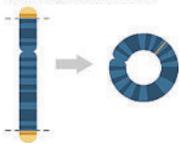


Sindrome del cromosoma 20 ad anello

Conosciuta anche come: sindrome r(20), r(20), Ring 20, RC20

Panoramica

Fig 1: Ring chromosome



Nella sindrome r(20), una delle due copie del cromosoma 20 assume una struttura circolare anziché la tipica struttura cromosomica lineare (figura 1). Il motivo per cui le estremità del cromosoma si uniscono per formare l'anello non è noto, così come

non è chiaro come la formazione dell'anello influenzi la funzione dei geni sia sul cromosoma 20 che altrove. La conseguenza della formazione dell'anello si manifesta con un'epilessia resistente ai farmaci con tipico esordio nella prima infanzia, ed è associata a più tipi di crisi, peculiarità nelle caratteristiche elettroencefalografiche, disabilità intellettiva e problemi comportamentali che possono essere progressivi. In particolare, i problemi comportamentali possono presentarsi sia in ambito psichiatrico che psicologico, anche prima dell'insorgenza delle manifestazioni epilettiche. La diagnosi della sindrome r(20) è spesso ritardata poiché non sempre i medici curanti prescrivono un cariotipo in pazienti che non presentano alcuna disabilità intellettiva prima dell'insorgenza dell'epilessia. Infatti, i test genetici generalmente prescritti in casi di presunta epilessia genetica, ovvero il microarray cromosomico o il sequenziamento dell'esoma, del genoma, o di pannelli genetici, non sono in grado di identificare l'alterazione strutturale del cromosoma 20, per la quale è necessario un cariotipo.

Incidenza e prevalenza

La sindrome r(20) è una malattia rara e, data la mancanza di analisi del cariotipo nell'epilessia farmacoresistente in campioni di popolazione delle fasce di età rilevanti, non sono disponibili stime riguardanti la sua incidenza e prevalenza. Di conseguenza, è probabile la presenza di individui affetti da epilessia in cui la sindrome rimane non diagnosticata o diagnosticata erroneamente.

Diagnosi della sindrome r(20)

La diagnosi richiede un sospetto clinico basato sia sul fenotipo elettro-clinico, dettagliato nei successivi paragrafi, e il test del cariotipo. Il mosaicismo nei linfociti può arrivare a valori fino allo 0,5% negli individui gravemente colpiti, pertanto in caso di sospetto clinico della sindrome si raccomanda di esaminare almeno 100 cellule, a differenza delle circa 30 cellule normalmente esaminate da molti laboratori in una normale analisi del cariotipo di routine.

Età di insorgenza

Le convulsioni solitamente iniziano nella prima infanzia, in genere intorno ai 5-6 anni, tuttavia i sintomi possono anche presentarsi nell'infanzia, nell'adolescenza o nella prima età adulta. La sindrome r(20) non è associata a tratti specifici del volto, e gli individui non hanno disabilità intellettiva prima dell'insorgenza dell'epilessia. Generalmente, i sintomi si presentano con un inizio improvviso di convulsioni in mancanza di un chiaro fattore scatenante. Molti pazienti manifestano delle difficoltà cognitive, quali scarsa attenzione e concentrazione, impulsività, e altri problemi comportamentali, prima o intorno all'insorgenza delle crisi.

Tipi di crisi

Le manifestazioni caratteristiche della sindrome r(20) sono:

Crisi focali con ridotta consapevolezza

- Questo tipo di crisi, che all'insorgenza insorgono spesso durante il sonno, possono manifestarsi con stiramento, sfregamento e rotazione che assomigliano al normale comportamento di eccitazione, con assenza di ipercinesia degli arti. Inoltre, il paziente può improvvisamente porsi in posizione seduta con irrigidimento, brevi

movimenti o posture anomale degli arti, e può gridare prima di addormentarsi. Questi episodi, che possono verificarsi più volte a notte ed essere erroneamente interpretati come incubi notturni, sono spesso descritti come crisi del lobo frontale, ma è probabile che sia coinvolto un network più diffuso. Gli eventi possono essere ipermotori, caratterizzati da eccitazione e lievi caratteristiche motorie, o brevi episodi di eccitazione, paura e confusione.

