit del cofattore molibdeno	Dipendenza da una vitamina o da un cofattore enzimatico
	Deficit del GLUT1	Deficit energetico
	Ritardo di sviluppo, epilessia e diabete neonatale (DEND)	Canalopatia
	Aciduria 4-idrossibutirrica (SSADH) Deficit di GABA-transaminasi Iperglicinemia non chetotica	Disordine neurotrasmettitoriale
	Sindrome di Ohtahara (EIEE) Encefalopatia mioclonica precoce (EME)	Sconosciuta o multifattoriale
Esordio acuto in fenotipo sindromico	Disordini del ciclo dell'urea Acidopatie organiche Deficit di glutazione sintetasi Aminoacidopatie Malattia delle urine a sciroppo d'acero (MSUD)	Intossicazione endogena
	Malattia di Tay Sachs/Sandhoff	Malattia da accumulo
	Disordini del metabolismo della biotina	Dipendenza da una vitamina o da un cofattore enzimatico
	Disordini congeniti della glicosilazione (CDG)	Disordini associati a malformazione cerebrale
Evoluzione cronico-progressiva in fenotipo sindromico	Malattie mitocondriali Sindrome di Rett	Sconosciuta o multifattoriale
	Deficit di adenilosuccinato liasi Deficit di diidropirimidasi Deficit di diidropirimidina deidrogenasi	Disordini del metabolismo delle purine e pirimidine
	Disordini del metabolismo della creatina Malattie mitocondriali	Deficit energetico
	Malattie da deficit del metabolismo della serina	Disordine neurotrasmettitoriale
	Malattia di Menkes	Dipendenza da una vitamina o da un cofattore enzimatico
	Ceroidolipofuscinosi (NCL) Malattia di Krabbe Disordini perossisomiali Sindrome di Niemann-Pick tipo C	Malattia da accumulo

diverse aree geografiche^{16, 17}, variabilità almeno in parte attribuibile alla mancata diffusione routinaria del trial con piridossina. Questa sindrome è causata da una mutazione del gene ALDH7A1 localizzato sul cromosoma 5q31 che codifica per l'antiquitina¹⁸, una aldeide deidrogenasi a localizzazione mitocondriale coinvolta nel catabolismo della lisina e ricalca, a tutti

gli effetti, il prototipo delle encefalopatie epilettiche vitamino dipendenti¹⁶. La piridossina (vitamina B6) svolge la funzione di cofattore in più di 140 differenti vie metaboliche¹⁹ ed in particolare è coinvolta nel metabolismo e nel turnover neurotrasmettitoriale. La malattia sembrerebbe imputabile ad un deficit di piridossal-5'-fosfato, la forma biologicamente attiva della

vitamina, determinato dalla formazione di prodotti di condensazione (Fig. 1) fra il piridossal-5'-fosfato ed un intermedio del metabolismo della lisina. Clinicamente è possibile distinguere una variante classica o tipica di malattia ed una o più varianti atipiche; la variante classica è caratterizzata da un quadro epilettico ad esordio precoce, ore o giorni dopo la nascita (in letteratura sono presenti casi isolati in cui movimenti intrauterini anomali percepiti dalla gestante sono stati interpretati come equivalenti epilettici). Le varianti atipiche comprendono forme ad esordio tardivo (fino ai 2 anni di vita) o varianti nelle quali è differente la responsività in termini di tempo di risposta o dosaggio della piridossina e di sensibilità agli altri farmaci antiepilettici. Le varianti atipiche si associano inoltre ad un corredo sintomatologico che comprende ittero neonatale, ipotermia, distonia, microcefalia ma anche asfissia peripartum, difficoltà di alimentazione, disordini dei movimenti oculari e compromissione cognitiva a carattere progressivo precedute da un quadro prodromico caratterizzato da irrequietezza, irritabilità e vomito che anticipa le convulsioni.

In questo quadro sindromico le crisi presentano semiologia variabile con un esordio precoce di uno status epilepticus che evolve in epilessia generalizzata o parziale. Anche sul piano dello studio EEG non sembrano emergere pattern patognomonic, sebbene un tracciato a tipo burst-suppression con evoluzione in 5-6 mesi in un pattern ipsaritmico rappresenta il quadro più frequente anche se sono descritti pazienti con tracciato con onde lente delta ad alto voltaggio continue od intermittenti con o senza punte sincrone ad 1-3 Hz^{17 20}. Lo studio per neuroimmagini ha permesso di rilevare la presenza di displasia cerebellare, ipoplasia od atrofia emisferica, assottigliamento del corpo calloso, interessamento della sostanza bianca periventricolare e casi isolati di emorragia intraventricolare spontanea od idrocefalo ad esordio tardivo senza che le anomalie riscontrate possano, nella pratica, costituire un quadro radiologico caratterizzante. Ai fini pratici l'ipotesi diagnostica sembra giustificata nei casi nei quali un'epilessia ad esordio neonatale, spesso sotto forma di convulsione protratta farmacoresistente, compare in un paziente con anamnesi gestazionale e perinatale negativa e che presenta un'epilessia prevalentemente mio-

