

Prognosi a lungo termine di 31 soggetti affetti da Sindrome di Dravet

E. Fontana¹, V. Beozzo¹, F. Offredi¹, E. Fiorini¹, B. Dalla Bernardina², F. Darra¹

1. U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile A.O.U.I. di Verona
2. CREP di Dravet Italia Onlus

INTRODUZIONE Gli studi della letteratura riguardanti l'outcome cognitivo e dell'epilessia a medio-lungo termine di soggetti affetti da sindrome di Dravet sono relativamente esigui. In particolare sono rari quelli dedicati all'analisi delle possibili correlazioni tra il quadro elettroclinico dei primi anni e l'evoluzione a lungo termine (1-5). Obiettivo del presente studio è quello di valutare se e quali eventuali caratteristiche del quadro elettroclinico della fase di esordio possono avere significato prognostico.

MATERIALE E METODI

Metodi: Lo studio comprende 31 soggetti di età 18 anni (14 F e 17 M - età media 28a 3m - range 18-42) seguiti presso la N.P.I. - A.O.U.I. Verona. Sono stati analizzati il tipo di disordine genetico, semiologia delle crisi, foto-pattern-sensibilità, autoinduzione presenti entro il 30° mese di vita, ed andamento delle crisi, quadro cognitivo, linguaggio e quadro motorio al follow-up. Inoltre sono state analizzate le correlazioni tra i diversi aspetti del periodo iniziale e l'outcome.

Risultati: I dati sono riportati nella tabella 1 - Mutazione: Missense 15 - Troncante 13 - Negativa (mutazione/delezione) 2, non eseguita 1. Età esordio <= al 5° mese in 19, > 5° mese 12. Crisi convulsive generalizzate/unilaterali 31; Crisi focali non motorie (CPC) 21; Assenze con componente miocenica 20; Mioclonie Massive 17; Fotosensibilità clinica 14; Pattern 5; Autoinduzione 10; stati di male convulsivi 21. Al follow up le crisi persistono in 26 pazienti mentre risultano assenti per più di un anno in 5. La disabilità cognitiva è grave in 17, moderata in 6, lieve in 8. Il linguaggio è assente in 10, limitato a parola frase in 9, discreto o buono in 12. La letto-scrittura è assente in 22, acquisita in 9. Il disturbo motorio grave (CG) è presente in 8, discreto in 14, assente in 9.

Paziente	Sesso	Mutazione SCN1A	< 30° MESE DI VITA										FOLLOW UP									
			Esordio < 5m	CC	CPC	Assenze/mioclonie	M.M.	SLI clinica	Pattern	Autoinduzione	Stati di male < 3 anni	Dist. motorio	Livello cognitivo	Linguaggio	L/S leggere/scrivere	Tipo di crisi U.O.	Numero farmaci	Stati di male > 12 anni	Età U.O.			
1	F	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	F	Si	NO (14)	1	X	18			
2	F	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	F	Si	G	2	X	18			
3	M	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	F	Si	NO (17)	2	X	19			
4	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	A	No	CP.G	5	X	19			
5	M	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	C.G.	●	A	No	G	4	X	21			
6	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	C.G.	●	A	No	CP.G	3	X	21			
7	F	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	PF	Si	A.G	3	X	21			
8	M	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	A	No	G	5	X	23			
9	F	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	C.G.	●	PF	No	A.G	3	X	24			
10	F	Negativo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	PF	No	G	4	X	24			
11	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	F	Si	CP.G	2	X	25			
12	M	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	C.G.	●	A	No	A.G	4	X	26			
13	F	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	F	No	A,CP,G,MM	3	X	27			
14	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	F	Si	NO (19)	2	X	27			
15	M	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	F	No	NO (24)	2	X	28			
16	F	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	A	No	CP.G	3	X	28			
17	F	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	A	No	G	3	X	29			
18	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	A	No	G	4	X	30			
19	M	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	F	Si	NO (25)	1	X	30			
20	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	PF	No	A.G	3	X	32			
21	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	PF	Si	G,CP	2	X	32			
22	M	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	No	●	F	Si	CP.G	3	X	32			
23	F	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	PF	No	G	5	X	33			
24	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	C.G.	●	F	No	A.G	3	X	35			
25	F	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	PF	No	CP.G	3	X	35			
26	F	Non eseguito	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	F	No	G	4	X	35			
27	F	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	F	No	CP,G,MM	5	X	35			
28	M	Negativo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Si	●	PF	No	G	4	X	36			
29	M	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	C.G.	●	A	No	CP,G,MM	2	X	37			
30	F	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	C.G.	●	A	No	A.G	4	X	37			
31	F	M	X	X	X	X	X	X	X	X	X	C.G.	●	PF	No	A,CP,G,MM	5	X	42			

