

CARATTERIZZAZIONE ELETTRO-CLINICA E GENOMICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ENCEFALOPATIA EPILETTICA E/O DI SVILUPPO

Relatore: Prof. Pierangelo Veggiotti
Correlatore: Dott. Roberto Previtali

Tesi di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile di CHIARA PARIS

Background

Classificazione delle epilessie ILAE 2022



- Età d'esordio
- Criteri clinici, elettroencefalografici, radiologici e genetici per ogni sindrome
- Introdotta categoria sindromi "etiology-specific"

PRIMO ANNO DI VITA

- Epilessie autolimitate (self-limited)
- Encefalopatie epilettiche e/o dello sviluppo (EE/DEE)
- Eziologia specifica

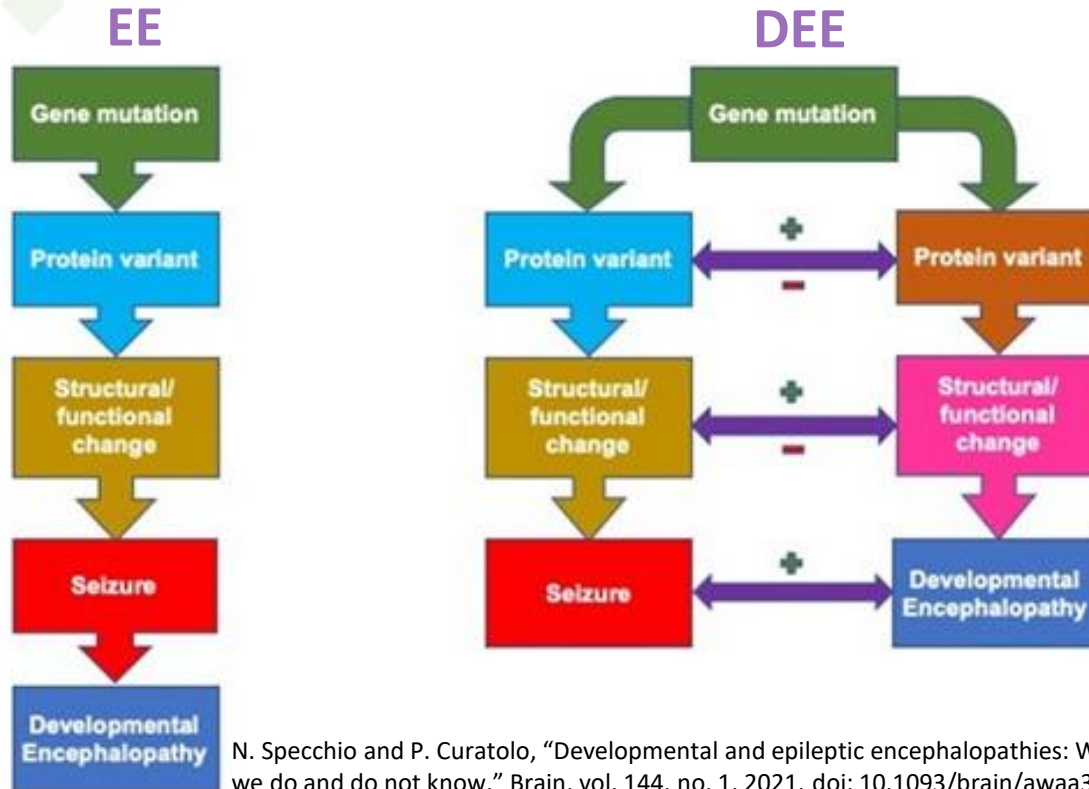
INFANZIA

- Epilessie focali self-limited
- Epilessie generalizzate
- Encefalopatie epilettiche e/o dello sviluppo (EE/DEE)

ETA' VARIABLE

L'approccio è orientato al fine di diagnosi sindromica per un rapido accesso a trattamenti personalizzati

Encefalopatie epilettiche e/o dello sviluppo (EE/DEE)



