

NEWSLETTER N.6 Anno 2016

- **App Neurologia Pediatrica per smartphone**
- **Elezione rappresentante under 35 CD SINP**
- **Commento articolo scientifico**

Caro Socio,

Il CD SINP, nella seduta del 25 luglio 2016 ha approvato il progetto per la realizzazione di un'APP per smartphone da fornire ai propri soci iscritti. La APP servirà come strumento di rapida consultazione per la diagnosi differenziale delle principali malattie neurologiche nel bambino partendo dal sintomo. La APP dovrebbe essere presentata al prossimo Congresso Nazionale SINP di Firenze.

In via sperimentale, il CD SINP ha deliberato di promuovere l'elezione di un rappresentato socio SINP under 35. Il rappresentante eletto avrà la possibilità di partecipare alle riunioni del CD SINP senza diritto al voto. La finalità è quella di promuovere sempre più l'inserimento dei giovani soci SINP nelle attività societarie. I candidati possono inviare il proprio CV direttamente al Presidente SINP (r.falsaperla@ao-ve.it) entro il 30 ottobre 2016. Le elezioni si svolgeranno durante il prossimo Congresso Nazionale Congiunto SIP-SINP di Firenze.

Il Consiglio Direttivo SINP

Diagnosing Glucose Transporter 1 Deficiency at Initial Presentation Facilitates Early Treatment

Cigdem Inan Akman, MD, Julia Yu, BS, Aliza Alter, MD, Kristin Engelstad, BS, and Darryl C. De Vivo, MD

J Pediatr. 2016 Apr; 171:220-6

Obiettivo dello studio presentato è stato quello di definire il profilo di eventi clinici iniziali che caratterizza la sindrome da deficit del trasportatore 1 del glucosio (Glut1 DS) al fine di facilitarne la diagnosi precoce.

La Glut1 DS è una sindrome genetica causata da trasporto insufficiente di glucosio dal sangue al cervello che si caratterizza per la comparsa di eventi parossistici nella prima infanzia.

Altre caratteristiche cliniche, quali la decelerazione della crescita della circonferenza cranica, la microcefalia acquisita, la spasticità, l'atassia, la distonia, la disartria e il ritardo mentale emergono in seguito.

Le convulsioni sono il sintomo di esordio più comune e le crisi di tipo generalizzato (mioclonica, assenza, e convulsioni tonico-cloniche) sono le più frequenti. Rari gli spasmi infantili mentre crisi focali sono evidenziabili nella fascia di età più giovane, in particolare negli infanti. L'ipoglicorrachia è il segno laboratoristico patognomonico, marker evidenziabile solo dopo la comparsa dei sintomi e solo se viene eseguita una puntura lombare che raramente, tuttavia, rappresenta la procedura diagnostica di primo livello dopo il riscontro di tali sintomi. Di conseguenza, vi è spesso un significativo lasso di tempo tra la comparsa dei sintomi clinici e il riconoscimento di questo dato laboratoristico che determina spesso un importante ritardo diagnostico.

In aggiunta, ci sono alcuni pazienti che si presentano clinicamente con le caratteristiche della Glut1 DS, in cui il sequenziamento del gene SLC2A1 per la mutazione patogenetica è negativo. Questi pazienti possono presentare ipoglicorrachia e trarre beneficio dal trattamento con una dieta chetogenica. Il meccanismo di malattia in questa coorte di pazienti rimane ad oggi sconosciuto.

La diagnosi precoce e il trattamento tempestivo rimangono importanti per la prognosi. La dieta chetogenica rimane il più efficace trattamento. Il trattamento durante l'infanzia fornisce chetoni per soddisfare le esigenze del tessuto cerebrale immaturo ed in crescita e determinare neuroprotezione migliorando la prognosi.

La diagnosi precoce richiede il riconoscimento dei sintomi clinici iniziali. Pertanto, in questo studio, l'obiettivo primario è stato quello di individuare i segni clinici di esordio della Glut1 DS, per garantire un trattamento precoce e ridurre il deficit energetico a carico del tessuto cerebrale in un periodo critico di estrema vulnerabilità data la crescita e lo sviluppo in atto.

Gli autori hanno studiato retrospettivamente 133 pazienti affetti dalla sindrome disegnando lo studio attraverso interviste a familiari e clinici atte ad identificare l'evento clinico di esordio.