DISABILITÀ COGNITIVA ● borderline ● lieve ● moderata ● grave L/S letto/scrittura C.G. Crouch Gait CC Crisi Convulsive gen./unil. CPC Crisi Parziali senza Componente motoria M.M. Mioclonie Massive

Correlando quadro iniziale e outcome non si osservano differenze concernenti il tipo di mutazione ed il sesso. Si nota tuttavia che 4/5 soggetti che non presentano più crisi, 6/8 con compromissione cognitiva lieve e 6/9 con competenza di letto-scrittura sono di sesso maschile.

Età esordio: Come illustrato nella tabella fig. 2 l'outcome risulta notevolmente migliore nel caso di esordio superiore al 5° mese di vita.

ESORDIO	GENERE		COGNITIVO				LINGUAGGIO			LETTO/SCRITTURA		DISTURBO MOTORIO			CRISI		TOT. = 31
	M	F	●	●	●	●	Fras	Parola Frase	Assente	Si	No	No	Si	C.G.	No	Si	
ENTRO 5 MESI (19)	11	8	0	2	4	13	5	5	9	2	17	3	9	7	1	18	19
DOPO 5 MESI (12)	6	6	1	5	2	4	7	4	1	5	7	6	5	1	4	8	12

Come illustrato nella tabella fig. 3 non si osservano significative differenze tra i soggetti che hanno presentato unicamente crisi convulsive e quelli che hanno presentato anche CPC in assenza comunque di altre manifestazioni parossistiche. In entrambi i casi vi è un significativo numero di soggetti senza crisi, con disabilità cognitiva lieve, che hanno acquisito discrete competenze di linguaggio e letto-scrittura e senza significativo disturbo motorio.

fig. 3

CRISI CONVULSIVE						
Paziente	Mutaz.	Crisi U.O.	Dis. Intellett.	Ling.	L/S	Dist. Motorio
1	T	NO (14)	●	F	Si	No
2	M	G	●	F	Si	No
14	T	NO (19)	●	F	Si	No
17	M	G	●	A	No	Si
22	M	CP, G	●	F	Si	No
27	T	CP, G, M	●	F	No	Si

CRISI CONVULSIVE E "CPC"						
Paziente	Mutaz.	Crisi U.O.	Dis. Intellett.	Ling.	L/S	Dist. Motorio
3	M	NO (17)	●	F	Si	No
11	T	CP, G	●	F	Si	No
16	M	CP, G	●	A	No	Si
19	M	NO (25)	●	F	Si	No
21	T	CP, G	●	PF	Si	No

Nei soggetti che hanno presentato anche manifestazioni miocloniche (fig. 4a) ed in quelli con anche foto-patterns sensibilità e/o autoinduzione (fig. 4b) l'insieme dell'outcome risulta marcatamente sfavorevole. Confrontando l'outcome tra gli 11 soggetti che hanno presentato solo crisi convulsive con o senza associate CPC (Forme Incomplete) ed i 20 che hanno presentato manifestazioni miocloniche associate o meno a foto e/o pattern-sensibilità ed eventualmente autoinduzione (Forme Complete), come si può osservare nella Fig. 3, la remissione delle crisi (4/11; 1/20), la compromissione cognitiva lieve (7/11; 1/20) la competenza di linguaggio (8/11; 3/20) e letto/scrittura (8/11; 1/20) e l'assenza di una significativa compromissione motoria (8/11; 1/20) predominano significativamente nel primo gruppo. L'esordio prima del 5° mese si verifica rispettivamente nel 36% e nel 75% dei casi.