Sindrome
di Lennox-
Gastaut

DEE/EE-
SWAS

DEE non
classificate

Eziologia EE/DEE



GENETICA

STRUTTURALE

METABOLICA

INFETTIVA

IMMUNOLOGICA

NON NOTA



Tecniche

- ***Cariotipo***
- ***FISH***
- ***CGH-array***
- ***Seq. Sanger***
- ***Pannelli genici (NGS)***
- ***Esoma (WES)***
- ***Genoma (WGS):***
 - ***Short read***
 - ***Long read***

Studio genetico



Tecnica	Detection rate (intervallo)	Sensibilità	Specificità	Varianti rilevate	Utilità clinica	Limiti principali
WGS long read	+7% vs WGS short read	Molto alta per SV, CNV, repeat expansions, SNV, indel	Molto alta	SNV, indel, CNV, SV complessi, repeat expansions	Diagnosi aggiuntive, reanalisi	Costo elevato, accesso limitato, analisi complessa, campione con conservazione delicata
WGS short read	40%-68%	Molto alta per SNV/indel, CNV, media SV	Molto alta	SNV, indel, CNV >10-25 kb, SV semplici	Ottimizza terapia, counseling genetico, diagnosi	Limiti su SV complessi e mosaicismi
WES	34%-42%	Alta per SNV/indel codificanti	Alta	SNV, indel codificanti, CNV limitati	Scelta farmaci, counseling, diagnosi	Non rileva varianti non codificanti/ strutturali
Pannello NGS	19%-28%	Alta per geni inclusi	Alta	SNV, indel, CNV limitati ai geni del pannello	Diagnosi mirata, rapida	Non rileva geni non inclusi, SV complessi
CGH-array	8%-15%	Buona per CNV >50 kb	Alta per CNV	CNV >50 kb, aneuploidie	Utile in assenza di NGS, diagnosi CNV	Non rileva SNV, indel, SV piccoli, varianti puntiformi

Obiettivi dello studio

Caratterizzazione fenotipica dal punto di vista clinico, elettroencefalografico e strumentale di un gruppo di pazienti affetti da EE/DEE.

Valutare la detection rate diagnostica del sequenziamento genomico (WGS short-read).

Integrare i dati clinici ed EEG con quelli genetici.

MATERIALI E METODI



Studio osservazionale retrospettivo su **20** pazienti seguiti presso la neurologia pediatrica dell'Ospedale dei Bambini «Vittore Buzzi».

CRITERI DI INCLUSIONE:

- Diagnosi di **EE/DEE** secondo i criteri ILAE con esordio in età pediatrica.
- Eziologia non nota.
- Studio radiologico negativo.
- Pregresso studio **genetico** negativo.

CRITERI DI ESCLUSIONE:

- Pazienti senza follow-up disponibile.
- Evoluzione clinica non encefalopatica.
- Eziologia **nota** (genetica/strutturale/metabolica/immunitaria/infelettiva).