clonica con tracciato a tipo burst suppression. Step clinici e di laboratorio necessari alla diagnosi ed approccio terapeutico sono sintetizzati nel Box 1. Un meccanismo del tutto analogo a quello dell'epilessia piridossino dipendente è emerso recentemente essere la possibile causa di epilessia nei pazienti affetti da *iperprolinemia tipo II*. L'iperprolinemia tipo II è un raro disordine del metabolismo amminoacidico determinato da una mutazione del gene della Δ^1 -pirroli-5-carbossilato deidrogenasi (PC deidrogenasi) localizzato sul cromosoma 1p36. La malattia è associata ad un ritardo mentale progressivo ed, in alcuni casi, ad un'epilessia finora a patogenesi sconosciuta. In uno studio recente Farrant et al.²¹ hanno evidenziato la formazione in vitro di un addotto di condensazione fra l'acido Δ^1 -pirroli-5-carbossilico, il prodotto del metabolismo intermedio della prolina che si accumula nei soggetti affetti, ed il piridossal-5'-fosfato con conseguente deficit secondario di vitamina B6 (Fig. 1). Epilessia piridossino responsiva e iperprolinemia tipo II condividerebbero quindi un meccanismo analogo di deficit di vitamina B6. Discorso analogo può essere fatto per l'ipofosfatasi congenita, determinata da un deficit autosomico recessivo di una fosfatasi alcalina non specifica importante nel trasporto intracellulare del calcio e nella mineralizzazione ossea e che porta ad un deficit di trasporto intracellulare del PLP. Ipercalcemia, ridotti livelli di fosfatasi alcalina, osteomalacia ed epilessia ne costituiscono il quadro clinico caratteristico con risposta positiva dell'epilessia alla piridossina.

EPILESSIA RESPONSIVA ALL'ACIDO FOLINICO

Considerata una variante dell'epilessia piridossino responsiva²², questa sindrome costituisce tuttora una entità enigmatica sia in termini eziologici sia patofisiologici sia biochimici. Sul piano clinico è caratterizzata da un'epilessia ad esordio precoce, a distanza di ore o giorni dalla nascita, a semiologia variabile accompagnata ad irritabilità, ittero ed alterazioni dello stato di coscienza. All'EEG si evidenzia un tracciato a tipo burst-suppression ad evoluzione ipsaritmica ma sono stati descritti casi caratterizzati da una discontinuità dell'attività di fondo con punte-onde lente multifocali. Nel 1995 Hyland et al.²³, sulla base di uno studio

