

Epilessia correlata a *PCDH19*



Che cos'è l'epilessia correlata a *PCDH19*?

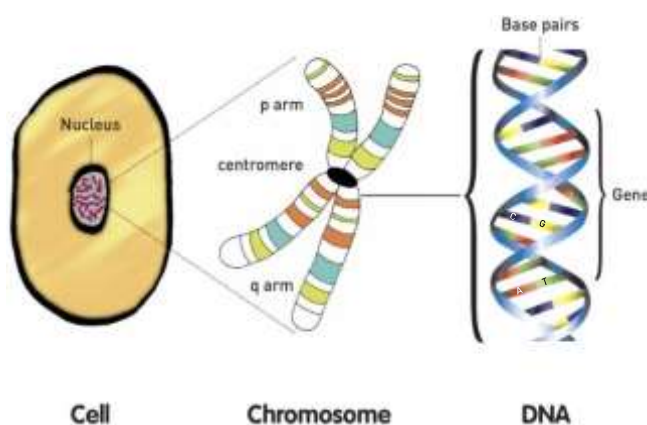
L'epilessia correlata a *PCDH19*, altrimenti nota come *PCDH19* clustering epilepsy (*PCDH19*-CE) o epilessia a cluster (a grappolo) *PCDH19* o epilessia a cluster delle bambine, è una condizione genetica rara. Sebbene nella letteratura medica siano state segnalate solo circa 300 persone con epilessia correlata a *PCDH19*, si ritiene che rappresenti circa l'1% dell'epilessia che si presenta prima dei 3 anni di età (Symonds 2019) e quindi colpisce migliaia di bambine in tutto il mondo.

L'epilessia correlata a *PCDH19* è il risultato di una alterazione o di una rimozione (delezione) di un gene chiamato *PCDH19*.

Le alterazioni del gene *PCDH19*, note come **varianti patogenetiche** (alterazioni dei geni che possono influire sulla salute), di solito provocano **l'epilessia nelle bambine**. Le convulsioni iniziano comunemente intorno ai 9 mesi, con la maggior parte delle bambine che hanno i primi episodi entro i 3 anni di età. In genere, le bambine hanno crisi a grappolo (molti episodi nell'arco di poco tempo) per diversi giorni seguite da periodi più lunghi in cui sono libere da crisi. Le bambine affette hanno spesso difficoltà comportamentali, difficoltà di apprendimento o disabilità intellettiva che possono non essere evidenti fino alla fase successiva all'inizio delle crisi.

Molto raramente, anche i maschi sono colpiti. Ciò si verifica quando una alterazione nel gene *PCDH19* avviene dopo il concepimento e durante lo sviluppo. Fino alla metà del 2020, la letteratura descrive solo diciassette maschi affetti con varianti patogenetiche nel gene *PCDH19* in tutto il mondo.

Cosa sono i geni e i cromosomi?



I geni sono le "istruzioni" che il nostro corpo usa per molte funzioni, incluso il controllo della crescita e dello sviluppo.

I geni sono costituiti da una struttura complessa chiamata DNA. Potresti pensare al DNA come a un ricettario per creare un organismo vivente. Il DNA è una molecola eccezionalmente lunga che assomiglia un po' a una scala contorta. I gradini della scala sono costituiti da coppie di lettere (A-T e G-C). L'ordine di A, C, G e T nel DNA è il codice che dice alla cellula (e all'organismo) come svilupparsi.

Poiché il DNA è così lungo, è avvolto e piegato in un cromosoma, quindi si adatta alle cellule microscopiche di cui sono fatti i nostri corpi. La maggior parte delle nostre cellule contiene 46 cromosomi. Le coppie cromosomiche sono numerate da 1 a 22 e la 23a coppia comprende i cromosomi sessuali, che determinano il sesso biologico (se siamo maschi o femmine). Le femmine di solito hanno due cromosomi X (XX) e i maschi di solito hanno un cromosoma X e un cromosoma Y (XY) (vedere l'immagine seguente a pagina 3 per un esempio di cromosomi).

Ereditiamo 23 cromosomi da nostra madre e 23 da nostro padre per creare il nostro unico "ricettario" contenente due copie della maggior parte dei geni.

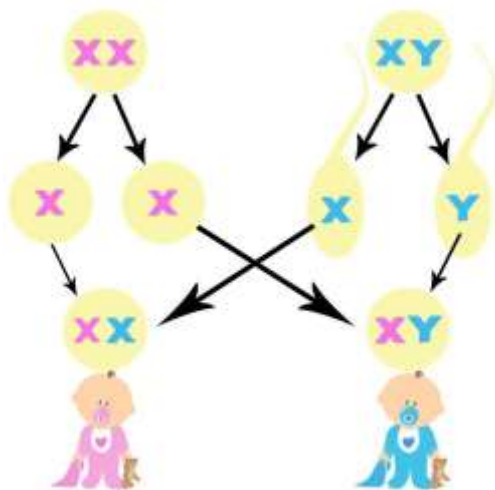
Poiché i cromosomi vengono in coppia, così fanno i geni contenuti al loro interno. Abbiamo quindi due copie di ciascun gene nei cromosomi da 1 a 22 e le femmine (XX) hanno due copie di ciascun gene sul cromosoma X. I maschi hanno una copia del cromosoma X e sebbene il cromosoma Y contenga alcuni geni che esistono anche sul cromosoma X, la maggioranza non è presente, quindi i maschi hanno un gran numero di geni sul loro cromosoma X che sono presenti solo come singola copia. *PCDH19* si trova sul cromosoma X ed è presente come singola copia nei maschi (XY).



Copie di cromosomi 1-22, X e Y (maschio)

Eredità legata al cromosoma X.

I maschi (XY) ereditano un cromosoma X dalla madre e un cromosoma Y dal padre. Le femmine (XX) hanno due cromosomi X: uno ereditato dalla madre e uno dal padre. Ogni cromosoma X ha un gene *PCDH19*.



Mentre le femmine hanno due cromosomi X in ciascuna delle loro cellule, solo uno di loro è completamente attivo. Ciò è dovuto a un processo naturale chiamato **inattivazione del cromosoma X**, che impedisce a più di un cromosoma X di essere completamente attivo nella stessa cellula.

La maggior parte delle sindromi legate al cromosoma X identificate fino ad oggi colpiscono i maschi che hanno un solo cromosoma X e quindi una copia del gene pertinente. Le femmine sono generalmente protette dall'essere colpite perché hanno un secondo cromosoma X inalterato.