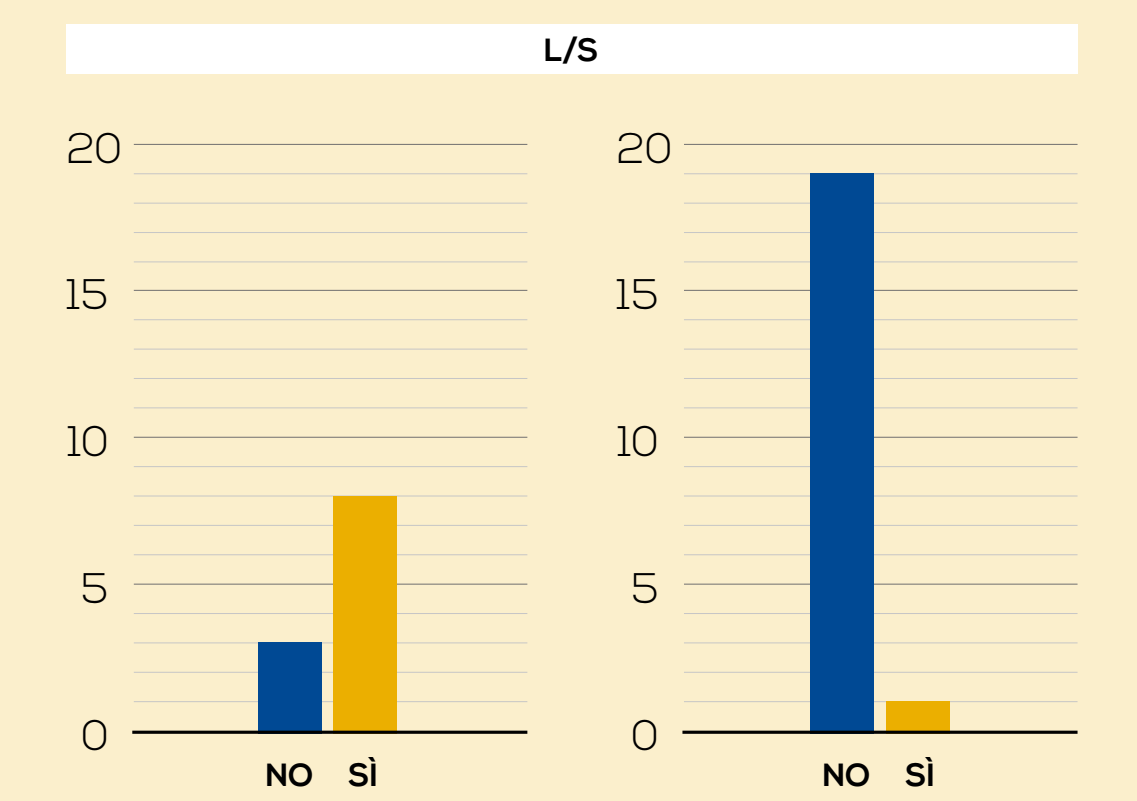
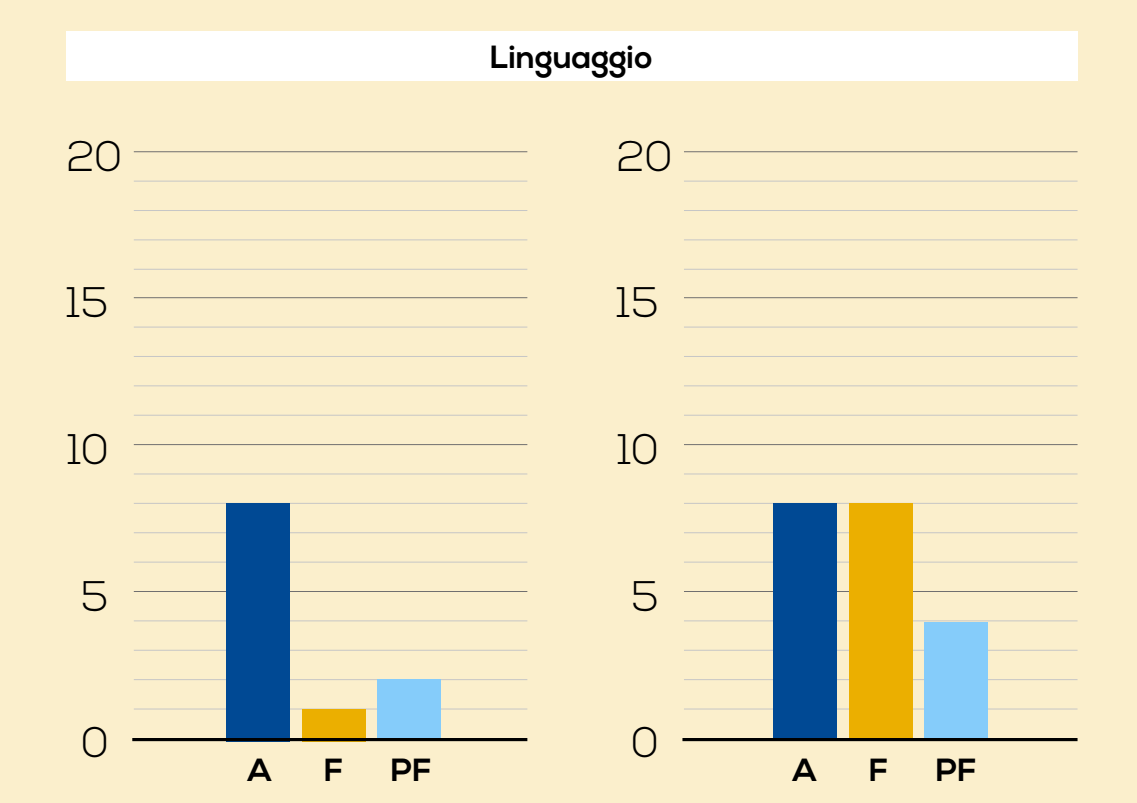