- Eventi durante il giorno in cui l'individuo appare spaventato, confuso e non risponde normalmente.

- Una caratteristica delle crisi focali nella sindrome r(20) è la presenza di allucinazioni terrificanti, come per esempio i pazienti che vedono degli squali nuotare sopra di loro, fuoco, ragni o grandi buchi neri. Questi possono essere scambiati per eventi non epilettici, e i pazienti potrebbero non segnalarli come sintomi se non viene loro chiesto direttamente.

- I pazienti possono talvolta presentare grappoli di crisi con brevi periodi di consapevolezza apparentemente normale tra diversi eventi.

Convulsioni tonico-cloniche: possono verificarsi in maniera isolata o evolvere da

crisi focali.

Stato epilettico non convulsivo: queste sono crisi focali prolungate con compromissione della coscienza che possono durare diversi minuti o ore (raramente giorni). Si verificano spesso nel tardo pomeriggio o prima serata.

Altri tipi di crisi includono crisi miocloniche o atoniche. Entrambi i tipi di convulsioni possono causare cadute improvvise.

Come cambiano le crisi nel tempo?

Le crisi focali notturne sono spesso il primo tipo di crisi. Pazienti affetti dalla sindrome r(20) possono attraversare periodi in cui hanno crisi epilettiche difficili da tenere sotto controllo, di diverso tipo, e più volte al giorno. Questo può essere associato ad un declino cognitivo e comportamentale significativo, ovvero un'encefalopatia epilettica da sindrome r(20). Questi periodi tendono ad essere un problema nei primi anni dopo l'insorgenza, ma col decorso della patologia, le crisi epilettiche potrebbero essere meno frequenti e più prevedibili, con un pattern specifico e individuale. Una completa remissione con periodi prolungati (anni) in assenza di crisi sembra rappresentare casi eccezionali, mentre la maggior parte degli individui affetti da sindrome r(20) presenta crisi epilettiche nella vita adulta.

Caratteristiche EEG

La sindrome r(20) presenta un profilo EEG caratteristico, comprendente lunghi periodi di attività theta ritmica, più marcata sulle regioni frontali e temporali, e spesso associata a onde aguzze e picchi. Questa attività può essere unilaterale o coinvolgere entrambi gli emisferi. Potrebbero esserci brevi serie di picchi di ampiezza più elevate e onde lente sulla regione frontale senza alcun evidente accompagnamento clinico, attività che può aumentare di ampiezza e coinvolgere entrambi gli emisferi durante i periodi di stato epilettico non convulsivo.

Trattamento

Le convulsioni in genere rispondono scarsamente a cure mediche, dietetiche, o neurostimolazione, e attualmente non vi è alcun trattamento specifico per la sindrome r(20). Nonostante la dieta chetogenica e la stimolazione del nervo vago abbiano portato dei benefici in alcuni singoli casi, le prove della loro efficacia non sono sufficienti data la presenza di pazienti non rispondenti a questi trattamenti.

La politerapia dovrebbe essere evitata in quanto aumenta il rischio di effetti collaterali e non è in grado di migliorare il controllo delle crisi. Spesso non è necessario trattare tutti gli episodi di crisi epilettiche non convulsive che potrebbero durare per minuti, ore o addirittura giorni, in quanto in genere i pazienti recuperano spontaneamente.

L'uso di farmaci di emergenza può risultare inefficace, e se usato regolarmente può causare sedazione e compromettere in modo significativo la qualità della vita. Ciononostante, l'associazione di questa sindrome a complicanze quali la morte improvvisa inattesa nell'epilessia (SUDEP), deve essere tenuta in considerazione qualora si decida di non prescrivere farmaci.