Per l'epilessia correlata a *PCDH19*, accade "l'opposto", le donne che hanno una variante patogenetica *PCDH19* in uno dei loro geni *PCDH19* sono generalmente colpite. Le femmine sono indicate come eterozigoti perché hanno una copia inalterata e una copia alterata del gene *PCDH19* (etero significa diverso / altro, zygos si riferisce alla cellula formata quando un uovo e uno sperma si uniscono).

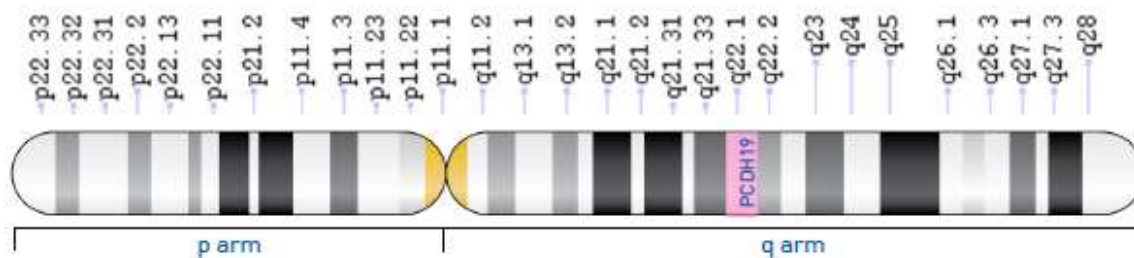
Si ritiene che i maschi che ereditano un cromosoma X con una variante patogenetica *PCDH19* non siano affetti. Sono conosciuti come emizigoti (hanno solo una copia di questo gene, hemi significa la metà) trasmettenti portatori o trasmettenti maschi (questo significa che possono "trasmettere" o passare il gene alterato ai loro figli che potrebbero essere

affetti, ma poiché gli uomini non hanno l'epilessia essi stessi sono conosciuti come "portatori"). Se un maschio non eredita una variante patogenetica nel gene *PCDH19*, ma invece il cambiamento nel gene *PCDH19* si verifica dopo il concepimento e durante lo sviluppo iniziale, ci si aspetta che sia affetto.

Cromosoma X e *PCDH19*

Il gene *PCDH19* si trova sul cromosoma X, sul braccio lungo q, in una regione chiamata banda q22.1 (ombreggiata in rosa nell'immagine sotto).

Cromosoma X



Il gene *PCDH19* codifica per la proteina PCDH19. I geni possono essere descritti come istruzioni di trasporto per le nostre cellule e le proteine svolgono compiti specifici. La proteina PCDH19 è importante perché è coinvolta nel modo in cui le cellule cerebrali (neuroni) comunicano con altre cellule e nel modo in cui migrano quando formano il cervello in via di sviluppo. [PCDH19 è un'abbreviazione del nome completo dei geni protocadherin-19, che è una descrizione della funzione della proteina ("adesione calcio-dipendente")].

Cosa fa il *PCDH19*?

Le funzioni di *PCDH19* sono in gran parte sconosciute anche se si ipotizza che possa avere ruoli importanti durante le prime fasi dello sviluppo del cervello. Questi ruoli possono influenzare l'interazione delle cellule e l'attaccamento alle cellule vicine (le proteine PCDH19 agiscono come il velcro, mantenendo insieme le cellule simili). La proteina PCDH19 può anche essere coinvolta nel modo in cui i neuroni si muovono e dove si spostano (regolando la migrazione neuronale), nell'attività tra i neuroni o tra un neurone e altri tipi di cellule (creazione di connessioni neurali e plasticità) e nella forma dei neuroni (morfologia neuronale).

Quali cambiamenti genetici causano l'epilessia correlata a *PCDH19*?

Esistono diverse varianti del DNA che possono verificarsi nella sequenza del gene *PCDH19*. Finora, nel *PCDH19* sono state riportate oltre 140 diverse varianti patogenetiche. Alcune risulteranno nella produzione di piccole quantità di una proteina più corta (tronca), denominate "varianti troncanti con perdita di funzione". Altre possono provocare la produzione di una proteina che ha una funzione alterata. Altre ancora possono provocare la mancata produzione di proteine dalla sequenza alterata. L'effetto sulla proteina dipende dall'esatta variazione della sequenza genica e da come vengono influenzate le regioni codificanti. Le regioni codificanti sono le parti del gene che vengono tradotte in sequenze di aminoacidi (gli aminoacidi sono i mattoni delle proteine). Le alterazioni geniche possono essere descritte come:

Varianti "missenso" (cioè con variazione del significato di lettura): è come un errore di stampa in una ricetta, ad esempio, se ogni aminoacido fosse una parola, "aggiungi un po' di riso" potrebbe essere cambiato in "aggiungi un po' di miso". Il codice genetico viene modificato in modo che non codifichi più per l'aminoacido corretto e la funzione della proteina risultante potrebbe esserne influenzata.

Varianti "nonsenso" (cioè con perdita del significato di lettura): è come introdurre un punto nel mezzo di una frase che compone una ricetta, ad esempio "aggiungi un po' di riso." potrebbe essere cambiato in "aggiungi un po'.". La sequenza genica ora ha un segnale di stop dove non dovrebbe essere e gli aminoacidi non vengono aggiunti alla proteina dopo quel punto. Ciò significa che la proteina risultante sarà più corta del previsto e la sua funzione sarà influenzata.

Varianti "frameshift" (cioè con sfalsamento della cornice di lettura): queste modifiche significano che la ricetta non può essere letta correttamente poiché le lettere si sono spostate e le frasi non hanno più senso. Ad esempio, "aggiungi un po' di riso" potrebbe essere modificato in "aggiung iu np o'd iris o". Il codice genetico è ora fuori sincrono e vengono selezionati gli aminoacidi sbagliati per produrre la proteina. Ciò significa che la proteina risultante non funzionerà o potrebbe funzionare in modo diverso.

Esistono altre varianti patogenetiche di *PCDH19* meno comuni, comprese le delezioni, le inserzioni e le duplicazioni.

La maggior parte delle varianti patogenetiche di *PCDH19* identificate finora (2020) sono **varianti nonsense** o missenso situate all'inizio del gene. Ci sono anche alterazioni genetiche identificate nel gene *PCDH19* che si ritiene siano "benigne", il che significa che il cambiamento nel codice non causa un cambiamento importante nella proteina e quindi non influisce sulla salute e sullo sviluppo.

Saranno colpite tutte le femmine con una variante patogenetica *PCDH19*?