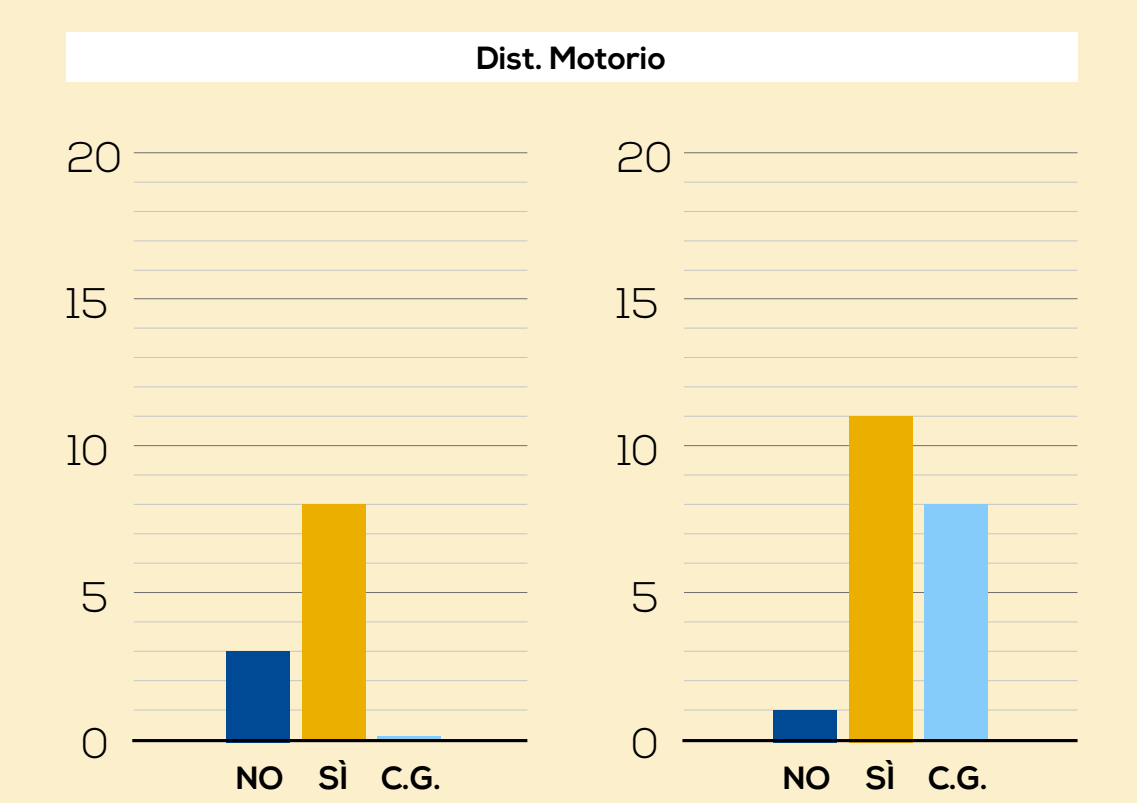