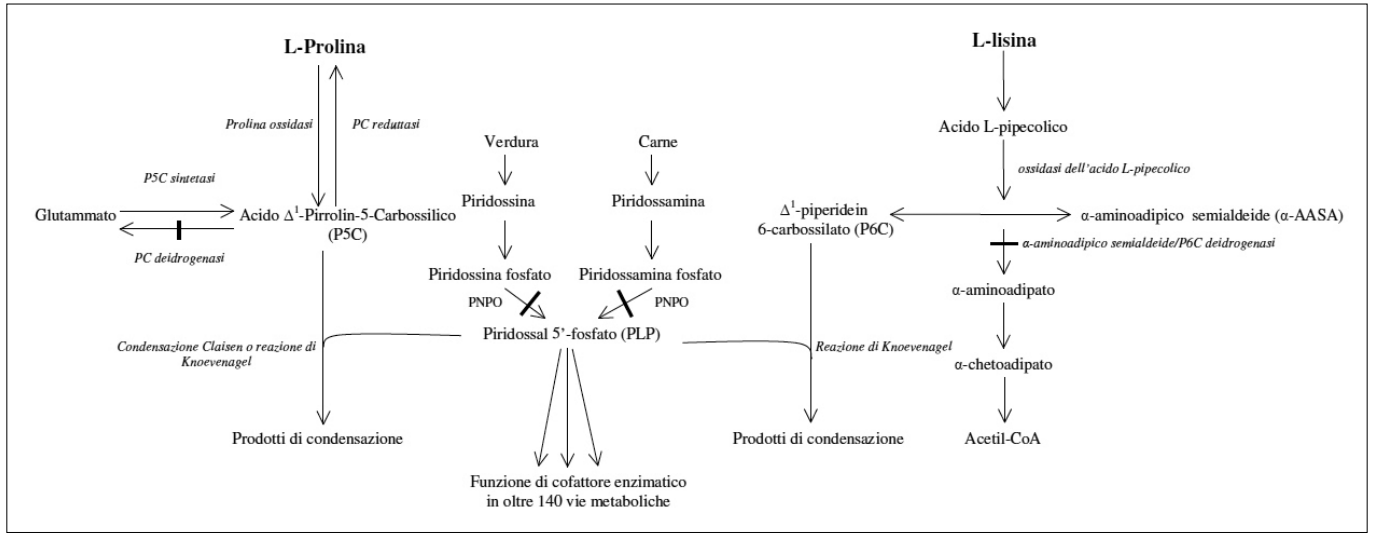


FIG. 1. Metabolismo della vitamina B₆: piridossina (vitamina B₆) e piridossamina, introdotte con la dieta, vengono convertite in piridossal-5'-fosfato (PLP), la forma attiva della vitamina, che svolge il ruolo di cofattore enzimatico in più di 140 vie metaboliche, fra le quali anche il metabolismo di alcuni neurotrasmettitori.

L'epilessia piridossino dipendente è determinata da un deficit di α -aminoadipico semialdeide deidrogenasi o antiquitina, enzima coinvolto nel metabolismo della lisina responsabile di una reazione di equilibrio fra Δ^1 -piperidein 6-carbossilato (P6C) ed α -aminoadipico semialdeide (α -AASA). L'accumulo di P6C determina una condensazione Knoevenagel fra il gruppo aldeide del PLP ed il gruppo metilene C5 attivato dall'anello piperideinico del P6C con conseguente deficit secondario di piridossal-5'-fosfato (PLP).

L'epilessia piridossal-5'-fosfato responsiva è causata da un deficit di piridoss(am)in-fosfato ossidasi (PNPO), l'enzima responsabile dell'attivazione della piridossina, con conseguente deficit primario di PLP.

Nell'iperprolinemia tipo II l'acido Δ^1 -Pirrolin-5-Carbossilico (P5C), un intermedio del metabolismo della prolina, si accumula in conseguenza del deficit di Δ^1 -pirrolin-5-carbossilato deidrogenasi (PC deidrogenasi). Il P5C va incontro ad una condensazione per effetto di una reazione fra il carbonio C4 dell'anello pirrolinico del P5C ed il carbonio del gruppo aldeide del piridossal-fosfato con conseguente deficit secondario di piridossal-5'-fosfato (PLP).

con cromatografia ad alta pressione (high pressure liquid chromatography, HPLC) del liquor dei soggetti affetti, hanno evidenziato la presenza di due componenti biochimiche di natura ancora indeterminata successivamente confermate in altri pazienti affetti, che rappresentano tuttora gli unici markers biochimici di malattia (Box 2). La comune responsività alla piridossina, parallelismi clinici e biochimici fanno sì che questa sindrome e l'epilessia piridossino-responsiva possano essere considerate due varianti di una stessa malattia.

EPILESSIA DIPENDENTE DAL PIRIDOSSAL-5'-FOSFATO

Descritta per la prima volta da Bräutigam et al. ²⁴, questa variante sindromica della epilessia piridossino-

dipendente fu identificata in una serie di pazienti che presentavano una encefalopatia epilettica ad esordio precoce non responsiva ai farmaci antiepilettici classici e resistente anche alla piridossina. Lo studio biochimico del liquido cefalorachidiano e delle urine dei pazienti affetti evidenziò un aumento dei metaboliti della L-DOPA (aumento della metossitirosina nel CSF e del vanil-lattato nelle urine), una diminuzione dei metaboliti della dopamina (acido omovanillico) e della serotonina (acido 5-idrossindolacetico) e fu inizialmente attribuita ad un deficit della decarbossilasi degli L-aminoacidi (AADC). Successivamente, in seguito al rilievo di un aumento di treonina e glicina nel CSF, ad un deficit di piridossal-5'-fosfato (PLP), cofattore dell'AADC, della treonina deidratasi e dei sistemi di clivaggio della glicina.

Solo recentemente²⁵ è stato possibile identificare, quale causa di malattia, una mutazione del gene della piridoss(am)in-fosfato ossidasi (PNPO) localizzato sul cromosoma 17q21.2 responsabile dell'attivazione funzionale della piridossina introdotta con la dieta (Fig. 1), con conseguente deficit primario di PLP. La malattia, in parte per la recente identificazione ed in parte per l'indisponibilità su scala mondiale ed il mancato utilizzo del PLP, presenta una incidenza non valutabile in relazione allo scarso numero di casi presenti in letteratura ma appare ampiamente sottodiagnosticata.

I sintomi caratteristici di questa encefalopatia epilettica sono una epilessia a crisi polimorfe ad esordio entro poche ore dalla nascita associata a prematurità, distress respiratorio, deficit di crescita, acidosi metabolica, anemia, ipoglicemia ed ipotonia. I pazienti non rispondono ai farmaci antiepilettici classici e la risposta alla piridossina è spesso parziale oppure del tutto assente.