Non tutte le femmine con un cambiamento genetico in *PCDH19* sono affette da malattia. La misura in cui la condizione è presente nelle persone con una variante patogenetica viene definita penetranza. La penetranza delle varianti patogenetiche di *PCDH19* è stimata al 90% (Dibbens 2008; Kolc 2020), ciò significa che il 10% delle bambine con una variante patogenetica in *PCDH19* dovrebbe non manifestare nessun segno clinico (le femmine non affette sono indicate come 'non penetranti' dai medici). Le ragioni esatte per cui alcune donne non sono influenzate dalle varianti patogenetiche *PCDH19* non sono completamente comprese, ma potrebbe essere coinvolto il background genetico unico di ogni individuo e forse il modello unico di inattivazione del cromosoma X, in particolare nel cervello in via di sviluppo.

Ci sono anche prove che l'insorgenza tardiva delle crisi è associata a disabilità intellettiva più lieve e anomalie comportamentali. Convulsioni più frequenti sono state anche associate a esiti clinici più gravi (Kolc 2020).

Mentre l'epilessia correlata a *PCDH19* è tipicamente associata a uno sviluppo normale, lo sviluppo ritardato prima dell'inizio delle crisi si verifica in circa il 20% dei bambini (Kolc 2020).

Maschi con una variante patogenetica *PCDH19*

I maschi che ereditano un cromosoma X con una variante patogenetica *PCDH19* non sono affetti da epilessia correlata a *PCDH19*. Tuttavia, se il cambiamento nel gene *PCDH19* si verifica dopo il concepimento e durante lo sviluppo iniziale di un bambino, ciò si traduce in un risultato simile a quello delle bambine con una variante patogenetica *PCDH19*. Questo perché il bambino avrà alcune cellule con il gene *PCDH19* inalterato e altre con il gene *PCDH19* interessato. Questo è noto come mosaicismo somatico poiché il cambiamento genetico si è verificato in una cellula somatica (le cellule che compongono il nostro corpo) in contrasto con una cellula germinale (un uovo o sperma) e i tessuti sono a mosaico, il che significa che alcune cellule avranno la variante mentre altre no.

Un confronto di 8 maschi con una variante *PCDH19* a mosaico e 90 femmine con una variante *PCDH19* in eterozigosi ha rivelato che avevano sintomi clinici e difficoltà simili (Kolc 2020).

Risultati dei test:

È stato scoperto che molti cambiamenti nel codice genetico del gene *PCDH19* causano l'epilessia correlata a *PCDH19*. Un laboratorio di diagnostica molecolare è responsabile del sequenziamento del DNA tuo o di tuo figlio. Se viene identificata una variante patogenetica o probabilmente patogenetica nel gene *PCDH19*, la variante viene registrata sul referto del laboratorio di analisi. A volte non è noto se una variante causi l'interruzione della normale funzione del gene / proteina *PCDH19* (questi cambiamenti genetici sono indicati come varianti di significato sconosciuto o VOUS).

Potresti aver ricevuto un risultato del test genetico simile al seguente esempio:

p.Asp558His (D558H) (GAC>CAC): c.1672 G>C in exon 1 of the *PCDH19* gene (NM_001184880.1)

p. denota un cambiamento in una proteina
Asp558His è l'aminoacido acido aspartico nella posizione 558 della proteina che è stato cambiato con l'aminoacido Histidina
(D558H) questa è una ripetizione del punto precedente scritto in modo diverso.
D è il simbolo utilizzato per l'acido aspartico
H è il simbolo utilizzato per l'istidina.
(GAC> CAC) queste lettere si riferiscono alla modifica del codice genetico.
la sequenza nucleotidica GAC è stata modificata in CAC
c. denota un cambiamento nella sequenza di DNA complementare
1672 la sequenza è stata modificata nella posizione del nucleotide 1672
G> C il nucleotide della guanina è stato cambiato in citosina
esone 1 il cambiamento di sequenza si è verificato nell'esone 1 del gene
PCDH19 il nome del gene colpito
(NM_001184880.1) il codice per la sequenza di riferimento utilizzata.
NM denota una proteina codificante RNA, 001184880 denota il numero di accesso e .1 denota la versione della sequenza.

Perché è successo questo?

Circa la metà dei bambini con epilessia correlata a *PCDH19* identificati finora (2020) ha una storia familiare di epilessia e la variante patogenetica *PCDH19* è stata trasmessa dalla madre o dal padre. L'altra metà ha una variante patogenetica che si è verificata come un nuovo evento nel bambino (la variante è *de novo*).

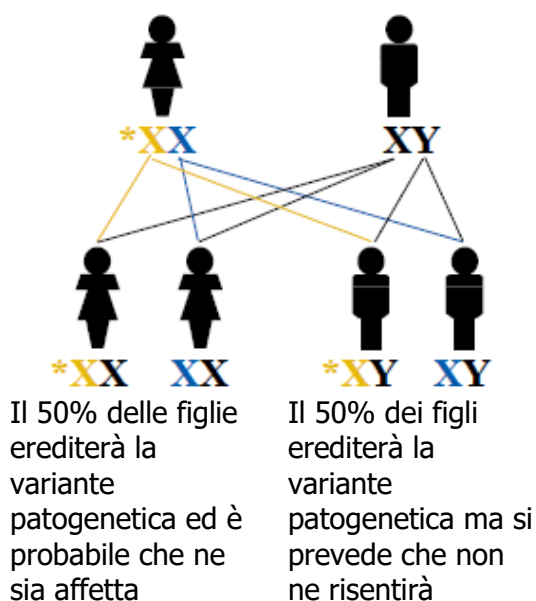
Tutti noi portiamo varianti nel nostro DNA, si verificano quando i nostri cromosomi vengono copiati e si formano nuove cellule. Abbiamo tutti nuove varianti che non abbiamo ereditato dai nostri genitori, ma la maggior parte di queste varianti sono benigne (non influenzano la salute e lo sviluppo). Una condizione genetica viene diagnosticata quando una variante cambia un'importante sequenza nel nostro DNA che influisce sulla salute e sullo sviluppo. Queste varianti sono note come patogenetiche e, finora, la maggior parte è stata identificata in geni che codificano per proteine importanti.

È importante sapere che come genitore non c'è nulla che avresti potuto fare per impedire il verificarsi dell'alterazione genetica. Le varianti *PCDH19* non sono causate da fattori ambientali, dietetici o di stile di vita e non c'è nulla che uno dei genitori abbia fatto prima o durante la gravidanza che abbia causato l'alterazione.

Può succedere di nuovo?

La possibilità di avere un altro figlio affetto da una malattia genetica rara dipende dal fatto che l'alterazione genetica sia in uno dei genitori. È importante stabilire se la variante patogenetica *PCDH19* è presente nella madre o nel padre o se si è verificata come una nuova modifica genetica nel bambino.