**Caratterizzazione
fenotipica
detteggiata.**



**Analisi WGS short
read trio c/o il
ASST "Papa
Giovanni XXIII" di
Bergamo.**

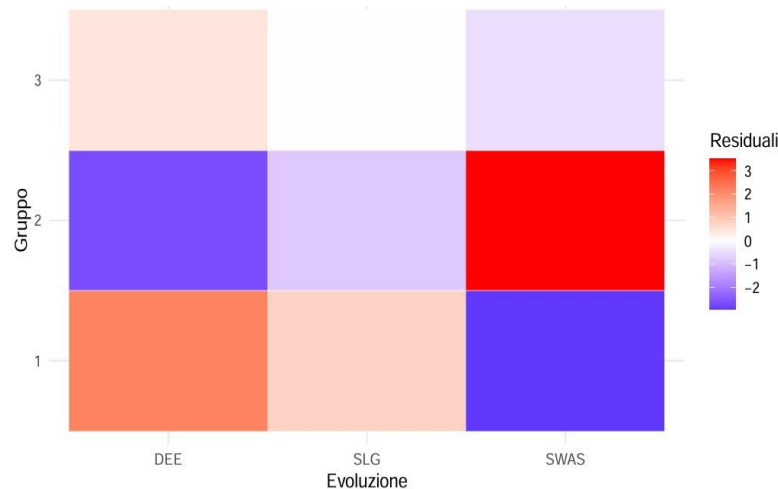
RISULTATI



	Età d'esordio	N° pz	Età media	M:F
Gruppo 1	<1 aa	9 (45%)	10aa, 1m	8:1
Gruppo 2	>1 aa, <6aa	7 (35%)	9aa, 3m	6:1
Gruppo 3	> 6 aa	4 (20%)	15aa, 10m	1:4

- Familiarità
- Storia gravidica
- Storia perinatale
- Sviluppo motorio
- Linguaggio
- Neurosviluppo
- Autonomie
- Tipo di crisi
- Terapia anticrisi
- Esame neurologico
- Decorso critico ed EEG
- Pattern EEG
- RM encefalo
- Genetica
- Altri esami

Traiettorie diagnostiche



La differenza tra i gruppi è risultata **statisticamente significativa** ($\chi^2 = 13,48$, $df=4$, $p\text{-value}=0,009$). Residuo standardizzato statisticamente significativo: per SWAS nel primo gruppo (-2.97) e nel secondo gruppo (3.49). Nel primo gruppo per diagnosi di DEE non classificata (2.20) e nel secondo gruppo (-2.68).