Protocolli di emergenza individualizzati

Piani di trattamento individualizzati per crisi epilettiche prolungate, stato epilettico convulsivo, e stato epilettico non convulsivo.

Comorbidità

Lo sviluppo psicomotorio è nella norma fino all'insorgenza delle crisi epilettiche, che sono tuttavia seguite da un rapido declino cognitivo, con possibile perdita delle abilità precedentemente acquisite. Questo calo di funzionalità può variare dalla perdita di alcune abilità, comunque rimanendo nell'ambito della normalità in termini di funzioni intellettive, a una significativa perdita di abilità con difficoltà motorie e perdita delle funzioni della parola e del linguaggio. Inoltre, la sindrome r(20) è talvolta associata ad un'encefalopatia epilettica con scarso controllo delle crisi, ed è spesso necessario richiedere supporto a scuola/università e sul posto di lavoro.

Problemi comportamentali come attacchi aggressivi prima e/o dopo una crisi sono stati riportati, e molti individui sviluppano caratteristiche dello spettro autistico.

Prevedere la gravità dei problemi di apprendimento e del comportamento non è possibile all'insorgenza dell'epilessia.

Complessivamente, circa la metà dei pazienti in età adulta presenta un quoziente intellettivo nella norma, nonostante molti di questi abbiano avuto un declino delle loro capacità cognitive durante l'infanzia.

Evalueer de impact van aanvallen, medicatie en comorbiditeiten op:

Attività quotidiane

Benessere generale

Salute mentale

Salute fisica

Indipendenza

Salute biologica e psichiatrica

Comportamento

Fornire al paziente e/o al caregiver:

Consigli di sicurezza, in particolare per quanto riguarda lo "stato confusionale" associato ad episodi di stato convulsivo non epilettico

Gestione del rischio di morte improvvisa inattesa nell'epilessia

Consulenza genetica

Necessità di supporto del paziente, del caregiver e del datore di lavoro (valutazione neuropsicologica, guida, potenziale supporto psichiatrico)

Per il Supporto del Paziente contattare:

Ring20 Research and Support CIO

www.ring20researchsupport.co.uk

ring20@ring20researchsupport.co.uk

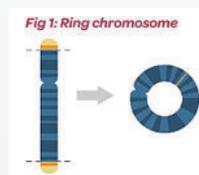
Phone: +44 (0)7385 292797



Sindrome del cromosoma 20 ad anello

Conosciuta anche come: sindrome r(20), r(20), Ring 20, RC20

Panoramica



Nella sindrome r(20), una delle due copie del cromosoma 20 assume una struttura circolare anziché la tipica struttura cromosomica lineare (figura 1). Il motivo per cui le estremità del cromosoma si uniscono per formare l'anello non è noto,

così come non è chiaro come la formazione dell'anello influenzi la funzione dei geni sul cromosoma 20. La conseguenza della formazione dell'anello si manifesta con un'epilessia difficile da controllare, con tipico esordio nella prima infanzia, ed associata a disabilità intellettiva e problemi comportamentali che possono essere progressivi. Talvolta i problemi comportamentali possono presentarsi prima dell'insorgenza delle manifestazioni epilettiche. La diagnosi della sindrome r(20) è spesso ritardata poiché non sempre i medici curanti prescrivono un cariotipo in pazienti che non presentano alcuna disabilità intellettiva prima dell'insorgenza dell'epilessia. Un'altra causa di ritardo nella diagnosi consiste nel fatto che i test genetici generalmente prescritti in casi di presunta epilessia genetica, come il microarray cromosomico, sono in grado di identificare piccoli sbilanciamenti nei cromosomi ma non sono in grado di identificare la formazione di anelli. Un test più datato, quale il test del cariotipo in cui i cromosomi sono osservati con un microscopio, permette invece la diagnosi della patologia. Il cromosoma 20 ad anello può non essere presente in tutte le cellule del corpo, e nel caso in cui il cromosoma r(20) si trovi solo in una percentuale delle cellule si parla di mosaicismo. In generale, una percentuale più elevata di cellule anomale è associata ad una età di insorgenza delle crisi più giovane, ma questo non è sempre vero. Pazienti in cui tutte le cellule del corpo presentano la struttura ad anello nel cromosoma 20 sono affette da forme più gravi della patologia. La sindrome r(20) solitamente non viene ereditata, ma i pazienti affetti dalla patologia dovrebbero sottoporsi ad una consulenza genetica in caso stessero considerando di procreare.