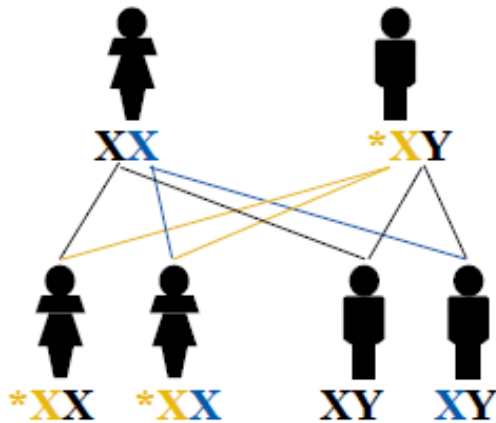
Madri con una variante patogenetica *PCDH19*



Le donne con una variante patogenetica *PCDH19* hanno una probabilità del 50% di trasmettere il cromosoma X con il gene *PCDH19* inalterato e una probabilità del 50% di trasmettere il cromosoma X con la variante patogenetica *PCDH19* a qualsiasi futura figlia o figlio.

*Cromosoma X con *PCDH19* variante patogenetica
Cromosoma X con il Gene *PCDH19* non affetto

Padri con una variante patogenetica *PCDH19*



Gli uomini trasmettono un cromosoma X a tutte le loro figlie e un cromosoma Y a tutti i loro figli. Un uomo che ha una variante patogenetica *PCDH19* trasmetterà quella variante a tutte le sue figlie. Ciò significa che c'è un'alta probabilità che le figlie sviluppino l'epilessia correlata a *PCDH19*. Poiché un uomo con una variante patogenetica *PCDH19* trasmette un cromosoma Y ai suoi figli (e non un cromosoma X), i suoi figli non avranno la variante patogenetica *PCDH19* del padre.

Tutte le figlie ereditano la variante patogenetica e probabilmente ne saranno colpite

Nessun figlio eredita la variante patogenetica e sarà quindi inalterato

*Cromosoma X con *PCDH19* variante patogenetica
Cromosoma X con il Gene *PCDH19* non affetto

Circa la metà delle donne con epilessia correlata a *PCDH19* non ha una storia familiare della malattia. La maggior parte di queste ha una nuova variante patogenetica *PCDH19* (*de novo*) che si è verificata in esse. Tuttavia, è possibile che un genitore trasmetta l'alterazione genetica senza sapere di averla poiché a volte può essere trovato solo nei loro spermatozoi o ovuli (indicati come linea germinale o cellule sessuali) ma non nel resto delle cellule nel loro corpo (indicate come cellule somatiche). Questo è noto come **mosaicismo germinale** (o mosaicismo gonadico). Poiché la variante patogenetica non è presente nelle cellule somatiche della madre o del padre, come quelle del cervello, essi non presentano convulsioni o altri sintomi di epilessia correlata a *PCDH19*. Poiché la variante non è presente nelle cellule presenti nel sangue, il risultato di un test genetico del sangue risulterà negativo. In questa situazione i genitori possono avere un altro figlio con la variante anche se un test genetico, prelevato da un campione di sangue, afferma che non portano la variante. Il mosaicismo germinale è molto raro (di solito stimato in <1%), tuttavia, il rischio di avere un altro bambino affetto per gli individui con mosaicismo germinale può variare notevolmente a seconda del numero di cellule germinali che portano la variante patogenetica *PCDH19*. Se la variante si è verificata prima nello sviluppo delle cellule germinali, il tasso di recidiva sarebbe più alto perché un numero maggiore di cellule porterebbe la variante patogenetica *PCDH19*. A causa della natura insolita dell'ereditarietà dell'epilessia correlata a *PCDH19*, è importante che alle famiglie venga offerta una consulenza genetica completa, soprattutto se stanno pianificando un'altra gravidanza. Ai loro figli maschi dovrebbe anche essere offerta consulenza quando crescono. Poiché i figli maschi di una madre con una variante patogenetica *PCDH19* hanno una probabilità del 50% di ereditare la variante patogenetica, ed hanno un alto rischio di avere figlie con epilessia correlata a *PCDH19* anche se loro stessi non ce l'hanno.

Quanto è comune l'epilessia correlata al *PCDH19*?

L'epilessia correlata a *PCDH19* è stata descritta clinicamente per la prima volta nel 1971 (Juberg & Hellman 1971) come un disturbo convulsivo ereditario a esordio precoce innescato dalla febbre che si riscontra solo nelle femmine. Il gene causativo è stato identificato quasi 50 anni dopo, durante uno studio sulla stessa famiglia descritta nel 1971 e su altre sei famiglie con sintomi e pattern di ereditarietà simili (Dibbens 2008). Da allora sono stati identificati alcuni maschi che sono un mosaico per il gene *PCDH19* e hanno sintomi simili a quelli delle femmine affette.

PCDH19 è considerato uno dei geni clinicamente più rilevanti per l'epilessia, che colpisce tra 15.000 e 30.000 persone negli Stati Uniti e 1000 in Australia (Homan 2017).

Un tempo i test genetici erano un processo complicato, costoso e che richiedeva tempo. Recentemente, ci sono stati importanti progressi nella tecnologia e nell'efficienza dei costi, che hanno consentito un uso più esteso dei test genetici, quindi è probabile che sempre più persone verranno diagnosticate con varianti patogenetiche nel gene *PCDH19*.

Un recente studio basato sulla popolazione ha identificato la epilessia *PCDH19*-correlata come una delle più comuni epilessie monogeniche nei bambini piccoli, con un'incidenza di 1 su 20.600 femmine nate (Symonds 2019).



Illustration by Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

L'epilessia correlata al *PCDH19* può essere curata?

Attualmente, non esiste una cura nota per l'epilessia correlata a *PCDH19*. L'epilessia deve essere gestita da un neuropsichiatra infantile o da un neurologo pediatra o da un pediatra esperto in epilessia. La diagnosi precoce dello sviluppo e del comportamento e l'intervento con programmi educativi possono aiutare i bambini a raggiungere il loro pieno potenziale cognitivo e sociale.

I genitori sono incoraggiati a discutere prontamente le preoccupazioni su possibili convulsioni, difficoltà di apprendimento o difficoltà comportamentali con il pediatra o il neuropsichiatra infantile o il neurologo pediatra del loro bambino, in modo che questi sintomi possano essere adeguatamente diagnosticati e gestiti.

Le crisi nell'epilessia correlata a *PCDH19* possono essere difficili da controllare in alcuni individui. Non ci sono studi clinici controllati con placebo pubblicati, tuttavia, un recente studio retrospettivo ha suggerito che levetiracetam ha un impatto positivo in questo disturbo (Sadleir 2020).