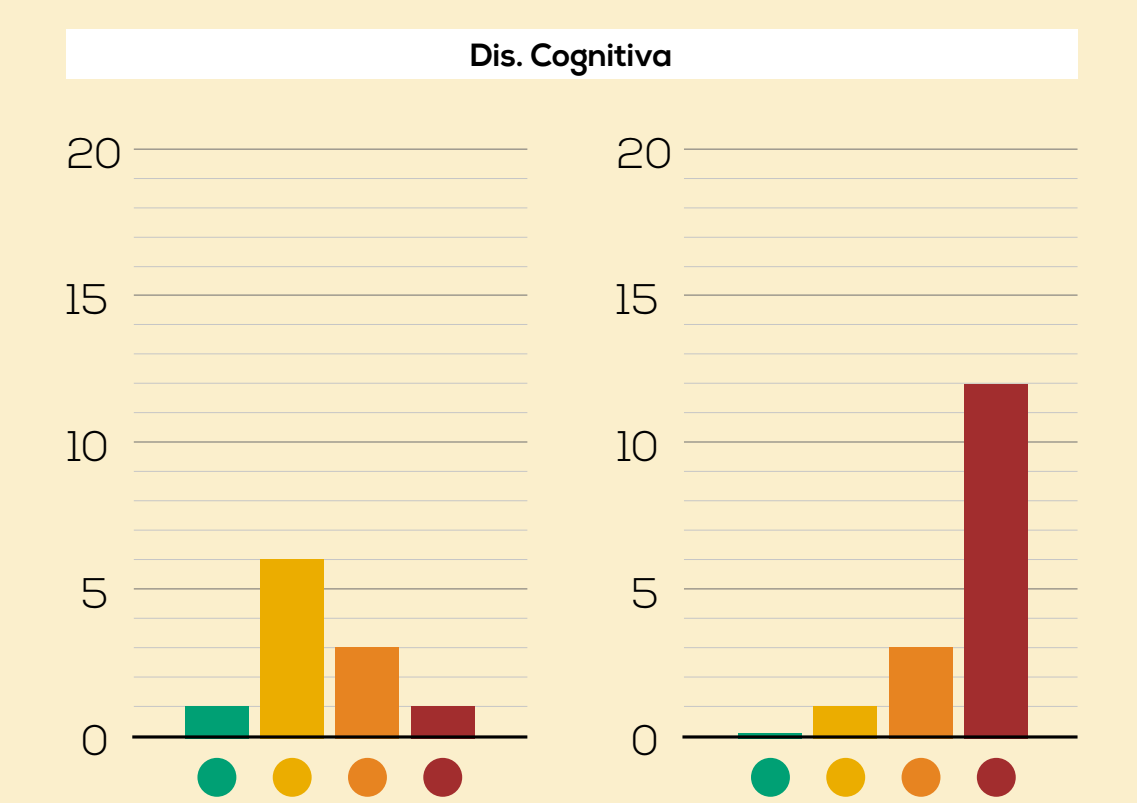
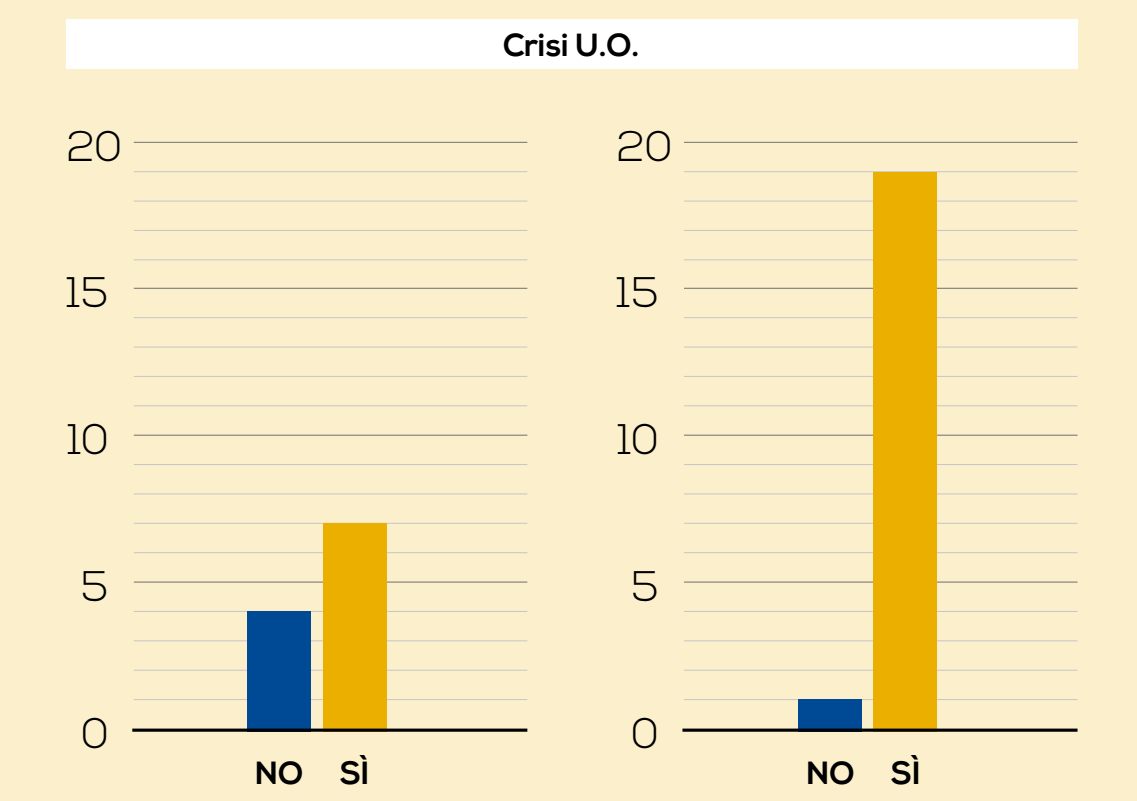
fig. 4a