1. Quanto è comune la sindrome r(20)?

Si tratta di una patologia rara per la quale non è semplice fare una stima sull'incidenza, in quanto è possibile la presenza di individui affetti da epilessia in cui la sindrome rimane non diagnosticata o diagnosticata erroneamente.

2. Quando compaiono i primi sintomi?

Solitamente le crisi iniziano intorno ai 5-6 anni di età, ma potrebbero insorgere prima così come in età più avanzata, durante l'adolescenza o all'inizio della vita adulta.

A differenza di altre sindromi cromosomiche, i pazienti hanno un aspetto normale e non hanno disabilità intellettiva prima dell'insorgenza dell'epilessia. Generalmente, le crisi epilettiche si presentano improvvisamente e in mancanza di un fattore scatenante. Molti pazienti manifestano difficoltà cognitive, quali scarsa attenzione e concentrazione, impulsività, e altri problemi comportamentali, prima o intorno all'insorgenza delle crisi.

3. Che tipo di crisi vengono osservate nella sindrome r(20)?

Tipi diversi di crisi possono essere osservati nei pazienti. Per la definizione dettagliata dei tipi di crisi si riferisce ai libretti informativi sul sito www.epilepsydiagnosis.org. Le manifestazioni caratteristiche della sindrome r(20) sono:

Convulsioni focali con ridotta consapevolezza:

- In questo tipo di crisi, che all'insorgenza avvengono spesso durante il sonno, il paziente potrebbe sedersi in maniera improvvisa e presentare dei brevi movimenti anormali degli arti quali irrigidimento o postura inusuale, e potrebbe urlare prima di riaddormentarsi. Questi episodi possono verificarsi più volte a notte ed essere erroneamente interpretati come incubi notturni.

- Eventi durante il giorno in cui l'individuo appare spaventato, confuso e non risponde normalmente.

- Una caratteristica delle crisi focali nella sindrome r(20) sono le allucinazioni terrificanti, come per esempio vedere degli squali nuotare sopra il paziente stesso, fuoco, ragni o grandi buchi neri. Questi possono essere scambiati per eventi non epilettici.

- I pazienti possono talvolta presentare grappoli di crisi con brevi periodi di consapevolezza apparentemente normale tra diversi eventi.

Convulsioni tonico-cloniche: possono verificarsi in maniera isolata o evolvere da convulsioni focali.

Stato epilettico non convulsivo: queste sono crisi focali prolungate con compromissione della coscienza che possono durare diversi minuti o ore (raramente giorni). Si verificano spesso nel tardo pomeriggio o prima serata.

Altri tipi di crisi includono crisi miocloniche (rapidi spasmi muscolari) o atoniche (perdita del tono muscolare). Entrambi i tipi di convulsioni possono causare cadute improvvise.

4. La sindrome r(20) è collegata ad altre sindromi epilettiche?

I diversi tipi di epilessie possono essere definiti come sindromi in base ai diversi tipi di crisi, caratteristiche EEG, età di insorgenza, o causa scatenante, se conosciuta, così come la presenza di comorbidità (come descritto al punto 7). La sindrome r(20) è una sindrome epilettica a sé stante, in quanto presenta delle peculiarità caratteristiche e delle specifiche cause genetiche.