Il tracciato EEG mostra spesso un quadro a tipo burst-suppression con isolate punte focali e lo studio per neuroimmagini è negativo (Box 3).

EPILESSIE DA DEFICIT ENERGETICO

Epilessia da deficit del trasportatore cerebrale del glucosio (deficit del GLUT1)

Descritta per la prima volta da De Vivo et al. nel 1991²⁶, questa encefalopatia presenta un fenotipo clinico variabile sia in termini di età d'esordio sia in relazione al quadro clinico. Può presentarsi sotto forma di un'epilessia mioclonica ad esordio neonatale (1-4 mesi) od infantile, oppure con un quadro di assenze del bambino, sotto forma di ritardo di sviluppo a patogenesi incerta o come una atassia acquisita. Si distinguono sostanzialmente una variante classica di malattia, una variante atipica, un fenotipo responsivo alla dieta glucidica (correlazione del quadro neurologico con l'alimentazione: le performances motorie e mentali peggiorano col digiuno e migliorano con la dieta glucidica) ed un fenotipo con epilessia associata a discinesia parossistica da esercizio (movimenti distonici, coreoatetosi, ballistici che compaiono in corrispondenza dei segmenti corporei sottoposti ad esercizio prolungato)²⁷. Il quadro epilettico, se presente,

ha semiologia polimorfa con frequenza variabile delle crisi (giornaliere, settimanali, mensili) ed è associato ad altri sintomi neurologici (episodi apnoici e disturbi dei movimenti oculari a tipo opsoclono, microcefalia, incoordinazione motoria, ipotonia/spasticità, emiplegia alternante, atassia intermittente, distonia, coreoatetosi, disturbi del linguaggio, microcefalia, letargia, sonnolenza, ritardo mentale). L'associazione di epilessia polimorfa ad esordio precoce associata a disordini dei movimenti oculari con successiva comparsa di disturbi del movimento deve sempre far pensare a questo quadro sindromico (Box 4). L'EEG evidenzia un tracciato interittale nella norma ed un tracciato critico caratterizzato da rallentamenti focali e complessi punta-onda generalizzati a 2,5-4 Hz. In letteratura sono descritti sporadici miglioramenti del tracciato dopo assunzione di glucosio soprattutto nella variante responsiva alla dieta glucidica. Alle neuroimmagini classiche non si evidenziano alterazioni significative mentre alla PET è frequente un diminuito uptake corticale, temporomesiale, talamico e dei gangli della base del fluorodesossiglucosio (FDG)²⁸. La dieta chetogena, frequentemente utilizzata in altre epilessie farmacoresistenti, rappresenta in questo caso come nell'epilessia da deficit del complesso della piruvato deidrogenasi l'unico esempio di terapia dietetica specifica.

Un'altra sindrome associata ad alterazione del metabolismo glucidico, descritta da Shimomura et al. nel 2007²⁹, va sotto l'acronimo di sindrome DEND (developmental delay, epilepsy, and neonatal diabetes) ed è determinata da una mutazione di un gene localizzato sul cromosoma 11p15.1 che codifica per una subunità di un canale del potassio ATP dipendente (KCNJ11) espresso nelle beta-cellule pancreatiche, nel muscolo e nelle cellule neuronali centrali e periferiche. Sono state descritte numerose mutazioni di questo gene con un buon grado di correlazione genotipo-fenotipo almeno sul piano del diabete neonatale mentre sono finora cinque le mutazioni che si associano ad epilessia farmacoresistente, ritardo delle acquisizioni, dismorfismi ed astenia progressiva. Il meccanismo attraverso il quale il canale del potassio ad espressione neuronale diffusa può causare il quadro epilettico è ancora sconosciuto sebbene l'evidenziazione di un effetto di "guadagno di funzione" delle mutazioni identificate con aumento della corrente del potassio ed

iperpolarizzazione neuronale possa far pensare ad un effetto di alterazione dell'equilibrio eccitazione-inibizione o ad un effetto del canale sui neuroni a funzione inibitoria. Sul piano terapeutico è invece descritto un miglioramento del quadro neurologico a seguito di terapia con sulfaniluree (gliclazide, glibenclamide) ed ipoglicemizzanti orali.

EPILESSIA SINTOMO ASSOCIATO: FENOTIPO SINDROMICO ACUTO

Fanno parte di questo sottoraggruppamento quell'insieme di sindromi epilettiche ad esordio precoce (primi mesi di vita) nelle quali l'epilessia è parte di un quadro sindromico complesso in cui i segni e sintomi di scompenso metabolico acuto (letargia, rifiuto dell'alimentazione, vomito, coma) dominano il quadro clinico.