Tutti i pazienti avevano un fenotipo clinico coerente con la GLUT1 DS e la maggior parte presentava tutti i criteri diagnostici: ipoglicorrachia, ridotto uptake di glucosio da parte dei globuli rossi, mutazione del gene SLC2A1.

Informazioni demografiche, caratteristiche del primo evento, età di insorgenza, età al momento della diagnosi, storia di convulsioni o altro e risultati di test diagnostici, tra cui i livelli di glucosio nel liquido cerebrospinale, l'assorbimento di glucosio da parte dei globuli rossi e l'analisi genetica sono stati presi in visione.

Il Columbia Neurologic Score (CNS) è stato utilizzato per valutare la gravità fenotipica dei pazienti con diagnosi di Glut1 DS. Si tratta di uno strumento semiquantitativo derivante dai punteggi

ottenuti dai seguenti domini all'esame obiettivo: altezza, peso, e circonferenza cranica; visita medica generale; esame del fondo oculare; esame dei nervi cranici; posizione e andatura; movimenti involontari; sensibilità; prove di funzionalità cerebellare; massa muscolare, tono e forza; (10) riflessi tendinei; (11) Babinski; e (12) altri risultati.

I risultati per ognuno di questi domini sono stati segnati come "normale" o "anormale" e la loro somma ha generato il CNS con range da 0 a 76 (76 normale). È stato precedentemente dimostrato che questo strumento ha una buona affidabilità e correlazione con altre misure di gravità di malattia. Sulla base di tale punteggio, il fenotipo neurologico è stato descritto come grave (CNS 40-49); moderato (CNS 50-59); o lieve (CNS 60-69). Il fenotipo minimo (CNS 70-76) è stato accorpato con il gruppo di controllo

Le interviste familiari e le cartelle cliniche da medici di famiglia sono stati utilizzati per identificare il tempo ed il tipo di primo evento neurologico che ha portato il paziente a cure mediche.

Sulla base della descrizione dei primi sintomi, sono stati creati gruppi: (1) i pazienti che si sono presentati con "manifestazioni motorie "; e (2) pazienti che si sono presentati con "cambiamenti comportamentali ".

Sottogruppi sono stati creati all'interno dei 2 gruppi al fine di riassumere gli eventi clinici. Nel gruppo 1, i vari sottogruppi hanno evidenziato convulsioni, movimenti oculari anomali, cambiamenti nel tono muscolare o della forza e movimenti involontari; nel gruppo 2 i sottogruppi inclusi hanno evidenziato cambiamenti del pattern di respirazione, dello stato di vigilanza, della funzionalità autonoma e di vocalizzazione.

Sono stati studiati 133 pazienti, 68 dei quali maschi. L'età media al momento della diagnosi di Glut1 DS era di 7.1 ± 8.8 anni (range 0.2- 31 anni). La concentrazione di glucosio nel CSF non era disponibile in 5 pazienti negli altri il valore medio era pari a $32 \pm 4,8$ mg/dl (range 14-54 mg/dl). Quattro pazienti avevano valori di glucosio nel CSF > 40 mg/dl (41-54 mg/dl).

Mutazioni a carico del gene SLC2A1 erano state sequenziate in 122 pazienti.

La maggior parte era rappresentata da mutazioni missense (57, 46%) o delezioni (43, 35%) seguite da mutazioni del sito di splicing (8), ed inserzioni (5). I dati sull'assorbimento del glucosio da parte dei globuli rossi sono risultati disponibili in 124 pazienti. Il valore medio di assorbimento era $54,9\% \pm 12\%$ (31% -119%).

L'età di esordio era $8.15 \pm 11,9$ mesi (range 0,01-81). In più della metà dei pazienti è stato registrato il primo evento prima all'età di 6 mesi (91; 68%).

Un ulteriore 25% dei pazienti (33) presentava la loro prima manifestazione clinica prima dei 2 anni e solo 9 pazienti (7%) aveva i primi eventi riportati dopo l'età di 2 anni.

I sintomi clinici iniziali riportati da operatori sanitari sono stati di tipo motorio in 128 (96%) pazienti e di tipo comportamentale in 39 (29%).

Le crisi convulsive sono state il sintomo di esordio più comune, segnalate in 81 bambini (61%) e con caratteristiche semeiologiche estremamente varie. L'età di insorgenza era di $8,5 \pm 10,5$ mesi (range 0,1-60) e nella maggior parte dei pazienti (51, 63%) prima dei 6 mesi, con 25 (31%) prima dei 3 mesi. Solo 7 (8,6%) pazienti hanno avuto insorgenza di convulsioni dopo i 2 anni di età.