Le bambine con varianti patogenetiche in *PCDH19* hanno precedentemente dimostrato di essere carenti di uno steroide naturale chiamato allopregnenolone (Tan 2015). Marinus Pharmaceuticals sta attualmente conducendo una sperimentazione clinica di un farmaco



Illustration by Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

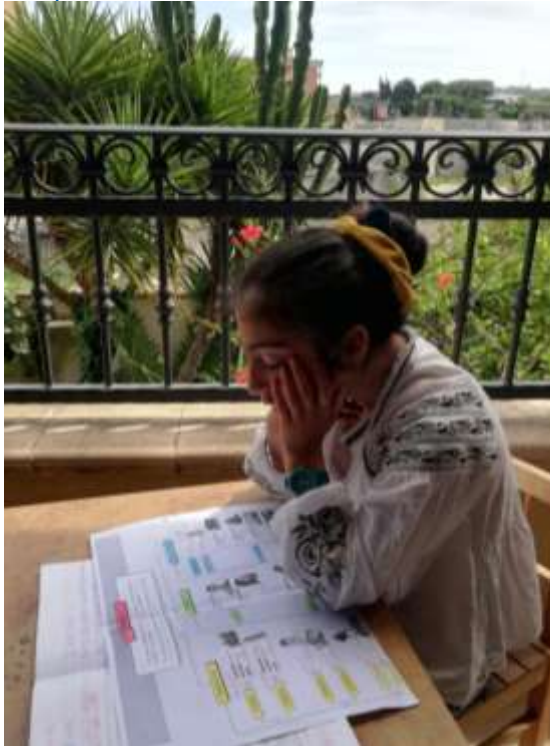
chiamato ganaxolone, che è un composto (analogo sintetico) simile all'allopregnenolone. Ulteriori informazioni su questo studio possono essere trovate sulla pagina della sperimentazione clinica:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865732?term=ganaxolone&draw=2&rank=3>

La ricerca sui potenziali meccanismi e bersagli terapeutici per l'epilessia correlata a *PCDH19* è in corso. Le famiglie sono incoraggiate a visitare la pagina *PCDH19* del sito web Human Disease Genes Series per informazioni aggiornate sui progetti e le iniziative di ricerca in corso: <https://humandiseasesgenes.nl/pcdh19/research-collaboration/>.

Quello che dicono le famiglie:

" Lei è una bambina sempre allegra, solare, molto determinata ed eccessivamente testarda. Ama andare in bici, andare al mare e in piscina. È affettuosa con tutti! "



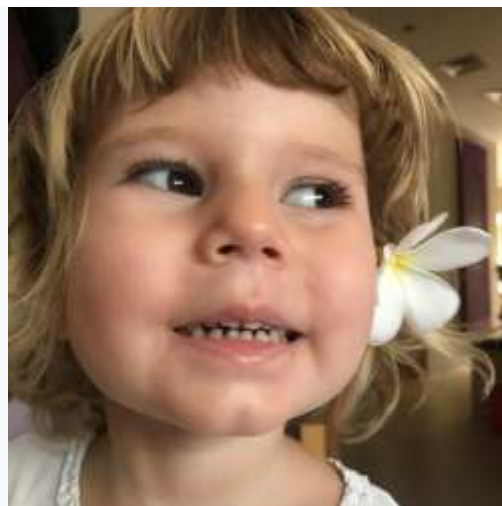
" Ha 5 anni. Ama le feste, la musica e occuparsi delle faccende domestiche. Adora anche giocare coi numeri e con le lettere. Testardo e marmone, dispensa affetto alle persone che gli vogliono bene. "





" Lei ha quasi 13 anni ed è affetta da sindrome da pcdh19. Lei è dolce, sensibile, adora dare e ricevere tanto affetto. Lei ama ridere ! Il suo sorriso è super contagioso !"

" Lei e' una bambina speciale, ama i compleanni e crede di poter festeggiare il suo ogni volta che c'e' da spegnere una candolina! Le scarpe sono la sua passione. "



" Lei è una bambina gioiosa e biricchina, ama le coccole ed è furbetta ma dolcissima. Ama divertirsi e lo farebbe all'infinito però va indirizzata nel modo giusto e benefico; è piena di energia e il suo corpo la esprime nei suoi modi a volte buffi e divertenti e ti trasmette voglia di vivere guardando il suo sorriso sereno ed affettuoso che offre a tutti. "

"Lei è una ragazza solare, sempre allegra, ma a volte molto oppositiva per carattere. Le piace dipingere, la rilassa, è molto precisa nel tratto, adora tutto ciò che riguarda il computer. E' in cerca di lavoro, ma ci sono difficoltà di inserimento, anche per quanto riguarda la somministrazione del farmaco salvavita in caso di crisi."



Quali sintomi hanno le persone con epilessia correlata a PCDH19?

Le varianti patogenetiche *PCDH19* causano sintomi distintivi. In genere, i bambini con sviluppo normale presentano gruppi di crisi epilettiche frequenti nel primo anno di vita, spesso innescate o esacerbate dalla febbre. In circa il 95% dei bambini con epilessia correlata a *PCDH19*, l'esordio delle convulsioni è associato a febbre (Kolc 2019).

Le convulsioni sono generalmente focali (il che significa che iniziano in una parte del cervello). Ciò che accade al bambino varia a seconda di quale parte del cervello è interessata. I bambini possono apparire spaventati e avere una coscienza alterata seguita da rigidità o scosse del braccio o della gamba su un lato del corpo. La convulsione può diffondersi quando sono coinvolti entrambi i lati del cervello. Ciò si traduce in irrigidimento bilaterale (che colpisce entrambi i lati) e scosse del corpo e degli arti (questo è noto come crisi tonico-clonica). Può essere difficile impedire la formazione di gruppi e l'epilessia è spesso resistente ai farmaci. L'epilessia può migliorare dopo i primi 10 anni (in media 18 anni), con molti bambini che diventano liberi da crisi (con farmaci) nell'adolescenza (Kolc 2020).

L'evoluzione dello sviluppo è vario. Sebbene la maggior parte dei bambini abbia uno sviluppo normale all'inizio delle crisi, circa il 20% potrebbe aver avuto problemi di sviluppo prima dell'inizio delle crisi. Con l'inizio delle convulsioni, lo sviluppo può rallentare e in alcuni casi i bambini perdono capacità di sviluppo durante il cluster di convulsioni. Circa il 70% delle persone con epilessia correlata a *PCDH19* alla fine presenta un grado di disabilità intellettiva che va da lieve a profondo. Altri disturbi dello sviluppo neurologico sono comuni, il più delle volte disturbo dello spettro autistico (ASD) e anomalie comportamentali; La psicosi ad esordio successivo (quando la comprensione della realtà è alterata in modo che le persone possano vedere, sentire e / o credere che le cose siano reali quando non lo sono) si verifica in circa il 20% delle donne (Vlaskamp 2019). Queste condizioni cognitive e comportamentali possono avere un impatto significativo sulla qualità della vita delle persone con epilessia correlata a *PCDH19* e delle loro famiglie.