ASSENZE / M.M.						
Paziente	Mutaz.	Crisi U.O.	Dis. Intellett.	Ling.	L/S	Dist. Motorio
7	T	A, G	●	PF	Si	Si
8	M	G	●	A	No	Si
15	M	NO (24)	●	F	No	No
23	M	G	●	PF	No	Si
25	M	CP, G	●	PF	No	Si
29	T	CP, G, MM	●	A	No	C.G.

fig. 4b

ASSENZE / M.M. / SLI / PATTERN / AUTOINDUZIONE						
Paziente	Mutaz.	Crisi U.O.	Dis. Intellett.	Ling.	L/S	Dist. Motorio
4	T	CP, G	●	A	No	Si
5	M	G	●	A	No	C.G.
6	T	CP, G	●	A	No	C.G.
9	M	A, G	●	PF	No	C.G.
10	Neg.	G	●	PF	No	Si
12	M	A, G	●	A	No	C.G.
13	M	A, CP, G, MM	●	F	No	Si
18	T	G	●	A	No	Si
20	T	A, G	●	PF	No	Si
24	T	A, G	●	F	No	C.G.
26	Non eseg.	G	●	F	No	Si
28	Neg.	G	●	PF	No	Si
30	T	A, G	●	A	No	C.G.
31	M	A, CP, G, MM	●	PF	No	C.G.

FORME INCOMPLETE FORME COMPLETE



DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

L'analisi dei risultati conferma che lo spettro delle manifestazioni elettrolitiche che caratterizzano la Sindrome di Dravet possono essere significativamente variabili da un caso all'altro e nel timing di comparsa e che l'outcome è generalmente sfavorevole sia per quanto concerne l'epilessia che l'insieme del quadro clinico nella maggioranza dei casi. Quanto le caratteristiche elettrolitiche precoci abbiano significato prognostico e quanto possano corrispondere a "sub-entità" diverse rimane dibattuto in letteratura. Mentre secondo alcuni autori (1,3) la presenza o meno di assenze/mioclonie sarebbe influente per altri (4,5) la coesistenza di tali manifestazioni avrebbe significato sfavorevole. Per alcuni autori ancora (2) significato sfavorevole sembrerebbe avere la presenza anche di crisi parziali. Il presente contributo documenta come la quota di soggetti che non presentano entro il terzo anno di vita manifestazioni mioceniche (forme incomplete) l'evoluzione sia significativamente più favorevole. In assenza di manifestazioni mioceniche foto/pattern-sensibilità, autoinduzione la coesistenza o meno di crisi parziali sembra influente.

BIBLIOGRAFIA

- Akiyama M. et al. A long-term follow-up study of Dravet syndrome up to adulthood. *Epilepsia* 51 (6): 1043-1052; 2010.
- Nabbout et al. Encephalopathy in children with Dravet syndrome is not a pure consequence of epilepsy. *Orphanet Journal of Rare Diseases*; 8:176; 2013;
- Villeneuve et al. Cognitive and adaptive evaluation of 21 consecutive patients with Dravet Syndrome; *Epilepsy & Behavior* 31; 143-148; 2014;
- Takayama et al. Long-term course of Dravet syndrome: A study from an epilepsy center in Japan; *Epilepsia*; 55 (4); 528-538; 2015;
- Olivieri et al. Cognitive-behavioral profiles in teenagers with Dravet syndrome; *Brain & Development*; 2016