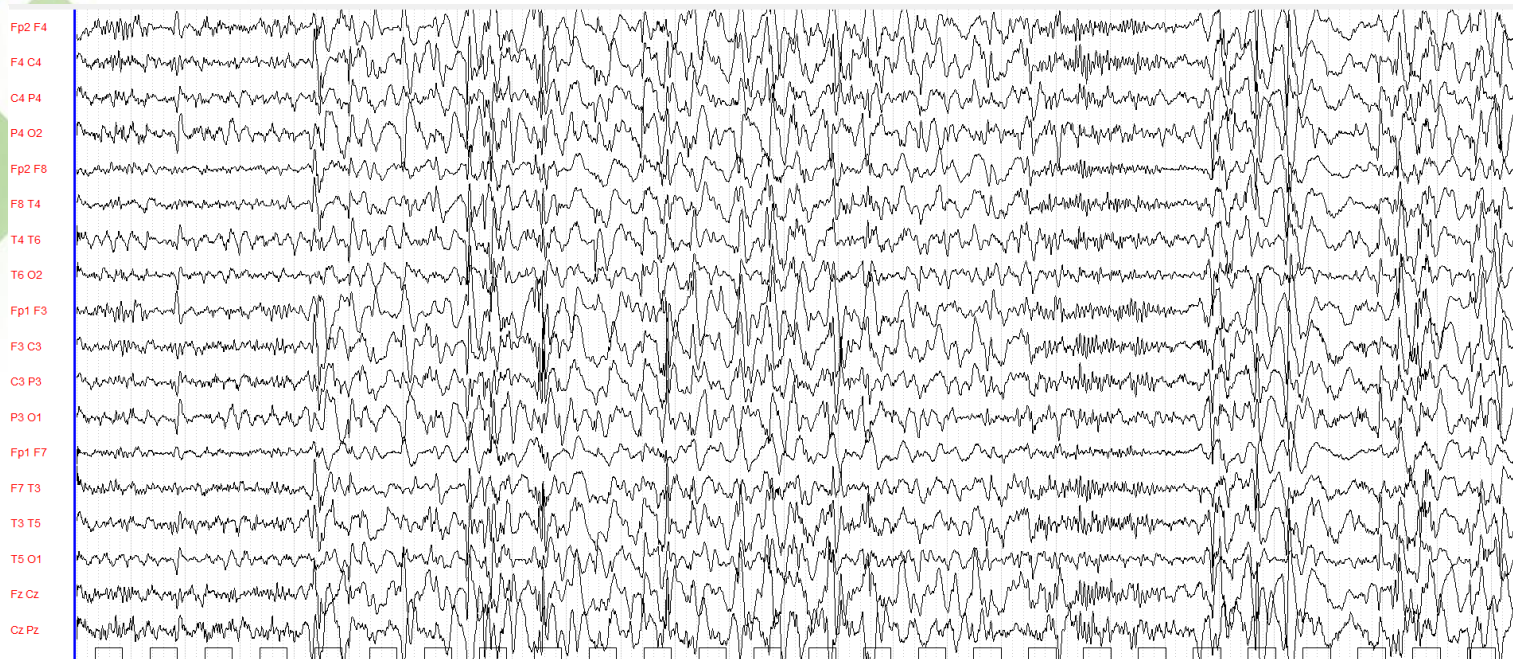
EEG



SLG

SWAS

DEE non
classificata



EEG in regione centro di crisi toniche in serie. Evidenziato un caratteristico complesso di POL.