Illustration by Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Caratteristiche comuni:

- Epilessia
- Ritardo dello sviluppo psicomotorio
- Regressioni dello sviluppo psicomotorio
- Ritardo del linguaggio (nei casi gravi, linguaggio assente)
- Difficoltà di apprendimento
- Disabilità intellettiva (ID)
- Disturbo dello spettro autistico o comportamento simile all'ASD

Altre possibili caratteristiche includono:

- Disfunzione esecutiva
- Iperattività o disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD)
- Ossessioni e compulsioni o disturbo ossessivo-compulsivo
- Comportamento aggressivo
- Psicosi ad esordio tardivo



Illustration by Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Gravidanza e parto

Non sembrano esserci difficoltà con la gravidanza o il parto per madri e bambini con varianti patogenetiche in *PCDH19*.

Alimentazione e crescita

Non ci sono state segnalazioni in letteratura di difficoltà di alimentazione nei bambini con epilessia correlata a *PCDH19*, sebbene i bambini possano avere difficoltà a seguire le regole alimentari stabilite.

Tramite la corrispondenza con i genitori, abbiamo imparato che i bambini possono rifiutarsi di provare nuovi cibi o che il cibo è una delle cose più importanti per il loro bambino.

"Nostra figlia non sembra avere interessi in cose importanti come la scuola, la sua salute, uno scopo nella vita. Il cibo, gli amici, i videogiochi e il suo iPad sono le cose più importanti."

I bambini con epilessia correlata a *PCDH19* dovrebbero avere una crescita normale.

Sviluppo psicomotorio

Tutti i bambini con epilessia correlata a *PCDH19* si sviluppano in modo diverso e le capacità intellettive variano. La regressione dello sviluppo (perdita di abilità una volta apprese) è comune. La regressione si verifica spesso con i gruppi di crisi epilettiche. Inizialmente, lo sviluppo migliora successivamente con un ritorno alla normalità tra i cluster. Nel tempo, con i cluster successivi, potrebbe non verificarsi il ritorno ai livelli precedenti di funzione.

Abilità motorie e cura di sé

Alcuni bambini con epilessia correlata a *PCDH19* sono stati descritti dai genitori come ritardati nel raggiungere traguardi motori come sedersi e camminare. La maggior parte dei bambini può sedersi e stare in piedi all'età prevista o subito dopo.

"Aveva muscoli deboli; aveva un ritardo nella capacità di rotolare dalla schiena alla pancia, ritardo nel sedersi. "

La maggior parte dei bambini per i quali abbiamo informazioni ha capacità motorie adeguate, ma questo può variare, specialmente per i bambini più gravemente colpiti. I bambini possono trarre beneficio dalla fisioterapia (nota anche come terapia fisica) e terapia occupazionale per aiutarli a raggiungere il loro pieno potenziale. Una volta che un bambino ha mostrato il suo modello di sviluppo individuale, diventerà più facile prevedere il suo potenziale a lungo termine.

La maggior parte dei bambini per i quali disponiamo di informazioni non necessita di assistenza nelle aree della vita quotidiana. Nei casi più gravi è necessaria l'assistenza.

Abilità intellettuali ed educazione scolastica



Illustration by Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Disabilità intellettiva (ID) è un termine usato per descrivere limitazioni significative nel funzionamento intellettuale (misurato dai punteggi QI) e nel comportamento adattivo (tipi di comportamento utilizzati per adattarsi ad altri comportamenti o situazioni).

Circa il 70% dei bambini segnalati nella letteratura medica con epilessia correlata a *PCDH19* ha anche una disabilità intellettiva, che varia da lieve a profonda per le ragazze e da lieve a grave per i ragazzi.

La scuola può essere una preoccupazione per alcuni genitori. Mentre alcuni bambini affetti da epilessia correlata a *PCDH19* frequenterà una scuola tradizionale, con o senza supporto, molti richiederanno un affiancamento.

Pochi hanno capacità intellettuali estremamente limitate. L'esordio precoce delle crisi (meno di 12 mesi di età) è associato a ID più grave.

È stata studiata l'associazione tra esordio delle crisi e esito clinico (Kolc 2020; Trivisano 2018). Con l'aumentare dell'età di insorgenza delle crisi, il funzionamento esecutivo migliora e i sintomi dello spettro dell'autismo diminuiscono.

Linguaggio e comunicazione

Le abilità linguistiche e il linguaggio possono essere variabili nei bambini con epilessia correlata a *PCDH19*, tuttavia le difficoltà di linguaggio marcate sono rare. I bambini sono spesso leggermente ritardati nella capacità di parlare e alla fine alcuni hanno un linguaggio limitato. Nei casi più gravi, i bambini non parlano una lingua ma possono comunicare i loro sentimenti in altri modi. La



Illustration by Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

ricerca in questo settore è limitata, tuttavia, da un sondaggio *PCDH19* abbiamo appreso che la comunicazione è ritardata per circa il 50% dei bambini. È possibile accedere alla pubblicazione del sondaggio PCDH19 seguendo questo collegamento: <https://www.nature.com/articles/s41398-020-0803-0>.

I terapeuti del linguaggio possono valutare le capacità di comunicazione. Possono aiutare lo sviluppo del linguaggio e introdurre dispositivi di comunicazione. Possono anche aiutare a garantire che, indipendentemente dalle capacità di tuo figlio, siano supportati nel raggiungimento del loro pieno potenziale di comunicazione.

Comportamento

Sebbene le anomalie comportamentali non siano state descritte in modo esauriente per tutti i bambini riportati nella letteratura medica, le anomalie comportamentali, sociali e di comunicazione sono comuni nei bambini con epilessia correlata a PCDH19. La vulnerabilità in queste aree significa che i bambini dovrebbero essere monitorati e che alle famiglie va offerto un sostegno precoce.

Il disturbo dello spettro autistico (ASD) si verifica nei bambini con epilessia correlata a *PCDH19*, con poco più della metà dei bambini con caratteristiche simili all'ASD. Queste caratteristiche possono includere intolleranza ai rumori forti. Alcuni bambini possono anche avere movimenti stereotipati (movimenti non intenzionali) come dondolarsi o sbattere le mani.

Disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) o sintomi simili all'ADHD (cioè, iperattività o disattenzione) sono comuni (identificati in circa il 65% dei bambini con epilessia correlata a *PCDH19* (Kolc 2020) e sono caratterizzati dall'incapacità di prestare attenzione e controllare il comportamento. L'aggressività è anche una caratteristica importante nei bambini con ADHD ed è particolarmente difficile per le famiglie. Recentemente è stato dimostrato che la **psicosi ad insorgenza tardiva** nelle femmine si manifesta dopo gli 11 anni di età (Vlaskamp 2019). Gli adolescenti e gli adulti con epilessia correlata a *PCDH19* devono essere attentamente monitorati per le condizioni di anomalie di salute mentale a insorgenza successiva.

Sono comuni anche i **deficit delle funzioni esecutive**, che si verificano in circa il 70% degli individui (Kolc 2020). Le funzioni esecutive coinvolgono una serie di processi cognitivi che includono:

- Attenzione
- Memoria di lavoro
- Inibizione (capacità di controllare le azioni e smettere di impegnarsi in un comportamento)
- Flessibilità mentale (capacità di passare da un'attività all'altra e tollerare il cambiamento)
- Risoluzione dei problemi
- Pianificazione
- Ragionamento



Illustration by Freepik Stories: <https://stories.freepik.com/>

Deficit di questa natura sono spesso visti anche nelle persone con ASD e ADHD. Possono essere evidenti anche altri comportamenti, come ossessioni e compulsioni.

Le ossessioni sono pensieri, impulsi o immagini invadenti e ripetitivi che rimangono anche a seguito di tentativi di ignorarli o affrontarli; e le compulsioni sono comportamenti o atti mentali che vengono eseguiti per alleviare il disagio associato alle ossessioni. Le ossessioni e le compulsioni sono i tratti distintivi del disturbo ossessivo-compulsivo, tuttavia, possono anche verificarsi come parte di altre condizioni (ad esempio, ASD).

Ricerche recenti hanno dimostrato che l'impatto delle difficoltà comportamentali sui membri della famiglia è profondo (Kolc 2020). A seconda delle capacità di un bambino, entrare a far parte di un gruppo di abilità sociali può aiutare con le difficoltà sociali, consentendo ai bambini di apprendere e mettere in pratica abilità importanti. Un corso per genitori può anche aiutare le famiglie a sviluppare strumenti di gestione comportamentale e incoraggiare la comunicazione e il comportamento cooperativo nei loro figli per rafforzare il loro benessere emotivo.

I farmaci possono anche aiutare a gestire il comportamento di un bambino quando diventa preoccupante (come autolesionismo o aggressività). Questi comportamenti possono essere più evidenti quando un bambino si sente ansioso e ha difficoltà con la comprensione e la comunicazione. Un terapeuta occupazionale o uno psicologo può essere in grado di aiutarti a gestire comportamenti difficili, fornendo a tuo figlio gli strumenti per affrontare le sue difficoltà.

Sonno

I bambini affetti da malattie genetiche hanno spesso più difficoltà di sonno rispetto ai bambini con regolare sviluppo. Alcune famiglie hanno riferito che il loro bambino con epilessia correlata al *PCDH19* ha difficoltà ad addormentarsi la notte e sono stati segnalati anche risvegli precoci e insonnia. Le ragioni di queste difficoltà a dormire non sono ancora ben comprese.

Può essere difficile avere un figlio che non vuole dormire o che non ha un sonno sufficiente e senza interruzioni, e può essere molto difficile per i genitori essere operativi durante il giorno se hanno una continua mancanza di sonno.

Ci sono molti interventi che possono essere messi in atto per aiutare a migliorare le difficoltà del sonno di un bambino. Alcuni di questi includono avere una buona routine, bloccare la luce naturale in camera da letto o l'uso dell'ormone melatonina (questo non è utile per tutti i bambini, ma può essere provato se i bambini hanno gravi difficoltà a dormire). L'esercizio diurno può anche migliorare la capacità di un bambino di dormire la notte. Unique pubblica anche una guida al sonno disponibile gratuitamente come parte della serie di guide pratiche, che può essere trovata al seguente link:

<https://www.rarechromo.org/practical-guides-for-families>.

Convulsioni

Tutti i bambini con epilessia correlata a *PCDH19* hanno convulsioni (attività elettrica improvvisa e inaspettata nel cervello). Nello stesso individuo può essere presente più di un tipo di crisi. I tipi di crisi sono più comunemente crisi focali, ma possono anche verificarsi crisi tonico-cloniche. Durante un attacco, i bambini sembrano spaventati e possono urlare. Non sono consapevoli di cosa sta succedendo intorno a loro. Possono avere irrigidimento o scosse di un arto, che a volte possono diffondersi fino a coinvolgere tutto il corpo. La maggior parte delle crisi sono brevi e durano meno di uno o pochi minuti, ma a volte ce ne sono così tante in un gruppo che il bambino non si riprende tra le crisi. Le convulsioni possono causare molta preoccupazione alle famiglie e possono essere spaventose da osservare. Se tuo figlio ha un attacco, è importante rimuovere i pericoli vicini in modo che non possano ferirsi.

I farmaci antiepilettici sono usati per fermare le convulsioni e prevenire ulteriori gruppi. In alcuni individui, i farmaci non funzionano bene ed è difficile prevenire le convulsioni. Ci sono alcune prove che suggeriscono che levetiracetam è efficace nel ridurre o migliorare le convulsioni. Per ulteriori informazioni su questa ricerca, accedere al seguente collegamento:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379819304404>.

Fortunatamente, l'epilessia spesso migliora nel tempo, con crisi che diventano meno gravi e meno frequenti durante l'adolescenza. Alcuni individui diventano liberi da crisi in questo periodo.

Gestione

Alla diagnosi:

Gli individui e le loro famiglie con una variante patogenetica in *PCDH19* dovrebbero essere indirizzati a un genetista e per la consulenza genetica. Ciò è particolarmente importante dato l'insolito modello di ereditarietà legata al cromosoma X.

Dopo la diagnosi:

L'epilessia deve essere gestita da un neuropsichiatra infantile o da un neurologo pediatra o da un pediatra esperto in epilessia.

Lo sviluppo deve essere monitorato da un pediatra con appropriato riferimento per la valutazione cognitiva precoce e gli interventi necessari (inclusa la logopedia, la fisioterapia e la terapia occupazionale).

Sarebbe utile un sostegno continuo a scuola e all'uscita dalla scuola. Gli individui dovrebbero essere indirizzati per un intervento precoce e supporto continuo da uno psicologo o psichiatra, se è richiesta una gestione comportamentale.

Per gli individui più gravemente colpiti, possono essere necessari farmaci per le anomalie comportamentali.