DEFICIT DEL METABOLISMO DELLA BIOTINA

I disturbi del metabolismo della biotina comprendono due entità morbose, il deficit di biotinidasi ed il deficit multiplo di carbossilasi o deficit di olocarbossilasi sintetasi³⁰, che si caratterizzano per un quadro sindromico ad esordio precoce (1-3 mesi di vita) costituito da letargia o coma con acidosi lattica e chetosi, congiuntivite e segni cutanei (dermatite eritematosa, eruzioni vescico-bollose, alopecia e dermatosi), disturbi respiratori, atrofia ottica progressiva ed un quadro neurologico caratterizzato da epilessia farmacoresistente ad esordio precoce, ritardo psicomotorio, disturbi del movimento e sordità neurosensoriale. Il tracciato EEG non presenta caratteristiche patognomoniche, sono descritti quadri suppression-burst ad evoluzione ipsaritmica ma anche tracciati multifocali e sul piano delle neuroimmagini sono stati descritti casi associati ad edema cerebrale, atrofia cerebrale ed alterazioni della sostanza bianca. Entrambe le forme sono determinate da un deficit di biotina determinata nel caso del deficit di biotinidasi (Chr. 3p25) da una mancata idrolizzazione della biocitina (biotinilhisina) introdotta con la dieta e nel caso del deficit multiplo di carbossilasi (Chr. 21q22.1) dalla funzione della olocarbossilasi sintetasi quale enzima che media il legame covalente della biotina a cinque differenti

carbossilasi. Il deficit quantitativo o funzionale di biotina determina una alterazione del metabolismo degli acidi grassi, degli amminoacidi e del glucosio ma il preciso meccanismo attraverso il quale questo deficit è responsabile dell'epilessia appare ancora incerto tenuto conto dell'ampio numero di funzioni che la biotina svolge anche in termini di controllo dell'espressione genica e dell'attività mitotica cellulare³¹. Un quadro dismetabolico ad esordio acuto abbinato ad una epilessia farmaco-resistente deve quindi orientare sempre il processo diagnostico (Box 5).

EPILESSIA SINTOMO ASSOCIATO: FENOTIPO SINDROMICO CRONICO

Fanno parte di questo sottoraggruppamento quell'insieme di sindromi epilettiche ad esordio precoce nelle quali l'epilessia è parte di un quadro sindromico complesso ad evoluzione cronica in cui il fenotipo completo di malattia si sviluppa col tempo e non è possibile identificare il complesso dei sintomi clinici se non in un'ottica progressiva.

DEFICIT DEL METABOLISMO DELLA SERINA

I disturbi della biosintesi della serina³² comprendono tre varianti: variante classica o da deficit di fosfoglicerato deidrogenasi (Chr. 1q12), variante atipica o deficit di 3-fosfoserina fosfatasi (Chr. 7p15.2) e variante a patogenesi ignota. Questa sindrome è caratterizzata da un quadro di microcefalia congenita, ritardo psicomotorio ed epilessia farmacoresistente associati ad altri sintomi ad evoluzione progressiva (ritardo di crescita intrauterina, anemia megaloblastica, cataratta, ipogonadismo, ittiosi, pubertà tardiva, polineuropatia progressiva, quadriplegia spastica). Le crisi presentano carattere polimorfo con tracciato EEG di tipo ipsaritmico od un tracciato multifocale con rallentamento dell'attività di fondo. Alle neuroimmagini si evidenzia una ipomielinizzazione con attenuazione severa di segnale nella sostanza bianca. Il quadro clinico si caratterizza per una epilessia severa ad esordio precoce associata, nelle fasi avanzate di malattia, a ritardo mentale (Box 6). La patogenesi è ancora ignota sebbene la L-serina svolga un ruolo

di primo piano in numerose reazioni cellulari ed in particolare rappresenti, a livello neuronale, un precursore neuromodulatorio e neurotrasmettitoriale. I disordini del metabolismo della serina così come i disordini del metabolismo della glicina determinerebbero un'alterazione dell'N-metil-D-aspartato con conseguenze sia sul piano neuropsichiatrico sia su quello neurologico.

DISTURBI DEL METABOLISMO DELLA CREATINA

Costituiscono tre quadri sindromici³³, deficit di arginino-glicina amidinotransferasi (AGAT, Chr. 19p13.3) deficit di guanidinoacetato-N-metiltransferasi (GAMT, Chr. 15q15.3) e deficit del trasportatore della creatina (SLC6A8, Chr. Xq28), caratterizzati da ritardo/arresto di sviluppo, ritardo mentale, tratti autistici, disturbi di linguaggio, disturbi del movimento (sintomi extrapiramidali, paraparesi) ed epilessia ad esordio precoce (4 mesi dalla nascita). Il quadro epilettico, più frequente nella variante da deficit di GAMT, è caratterizzato da crisi polimorfe farmacoresistenti (tranne nella variante da deficit del trasportatore della creatina in cui le crisi sono meno frequenti ed in genere farmacoresponsive) con tracciato EEG che presenta alterazioni dell'attività di fondo e caratteristiche di multifocalità. Alle neuroimmagini si evidenziano alterazioni di segnale del globus pallidus e della sostanza bianca associate ad un quadro atrofico progressivo ed alla caratteristica