EEG



SLG

SWAS

DEE non
classificata



Pattern EEG in sonno

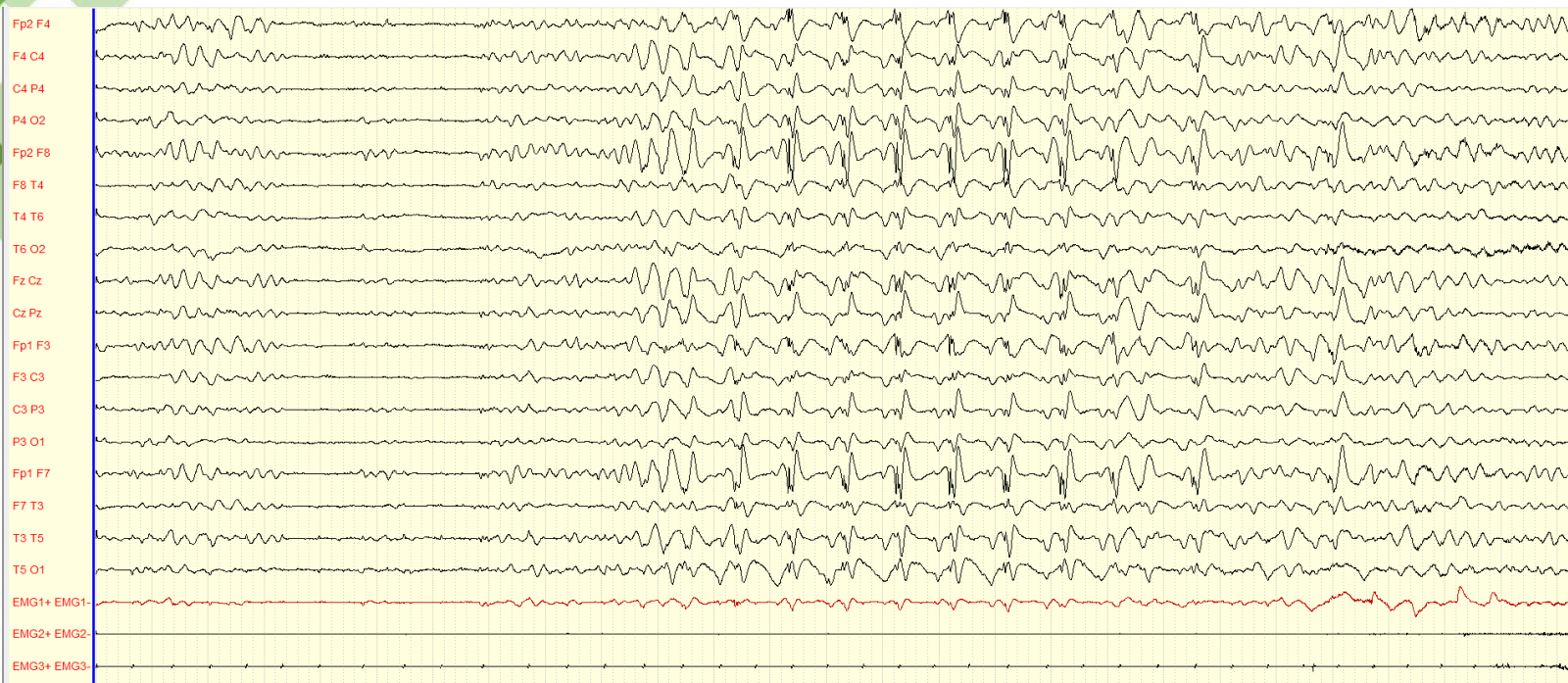
EEG



SLG

SWAS

DEE non
classificata

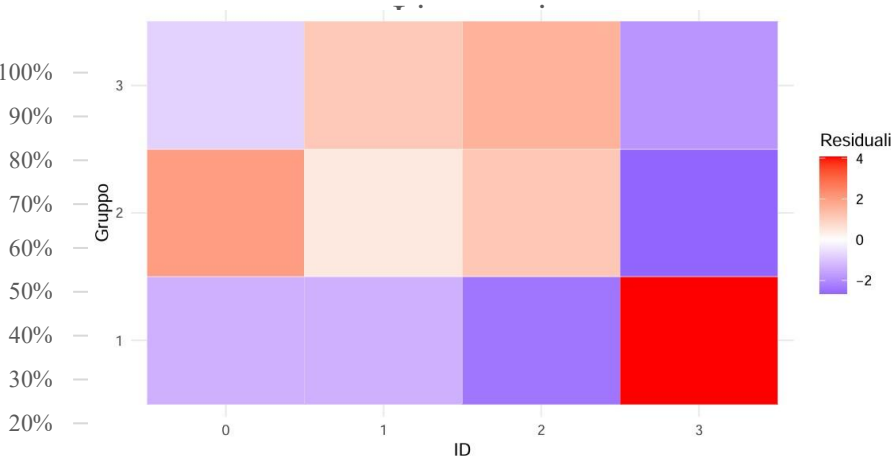
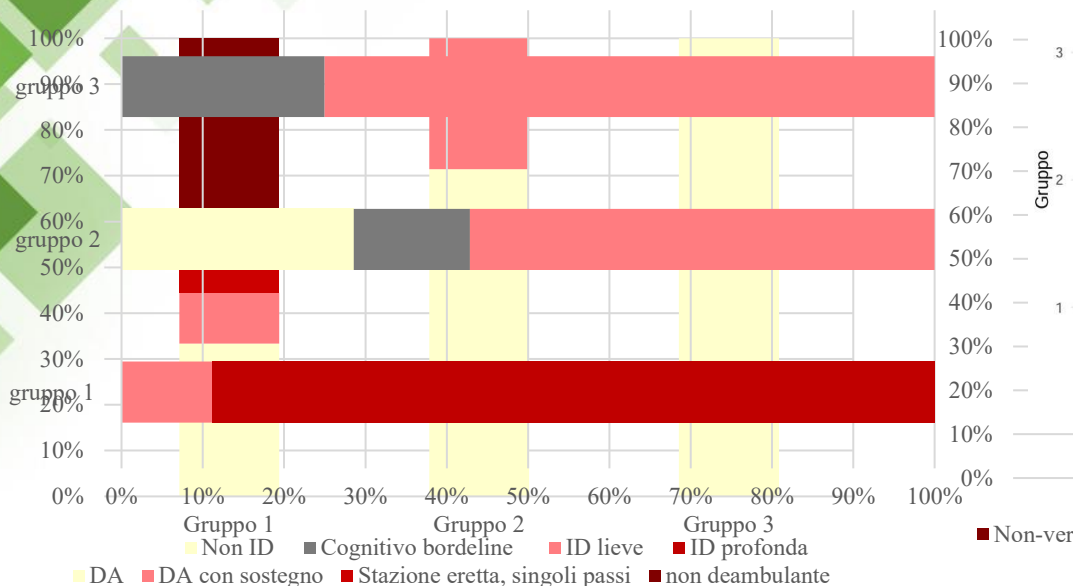


Pattern EEG in veglia

Sviluppo psicomotorio



Livello intellettuale
Motilità



Residuo standardizzato significativo:
Nel primo gruppo: Disabilità profonda (4.04) e Disabilità lieve (-2.39).