5. Quanto sono frequenti le crisi epilettiche tipicamente nella sindrome r(20)?

Le crisi possono essere molto frequenti con più eventi giornalieri.

6. Come cambiano le crisi nel tempo?

Le crisi focali notturne sono spesso il primo tipo di crisi. Pazienti affetti dalla sindrome r(20) possono attraversare periodi in cui hanno crisi epilettiche quotidiane difficili da tenere sotto controllo, che possono essere associate ad un declino cognitivo e comportamentale significativo. Questi periodi tendono ad essere un problema nei primi anni dopo l'insorgenza, ma col decorso della patologia, le crisi potrebbero essere meno frequenti e più prevedibili, con un pattern specifico e individuale. Una completa remissione con periodi prolungati (anni) in assenza di crisi sembra costituire casi eccezionali, mentre la maggior parte degli individui affetti da sindrome r(20) presenta crisi nella vita adulta.

7. Quali altri problemi, a parte l'epilessia, si presentano in pazienti affetti dalla sindrome r(20)?

Lo sviluppo dell'infanzia è normale fino all'insorgenza delle convulsioni, che sono tuttavia seguite da un rapido declino cognitivo, con possibile perdita delle abilità precedentemente acquisite. Questo calo di funzionalità può variare dalla perdita di alcune abilità, comunque rimanendo nell'ambito della normalità in termini di funzioni intellettive, ad una significativa perdita di abilità con difficoltà motorie e perdita delle funzioni della parola e del linguaggio. Quando questo declino cognitivo è associato a crisi epilettiche, si parla di encefalopatia epilettica, in cui è spesso necessario il supporto da parte di scuola/università e sul posto di lavoro, e può manifestarsi come una forma di demenza infantile nelle forme più severe.

Problemi comportamentali come attacchi aggressivi prima e/o dopo una crisi sono stati riportati, e molti individui sviluppano caratteristiche dello spettro dell'autismo. Prevedere la gravità dei problemi di apprendimento e del comportamento non è possibile al momento dell'insorgenza dell'epilessia.

8. Quali sono i trattamenti possibili per la sindrome r(20)?

Le crisi tipicamente non rispondono al trattamento farmacologico, e al momento non esiste alcuna terapia specificatamente raccomandata per la sindrome r(20). Le cure consistono tipicamente nell'uso di farmaci antiepilettici (AED), ma anche la stimolazione del nervo vago e la dieta chetogenica sono risultati utili in alcuni casi. La sindrome r(20) non può essere curata con la chirurgia dell'epilessia.

9. Qual è il protocollo di emergenza per le crisi?

È importante che un piano di trattamento individuale delle emergenze venga creato per ciascun paziente. Il tuo medico ti può fornire trattamenti di emergenza per prolungati eventi di crisi epilettiche, che possono essere pericolosi e devono essere trattati immediatamente.

10. Che tipo di informazioni posso chiedere al mio medico o infermiere specialista in epilessia?

- Consigli sulla sicurezza, in particolare per quanto riguarda lo "stato confusionale" associato agli episodi di stato epilettico non convulsivo
- Un trattamento di emergenza personalizzato in caso di crisi prolungate o a grappolo
- Gli effetti collaterali di un trattamento, specialmente quando si cambia terapia
- Consulenze genetiche
- Mediazione con la scuola o l'università per il supporto durante l'istruzione
- Necessità di supporto del paziente, del caregiver e del datore di lavoro (valutazione neuropsicologica, guida, potenziale supporto psichiatrico)
- Gestione del rischio di morte inaspettata nell'epilessia

**Per il Supporto del Paziente contattare:
Ring20 Research and Support CIO**

www.ring20researchsupport.co.uk

ring20@ring20researchsupport.co.uk

Phone: +44 (0)7385 292797