BOX 1 Epilessia piridossino dipendente

Diagnosi

- Trial con 1-5 dosi e.v di piridossina (100 mg) durante monitoraggio EEG con evidenza di risoluzione clinica ed elettroencefalografica delle crisi in 2-6 minuti (i pazienti positivi devono essere monitorati fino a 24 ore successive al trial per il rischio di letargia e crisi d'apnea)
- Dosaggio dell'acido pipercolico e dell' α -aminoadipico semialdeide (α -AASA) nel CSF, nel plasma e nelle urine
- Ricerca mutazioni del gene ALDH7A1

Terapia

Piridossina 15-50 mg/kg/die con risposta clinica completa con una mediana di 9 giorni. Terapia a vita; risultati a lungo termine poco noti.

BOX 2 Epilessia responsiva all'acido folinico

Diagnosi

- Trial con 1-5 dosi e.v di piridossina (100 mg) durante monitoraggio EEG con risoluzione clinica ed elettroencefalografica delle crisi in 2-6 minuti
- Valori normali dell'acido pipercolico e dell' α -AASA nel CSF, nel plasma e nelle urine che permette di escludere l'epilessia piridossino dipendente
- Ricerca cromatografica (HPLC) dei due markers biochimici di natura indeterminata nel CSF

Terapia

Acido folinico 2,5-5 mg due volte al giorno eventualmente associato a piridossina o piridossal-5'-fosfato. Terapia a vita, risultati a lungo termine e dosaggio terapeutico ottimale ancora poco noti.

BOX 3 Epilessia piridossal-5'-fosfato dipendente

Diagnosi

- Trial con 1-5 dosi e.v di piridossina (100 mg) durante monitoraggio EEG con parziale od assente risposta clinica ed elettroencefalografica delle crisi
- Dosaggio acido omovanillico (HVA), acido 5 idrossindolacetico (5-HIA), 3 metossitirosina, treonina e glicina nel CSF e del vanil-lattato nelle urine
- Ricerca mutazioni gene PNPO

Terapia

P5'P (50-100 mg/kg/die) oppure P5'P (30 mg/kg/die) abbinato a 100 mg di piridossina endovena ripetuti nei giorni successivi fino ad un dosaggio di 500 mg di piridossina con eventuale aggiunta di acido folinico (5 mg/die per 2-3 giorni)

BOX 4 Epilessia da deficit del GLUT-1

Diagnosi

- Glicorachia (<40 mg/dL), rapporto glicorachia/glicemia (0,33 \pm 0,01), dosaggio lattato nel CSF (<1,3 mmol/L)
- Studio funzionale (V_{max} , K_m) del trasporto del 3-O-metil-D-glucosio nei globuli rossi
- Sequenziamento del gene del GLUT-1 (SLC2A1)

Terapia

Dieta chetogena. Descritti in letteratura tentativi con metilxantine, barbiturici, caffeina, acido lipoico con scarsi risultati terapeutici.

BOX 5	Deficit del metabolismo della biotina
Deficit di biotinidasi	
Diagnosi	
<ul style="list-style-type: none"> • Cromatografia acidi organici urinari (aumento del lattato, metaboliti del propionato e dell'acido metilcrottonico, con accumulo dei derivati correlati alla carnicina) • Saggio funzionalità enzimatica sierica della biotinidasi • Ricerca mutazioni con deficit parziale e totale dell'enzima 	
Deficit multiplo di carbossilasi o deficit di olocarbossilasi sintetasi	
Diagnosi	
<ul style="list-style-type: none"> • Cromatografia acidi organici urinari (aumento del lattato, del beta-idrossivalerato, della beta-metilcrottonilglicina, del beta-idrossipropionato, del metilcitrato e della tigilglicina) • Ricerca mutazioni del gene HLCS 	
Terapia	
Biotina (5-20 mg/die)	

BOX 6	Deficit del metabolismo della serina
Variante classica	
Diagnosi	
<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio della serina (6-8 $\mu\text{mol/L}$) e della glicina (1-4 $\mu\text{mol/L}$) nel CSF 	
Terapia	
L-serina (400-600 mg/kg/die) ed eventualmente glicina (200-300 mg/kg/die)	
Variante atipica (rara)	
Diagnosi	
<ul style="list-style-type: none"> • Dosaggio della serina (18 $\mu\text{mol/L}$) e della glicina (nella norma) nel CSF 	
Terapia	
L-serina (200-300 mg/kg/die)	
** Considerare anche la possibilità della variante a patogenesi ignota per la quale non esiste possibilità di diagnosi biochimica né possibilità terapeutiche efficaci	