Gruppi di supporto

Insieme per la Ricerca *PCDH19* Onlus

Insieme per la Ricerca *PCDH19* è un'organizzazione senza scopo di lucro (con sede in Italia) che mira a:

- Conoscere e combattere questa rara malattia genetica
- Sostenere la ricerca, trasformandola in una realtà con la speranza di trovare una cura per combattere questa malattia
- Sollecitare la cooperazione e lo scambio di informazioni tra ricercatori e ricercatori
- Migliorare la qualità della vita dei bambini colpiti
- Promuovere la comunicazione tra le famiglie coinvolte
- Aumentare la consapevolezza della popolazione diffondendo informazioni sulla malattia



PCDH19 Alliance

La missione dell'Alleanza *PCDH19* è migliorare la vita dei bambini e delle famiglie che sono affetti da epilessia correlata al *PCDH19*.

L'Alleanza si concentra sulla raccolta e sull'orientamento dei fondi alla ricerca scientifica con l'obiettivo di trovare trattamenti migliori e più efficaci e, in ultima analisi, una cura, fornire informazioni e supporto alle famiglie colpite e assistere gli sforzi della comunità medica, in modo che nessuna famiglia soffra senza una diagnosi e senza il trattamento medico più appropriato.



Altri gruppi di supporto in altri Paesi includono:

Francia : <https://pcdh19france.fr/>

Spagna : Asociacion epilepsia Rosa (*PCDH19*) www.pcdh19.com

The cute syndrome supporta anche le famiglie *PCDH19* :
<https://www.thecutesyndrome.com/>

Le pubblicazioni su riviste scientifiche e altra letteratura utilizzata per questa guida includono:

Dibbens, L. M., Tarpey, P. S., Hynes, K., Bayly, M. A., Scheffer, I. E., Smith, R., Bomar, J., Sutton, E., Vandeleur, L., & Shoubridge, C. (2008). X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nature Genetics*, 40 (6), 776.

Homan, C. C. (2017). Neurobiology of PCDH19-female epilepsy (Doctoral dissertation).

Juberg, R. C., & Hellman, C. D. (1971). A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *The Journal of Pediatrics*, 79 (5), 726-732.

Kolc, K. L., Sadleir, L. G., Depienne, C., Marini, C., Scheffer, I. E., Møller, R. S., Trivisano, M., Specchio, N., Pham, D., Kumar, R., Roberts, R., & Gecz, J. (2020). A standardized patient-centered characterization of the phenotypic spectrum of PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *Translational Psychiatry*, 10(1):127.

Kolc, K. L., Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., Ivancevic, A., Roberts, R., Pham, D. H., & Gecz, J. (2019). A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Molecular Psychiatry*, 24 (2), 241-251.

Sadleir, L. G., Kolc, K. L., King, C., Mefford, H. C., Dale, R. C., Gecz, J., & Scheffer, I. E. (2020). Levetiracetam efficacy in PCDH19 Girls Clustering Epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 24, 142-147.

Symonds, J. D., Zuberi, S. M., Stewart, K., McLellan, A., O'Regan, M., MacLeod, S., Jollands, A., Joss, S., Kirkpatrick, M., & Brunckhaus, A. (2019). Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*, 142 (8), 2303-2318.

Tan, C., Shard, C., Ranieri, E., Hynes, K., Pham, D. H., Leach, D., Buchanan, G., Corbett, M., Shoubridge, C., & Kumar, R. (2015). Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Human Molecular Genetics*, 24 (18), 5250-5259.

Trivisano, M., Pietrafusa, N., Terracciano, A., Marini, C., Mei, D., Darra, F., Accorsi, P., Battaglia, D., Caffi, L., & Canevini, M. P. (2018). Defining the electroclinical phenotype and outcome of PCDH19-related epilepsy: A multicenter study. *Epilepsia*, 59 (12), 2260-2271.

Vlaskamp, D. R., Bassett, A. S., Sullivan, J. E., Robblee, J., Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., & Andrade, D. M. (2019). Schizophrenia is a later-onset feature of PCDH 19 Girls Clustering Epilepsy. *Epilepsia*, 60 (3), 429-440.

Rete per informazioni e supporto



Understanding Communication & Gene Disorders

Rare Chromosome Disorder Support Group
(Gruppo di supporto dei disordini rari dei cromosomi)
The Stables, Station Road West, Oxted, Surrey RH8 9EE, UK
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unisciti a Unique per collegamenti familiari, informazioni e supporto. Unique è un ente di beneficenza senza finanziamenti governativi, che si fonda interamente su donazioni e sovvenzioni. Se puoi, fai una donazione tramite il nostro sito web all'indirizzo <http://www.rarechromo.org/donate> Aiutaci ad aiutarti!

PCDH19 Alliance ed Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus



Regala la speranza di una cura ai bambini affetti da mutazione del gene PCDH19
Dona il tuo 5x1000 alla ONLUS Insieme per la Ricerca PCDH19 c.f. 97648430581
www.pcdh19research.org

Questa guida è stata preparata con l'aiuto di *PCDH19 Alliance ed Insieme per la Ricerca PCDH19 Onlus* e rivista dalla dott.ssa Livia Garavelli, Direttore Struttura Complessa di Genetica Medica, Dipartimento Materno-Infantile. AUSL IRCCS Arcispedale S.Maria Nuova Viale Risorgimento, 80 42123-Reggio Emilia ITALY.

Unique menziona le bacheche e i siti web di altre organizzazioni per aiutare le famiglie in cerca di informazioni. Ciò non implica che approviamo il loro contenuto o ne abbiamo alcuna responsabilità.

Questa guida informativa non sostituisce la consulenza medica personale. Le famiglie dovrebbero consultare un medico qualificato dal punto di vista medico in tutte le questioni relative alla diagnosi genetica, alla gestione e alla salute. Le informazioni sulle anomalie genetiche sono un campo in rapida evoluzione e mentre si ritiene che le informazioni contenute in questa guida siano le migliori disponibili al momento della pubblicazione, alcuni aspetti potrebbero cambiare in seguito. Unique fa del suo meglio per tenersi al passo con le modifiche delle informazioni e per rivedere le sue guide pubblicate secondo necessità.

Questa guida è stata compilata da Kristy Kolc, Adelaide Medical School, Faculty of Health & Medical Sciences, The University of Adelaide, Australia e Unique (AP). Il dottor Jozef Gécz, Senior Principal Research Fellow e Professore di Genetica Umana presso l'Adelaide Medical School, l'Università di Adelaide ha esaminato questa guida.

Versione 1 2020 (AP)

Copyright © Unique 2020

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413