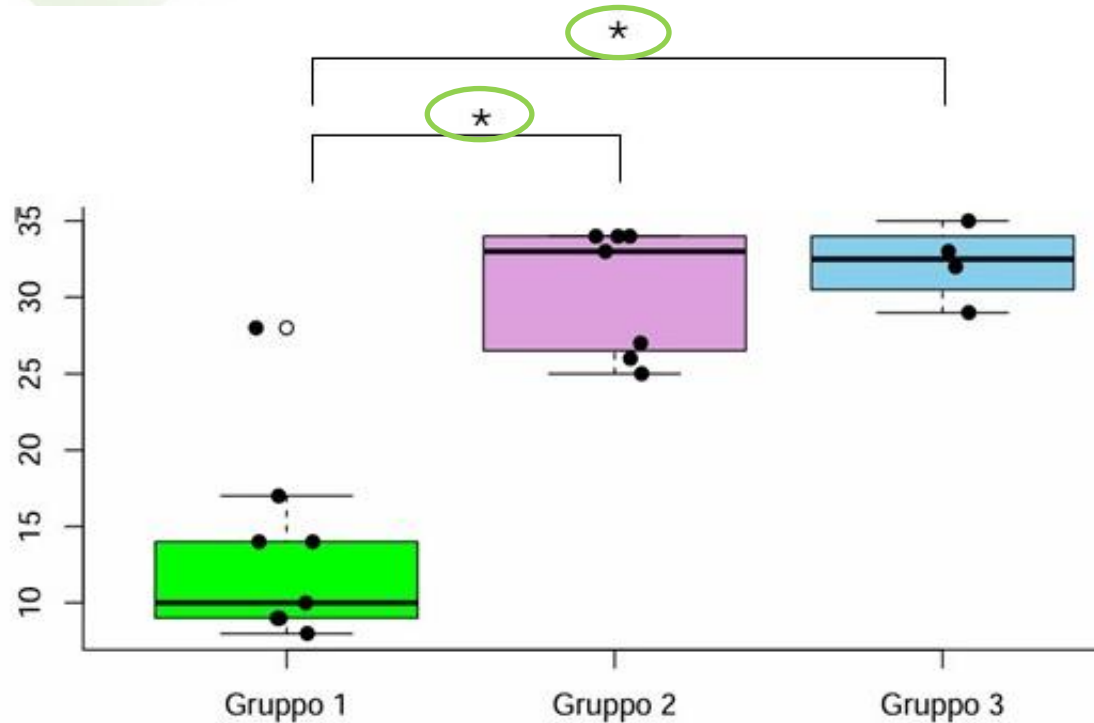
Nel secondo gruppo: Disabilità profonda

Differenza tra i gruppi 1 e 3 (p value 0,021), tra gruppo 1 e 2 p -value ai limiti (0,053). Non tra i gruppi 2 e 3.

004).

Differenza tra i gruppi 1 e 3 (p value 0,002) e tra i gruppi 1 e 2 ($p < 0,001$). Non tra i gruppi 2 e 3.