BOX 7			Deficit del metabolismo della creatina
Deficit di AGAT	Deficit di GAMT	Deficit del trasportatore della creatina (CT1)	
Diagnosi			
<ul style="list-style-type: none"> • Rapporto creatina/creatinina nelle urine delle 24 ore (deficit CT1) • Dosaggio dell'acido guanidinoacetico (GAA) nel plasma e nelle urine (deficit di AGAT e GAMT) • Studio di spettroscopia a risonanza magnetica (HMRS) cerebrale con evidenza di deplezione di Cr • Ricerca mutazioni geni target 			
Terapia			
Creatina monoidrato (300-400 mg/kg/die) ed eventuale riduzione dell'apporto dietetico di arginina (15-25 mg/kg/die corrispondenti a 0,4-0,7 g/Kg/die di apporto proteico)	Creatina monoidrato (300-400 mg/kg/die in funzione della fascia d'età)	Creatina monoidrato (250-750 mg/kg/die) nei soggetti con residua attività di trasporto e nelle donne portatrici affette; eventuale supplementazione di arginina e glicina ad alte dosi	

assenza del picco di creatina alla spettroscopia in risonanza magnetica che ha significato diagnostico (Box 7). La patogenesi di questo gruppo di malattie può essere ricondotta al ruolo di primo piano del complesso creatina/fosfocreatina quale riserva e scambio energetico intracellulare, benché il preciso meccanismo responsabile di quadri clinicamente così complessi debba ancora essere chiarito.

DISCUSSIONE

Da questa trattazione, seppur sintetica, emerge come le epilessie a matrice metabolica rappresentino un terreno particolarmente adatto alla ricerca dei meccanismi di base delle epilessie nel loro complesso. Ancora una volta, seppur nell'incertezza e nella complessità della patofisiologia, si sottolinea l'importanza dei meccanismi neurotrasmettitoriali ed energetici neuronali sull'equilibrio fra neuroeccitazione e neuroinibizione e l'insufficienza delle nostre conoscenze nel comprendere come un deficit metabolico diffuso si trasformi, nel concreto, in un disturbo di scarica neuronale relativamente circoscritto. Si delinea inoltre il ruolo emergente dei meccanismi di controllo dell'espressione genica, della maturazione e proliferazione cellulare quale settore di maggiore interesse speculativo. L'assenza di quadri elettroclinici e di neuroimmagini patognomoniche e la rilevanza di un inquadramento diagnostico precoce, almeno per le forme epilettiche trattabili, suggerisce l'importanza

dello sviluppo di un protocollo di indagini metaboliche organizzato in maniera progressiva, utile anche per gli operatori non specialistici. Sebbene le indagini di laboratorio non possano sostituire la medicina basata sulla clinica, è altrettanto vero che, nel caso di patologie così complesse e di difficile orientamento, risulta necessario fornire indicazioni sugli strumenti diagnostici orientativi. Nel 2002 il gruppo di Amalfi per le epilessie metaboliche³⁴ ha proposto un protocollo di