Le anomalie del movimento oculare erano il secondo sintomo di esordio più comune, riportate in 51 (38%) pazienti.

Le variazioni di forza muscolare o del tono sono state segnalate in 30 (22%) pazienti, descritte come improvvisa flaccidità, cadute, perdita di equilibrio, rigidità degli arti, fluttuazione nel tono muscolare o la mancanza di energia. In 15 (11%) pazienti, i genitori hanno segnalato movimenti anomali come torcicollo, atassia, dondolio ripetitivo del capo, bruxismo.

Nel gruppo 2, che ha presentato insorgenza dei sintomi con alterazioni comportamentali o autonome (39, 29%), le anomalie nel pattern di respirazione sono state osservate in più della metà dei pazienti (22, 16%), spesso caratterizzate da eventi parossistici di apnea e cianosi. Gli altri

sintomi clinici riferiti sono stati una alterazione dello stato di vigilanza in 19 (14%) pazienti, e vocalizzazioni anomale in 5 (4%) pazienti.

Nel corso dei primi 6 mesi di vita, le convulsioni (51) sono state il più frequentemente riportato sintomo di esordio seguito in ordine decrescente da anomalie dei movimenti oculari (42), disordini della respirazione (21), variazioni del tono muscolare (21), o della vigilanza (15). Dopo i 12 mesi, le convulsioni (16) restano il primo evento più comune, mentre le anomalie dei movimenti oculari e del pattern respiratorio sono stati segnalati meno spesso. Nei pazienti oltre l'età di 2 anni, i movimenti involontari (2), le modifiche del tono muscolare (2), e le anomalie dei movimenti oculari (2) sono stati gli unici eventi di esordio con successive crisi convulsive (7).

I valori di glicorrachia sono stati correlati all'età di insorgenza dei sintomi ed alla severità fenotipica attraverso il CNS. Quanto più bassi erano i valori tanto più precoce e più severa è risultata la sindrome. Anche le anomalie del movimento oculare sono state correlate ad un esordio più precoce della sindrome. Non sono state invece rilevate correlazioni tra genotipo e fenotipo.

Il presente studio documenta la vasta gamma di eventi motori e comportamentali che segnalano l'esordio clinico della Glut1 DS nella prima infanzia.

La stragrande maggioranza si verificano entro il primo anno di vita.

L'insorgenza di crisi epilettiche sono uno dei sintomi di presentazione cardine del fenotipo "classico", oltre a ritardo neurocomportamentale, microcefalia acquisita, spasticità, atassia, e distonia. Spesso le crisi sono difficilmente controllate dalla terapia farmacologica, e, ancora più importante, alcuni farmaci antiepilettici possono effettivamente aggravarle. Il Fenobarbital, ad esempio, trattamento di scelta per crisi epilettiche ad esordio infantile, potenzialmente può peggiorare le crisi mediante inibizione competitiva del trasportatore Glut1, con conseguente incremento del deficit di energia cerebrale e peggioramento della prognosi.

Spesso comunque, anche in presenza di sintomi, la diagnosi di Glut 1 DS è ritardata per mesi o anni in particolare a causa della mancata esecuzione routinaria di una puntura lombare come procedura diagnostica in caso di crisi convulsive. Questo ritardo è chiaramente evidenziato nella popolazione oggetto dello studio, in cui la diagnosi definitiva della sindrome è stata effettuata ad una età compresa tra gli 1,3 ed i 39 anni, ben dopo l'insorgenza dei sintomi clinici.

Come risultato, i pazienti ricevono 1 o più farmaci antiepilettici con i concomitanti effetti collaterali, e il deficit di energia cerebrale persiste, non trattato, durante il periodo più critico di crescita e sviluppo cerebrale.

Lo studio ha quindi l'importanza di fornire una dettagliata descrizione dell'ampio range di presentazioni cliniche della sindrome da deficit del trasportatore 1 di glucosio e di evidenziare il ruolo chiave della puntura lombare nell'approccio alla sintomatologia descritta, in grado di identificare il marker laboratoristico più importante ai fini diagnostici, e permettere una diagnosi precoce della sindrome ed un intervento terapeutico mirato atto a fornire neuroprotezione e migliorare la prognosi.