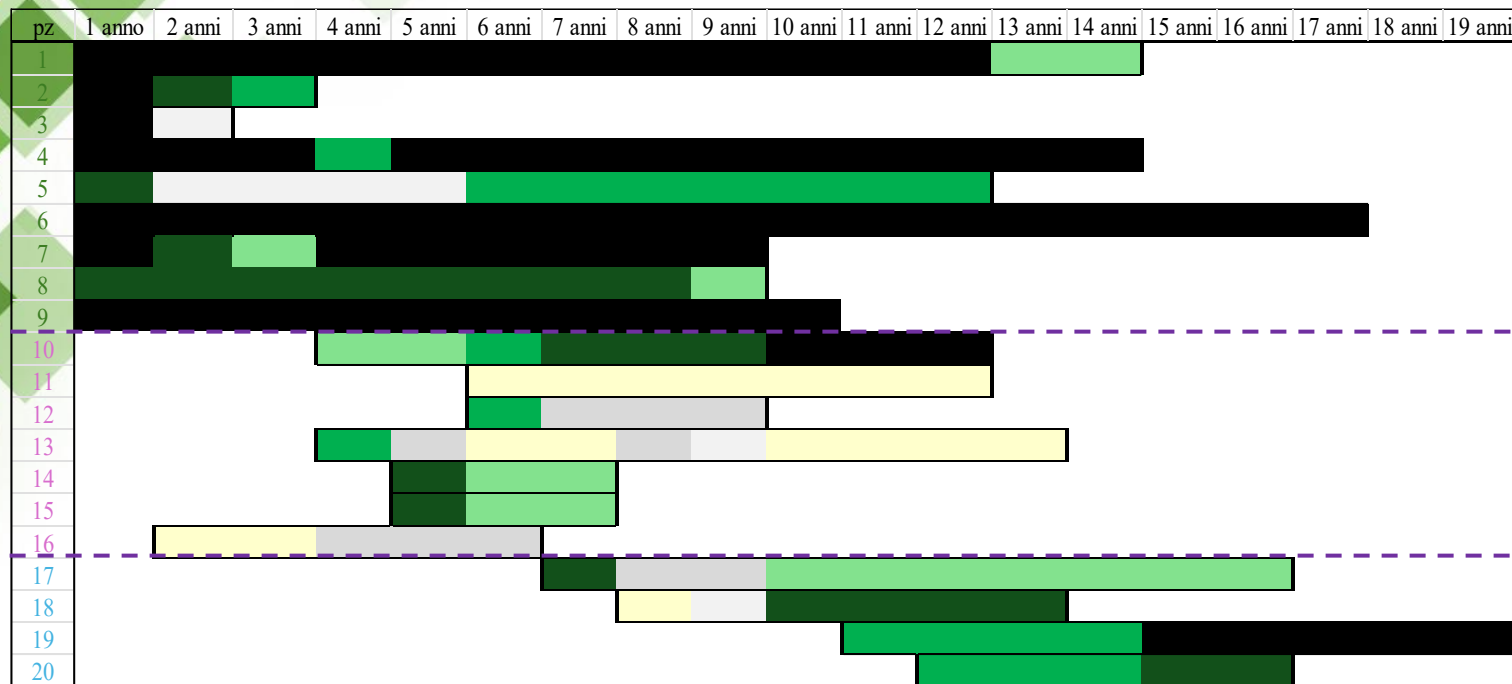
Autonomie



*Scala di Katz
modificata*

Le differenze sono statisticamente significative (p -value 0,02). Differenza statisticamente significativa tra i gruppi 1 e 3 (p value 0,004) e tra i gruppi 1 e 2 (p -value 0,003). Non tra i gruppi 2 e 3.

Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia
 ASST Fatebenefratelli Sacco



	pluri giornaliera
	giornaliera
	pluri settimanale
	pluri mensili
	mensile
	sporadiche
	assenti

χ^2 **NON** risulta statisticamente significativo tra i tre gruppi (p-value=0,060)

GENETICA



WGS trio short read
negativo in tutti i
pazienti.