indagini che scandisce ed orienta la diagnostica di laboratorio recentemente integrato da Bahi-Buisson et al.³⁵. Nella nostra esperienza risulta emergente l'importanza della diffusione dei trial con piridossina, acido folinico e piridossalfosfato nella diagnostica epilettica: il mancato riconoscimento diagnostico, l'assenza di follow-up e di precisi outcomes post-terapeutici rendono queste malattie dei modelli patofisiologici e sindromici ancora fortemente sconosciuti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Cowan LD. *The epidemiology of the epilepsies in children*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev 2002;8:171-81.
- 2 Clayton PT, Surtees RA, DeVile C. et al. *Neonatal epileptic encephalopathy*. Lancet 2003;361:1614.
- 3 Pearl PL, Bennett HD, Khademian Z. *Seizures and metabolic disease*. Curr Neurol Neurosci Rep 2005;5:127-33.
- 4 Engel J. *Report of the ILAE Classification Core Group*. Epilepsia 2006;47:1558-68.
- 5 Djukic A, Lado FA, Shinnar S, et al. *Are early myoclonic encephalopathy (EME) and the Ohtahara syndrome (EIEE) independent of each other?* Epilepsy Res 2006;70S:S68-S76.
- 6 Williams AN, Gray RG, Poulton K, et al. *A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxidase deficiency*. Dev Med Child Neurol 1998;40:568-70.
- 7 Higgins C, Gray G, Ramani P, et al. *Transient cytochrome oxidase deficiency with Ohtahara syndrome*. Dev Med Child Neurol 2000;42:785-6.
- 8 Trinkka E, Rauscher C, Nagler M, et al. *A case of Ohtahara syndrome with olivary-dentate dysplasia and agenesis of mamillary bodies*. Epilepsia 2001;42:950-3.
- 9 Molinari F, Raas-Rothschild A, Rio M, et al. *Impaired mitochondrial glutamate transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy*. Am J Hum Genet 2005;76:334-9.
- 10 Kato M, Saitoh S, Kamei A, et al. *A longer polyalanine expansion mutation in the ARX gene causes early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst pattern (Ohtahara syndrome)*. Am J Hum Genet 2007;81:361-6.
- 11 Saitou H, Kato M, Mizuguchi T, et al. *De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy*. Nat Genet 2008;40:782-8.
- 12 Castro-Gago M, Blanco-Barca MO, Gómez-Lado C, et al. *Respiratory chain complex I deficiency in an infant with Ohtahara syndrome*. Brain Dev 2009;31:322-5.
- 13 Seo JH, Lee YM, Lee JS. *A case of Ohtahara syndrome with mitochondrial respiratory chain complex I deficiency*. Brain Dev 2010;32:253-7.
- 14 Pearl PL. *New treatment paradigms in neonatal metabolic epilepsies*. J Inherit Metab Dis 2009;32:204-13.
- 15 Hunt AD, Stokes J, McCrory WW, et al. *Pyridoxine dependency: report of a case of intractable convulsions in an infant controlled by pyridoxine*. Pediatrics 1954;13:140-5.
- 16 Clayton PT. *B6-responsive disorders: A model of vitamin dependency*. J Inherit Metab Dis 2006;29:317-26.
- 17 Baxter P. *Pyridoxine dependent epilepsy: a suggestive electroclinical pattern*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2000;83:F163.
- 18 Mills PB, Struys E, Jakobs C, et al. *Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine dependent seizures*. Nature Med 2006;12:307-9.
- 19 Baxter P. *Pyridoxine-dependent seizures: a clinical and biochemical conundrum*. Biochim Biophys Acta 2003;1647:36-41.
- 20 Nabbout R, Soufflet C, Plouin P, et al. *Pyridoxine dependent epilepsy: a suggestive electroclinical pattern*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;81F125-F129.
- 21 Farrant RD, Walker V, Mills GA, et al. *Pyridoxal phosphate de-activation by pyrroline-5-carboxylic acid*. J Biol Chem 2001;276:15107-16.
- 22 Gallagher RC, Van Hover JLK, Scharrer G, et al. *Folinic Acid-responsive seizures are identical to Pyridoxine-dependent epilepsy*. Ann Neurol 2009;65:550-6.
- 23 Hyland K, Buist NR, Powell BR, et al. *Folinic acid responsive seizure: a new syndrome?* J Inherit Metab Dis 1995;18:177-81.
- 24 Bräutigam C, Hyland K, Wevers R, et al. *Clinical and laboratory findings in twins with neonatal epileptic encephalopathy mimicking aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency*. Neuropediatrics 2002;33:113-7.
- 25 Mills PB, Surtees RA, Champion MP, et al. *Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase*. Hum Mol Genet 2005;14:1077-86.
- 26 De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, et al. *Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a*

- cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325:703-9.
- ²⁷ Brockmann N. *The expanding phenotype of GLUT1-deficiency syndrome.* *Brain Dev* 2009;31:545-52.
- ²⁸ Pascual JM, van Heertum RL, Wang D, et al. *Imaging the metabolic footprint of Glut1 deficiency on the brain.* *Ann Neurol* 2002;52:458-64.
- ²⁹ Shimomura K, Hörster F, de Wet H, et al. *A novel mutation causing DEND syndrome: a treatable channelopathy of pancreas and brain.* *Neurology* 2007;69:1342-9.
- ³⁰ Zemleni J, Hassan YI, Wijeratne SS. *Biotin and biotinidase deficiency.* *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008;3:715-24.
- ³¹ Hassan YI, Zemleni J. *Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin.* *J Nutr* 2006;136:1763-5.
- ³² De Koning TJ, Klomp LWJ. *Serine-deficiency syndromes.* *Curr Opin Neurol* 2004;17:197-204.
- ³³ Leuzzi V. *Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment.* *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 3):3S89-97.
- ³⁴ Buist NR, Dulac O, Bottiglieri T, et al. *Metabolic evaluation of infantile epilepsy: summary recommendations of the Amalfi Group.* *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 3):3S98-102.
- ³⁵ Bahi-Buisson N, Mention K., Léger PL, et al. *Neonatal epilepsies and inborn error of metabolism.* *Arch Pediatr* 2006;13:284-92.

Corrispondenza: Vincenzo Leuzzi, via dei Sabelli 108, 00185 Roma - Tel. +39 06 44712282 - E-mail: vincenzo.leuzzi@uniroma1.it