Detection rate
effettiva 0%

VS

Detection rate
attesa **40%-68%**

Discussione



- Motilità
- Linguaggio
- Livello Cognitivo
- Autonomie

Esordio <1 anno → maggiore disabilità
(confermato in letteratura)

Esordio ≥1 anno e ≥6 anni → nessuna differenza
(non confermato in letteratura)

Frequenza critica

Nessuna differenza
tra gruppi

*Crisi e disabilità sembrano derivare dallo **stesso processo patologico** (prob. genetico) più che da un rapporto causa-effetto.*

Genetica



Come mai la nostra detection rate è stata 0%?

Premesse
in
letteratura:

- Oltre 70% delle EE/DEE hanno eziologia genetica
- Detection rate WGS tra il **40%-68%**
- Detection rate superiore nelle analisi trio (+6%)
- Esordio <1 anno detection rate maggiore (supera 70%)
- Resa diagnostica inferiore quando già eseguita altra analisi genetica.

DETECTION RATE 0%

Prime ipotesi:

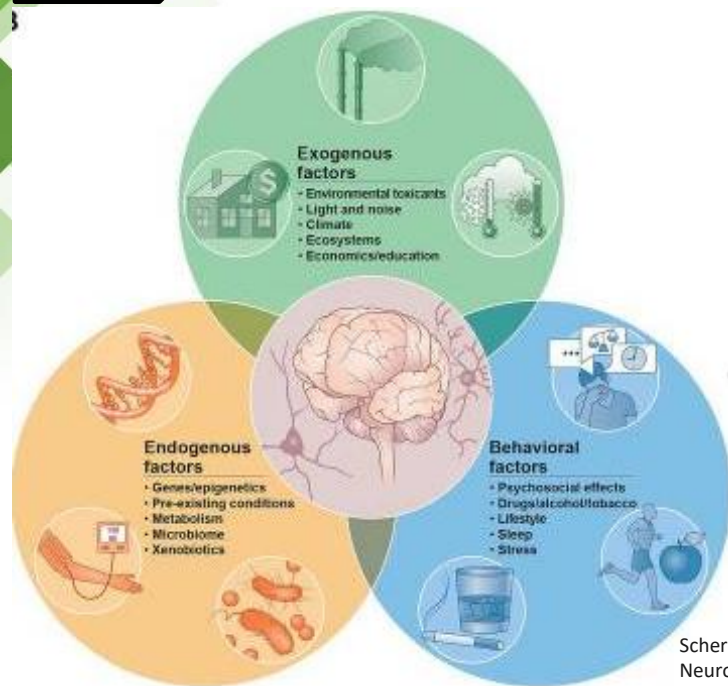
- Pazienti già sottoposti a **precedenti** indagini genetiche
- **Limitazione tecniche** di WGS short-read (varianti strutturali complesse, riarrangiamenti bilanciati o alterazioni in regioni genomiche altamente ripetitive o regolatorie)
- Campione quantitativamente **limitato** e con **variabilità fenotipica**
- Necessità di **rivalutazione periodica** dei dati genomici per continuo ampliamento delle conoscenze sui geni associati a EE/DEE

Detection rate WGS

Nuove
ipotesi:

ESPOSOMA

Insieme **complesso e dinamico** di fattori **ambientali, biologici e sociali** cui un individuo è esposto che interagisce con le **predisposizioni genetiche**.



- ***Plasticità neuronale***
- ***Maturazione delle reti cerebrali***
- ***Risposta infiammatoria sistemica***

Conclusioni



- Circa il **30%** delle EE/DEE rimane tuttora privo di una causa nota: la genetica ha ancora ***limiti tecnici e conoscitivi*** che potranno ridursi in futuro.
- ***L'interazione dinamica tra patrimonio genetico e ambiente*** costituisce la chiave per comprendere la **variabilità clinica** e la **diversa evoluzione** di queste condizioni.
- In quest'ottica il ruolo della **clinica** assume un'importanza primaria, poiché rappresenta l'unico strumento realmente integrativo e interpretativo utile a monitorare il follow-up, le scelte terapeutiche e il counseling familiare.

GRAZIE DELL'ATTENZIONE

