

COME SI EREDITA E COME SI SCATENA L'EPILESSIA

Notizie molto interessanti sulla genetica, e indirettamente sulla patogenesi delle epilessie del bambino, le troviamo nel libro "Malattie genetiche, molecole e geni", di A. Cao, B. Dallapiccola, LD. Notarangelo, Piccin Editore, di recentissima uscita. L'epilessia, diceva Ippocrate 2500 anni fa, "ha origine dall'ereditarietà".

Ereditarietà della predisposizione e del "tratto epilettico"

Questo è vero con sicurezza per alcune specifiche forme di epilessia benigna familiare, ma certamente anche per le epilessie "idiopatiche" e perfino per le epilessie "sintomatiche". In altre parole la predisposizione all'epilessia (eventualmente anche allo sviluppo di una epilessia post-lesionale) è un fatto. Può essere l'espressione di una anomalia monogenica specifica in una serie di condizioni ormai ben riconosciute (vedi il paragrafo successivo) oppure di una predisposizione genetica, verosimilmente una condizione multigenica polifattoriale.

L'epilessia idiopatica ha una concordanza del 60% nei gemelli omozigoti e del 13% nei gemelli dizigoti. Ma se consideriamo anche il "tratto epilettico" ovvero le stimmate EEGrafiche del soggetto predisposto, la concordanza tra gemelli omozigoti arriva al 90%. Nelle convulsioni febbrili, che sono certamente una forma di epilessia limitata nel tempo e indotta da uno stimolo specifico, la concordanza tra gemelli è del tutto simile (68% e 13% rispettivamente). La concordanza completa di una determinata forma sindromica è più bassa della concordanza incompleta, cioè della possibilità che in una stessa famiglia si verificano differenti sindromi epilettiche.

Il "tratto epilettico", a sua volta, comprende differenti anomalie: il ritmo theta a 4-7 hertz, il tracciato punta-onda generalizzato, la fotosensibilità e le punte centro-temporali. Il rischio di ereditare uno o più di questi caratteri è del 30%, il che suggerisce trattarsi di caratteri dominanti a penetranza età-dipendente. A sua volta, la presenza di un tratto epilettico comporta un rischio di epilessia sintomatica del 15%. Età dipendenti e dominanti sono, come vedremo, tutte le forme monogeniche. Avere una madre epilettica raddoppia il rischio di epilessia rispetto a quello dato dall'aver il padre epilettico.

L'epilessia benigna a punte rolandiche, le convulsioni familiari neonatali benigne (BFNC), le convulsioni familiari infantili benigne (tra i 4 e i 7 mesi di vita - BFIC), l'epilessia notturna del lobo frontale (ADNFLEI). La sindrome dell'epilessia mioclonica giovanile (MISE), la sindrome GEFS+ (*Generalized Epilepsy with Febrile Seizure plus*, dove il *plus* indica una specificità clinica aggiuntiva) si associano a specifici geni, di cui alcuni mappati e alcuni clonati.

Per le epilessie generalizzate a fenotipo variabile e per le convulsioni febbrili si deve ammettere invece una trasmissione poligenica. In effetti sono state trovate associazioni con almeno una decina di geni diversi e per nessuna è stata individuata una precisa anomalia molecolare. Per quanto riguarda specificamente le convulsioni febbrili, il loro carattere familiare è noto. Il tipo di trasmissione (considerando che si tratta certamente di una ereditarietà multigenica) sembra sostanzialmente di tipo autosomico dominante a espressività incompleta. La concordanza nei gemelli omozigoti è del 68%. È stata dimostrata una associazione con quattro diversi loci (8q13-q21; 19p13,3; 2q23,24; 5q14,15).

Il neurone: i canali ionici e i GABA recettori

Le basi molecolari dell'epilessia sono riviste con maggiore dettaglio in un *review article* pubblicato abbastanza recentemente su *New England Journal Medicine* (Chang BS, Lowenstein DH. Epilepsy. id. 2003;349:1257). Nell'insieme, allo stato attuale delle conoscenze, per cinque definite sindromi epilettiche familiari da considerare monogeniche, sono stati individuati 10 geni (da 1 a 4 per ciascuna sindrome). Cinque di questi geni codificano per un canale ionico, del sodio o del potassio (tre forme della sindrome GEFS+, e due forme di convulsioni familiari neonatali benigne); due geni codificano per un recettore del GABA, che è il neurotrasmettitore inibitorio per eccellenza (si tratta di una delle quattro forme di GEFS e inoltre della epilessia-assenze con convulsioni febbrili); due geni codificano per il recettore nicotinico dell'acetilcolina (in due forme di epilessia frontale notturna) e uno per una proteina transmembranosa (nella epilessia parziale autosomica dominante con fenomeni uditivi - ADTE) (Tabella I). Sebbene tutto questo deponga contro l'idea di una base comune o di un substrato molecolare omogeneo dell'epilessia, il disturbo principale sembra comunque legato all'eccitabilità neuronale e al fenomeno cruciale della depolarizzazione. Un troppo largo accesso ionico attraverso il canale del sodio, così come una via di uscita troppo angusta attraverso il canale del potassio, tendono a esagerare o a distorcere i fenomeni dello scambio ionico, che producono depolarizzazione e ripolarizzazione, e ad allungare il periodo di refrattarietà che segue la depolarizzazione. Allo stesso modo, possono agire una ridotta capacità di risposta al GABA o un eccesso di risposta allo stimolo dei neuroni acetilcolinergici che, dalle strutture del rombencefalo e della base del mesencefalo, proiettano verso la corteccia. Tutto questo ha evidentemente a che fare ancora una volta con la depolarizzazione, con i canali ionici e indirettamente con i canali

EPILESSIE MONOGENICHE

Tipo	Trasmissione e clinica	Gene	Funzione
Neonatali benigne (BFNC)	Autosomica dom. Generalizzate, 1° mese di vita	KCNQ2 KCNQ3	Canali del K ⁺
Infantili benigne del primo anno di vita (BFIC)	Autosomica dom. Generalizzate, 1° anno di vita	SCN2A	Subunità alfa dei canali del Na ⁺
Notturna del lobo frontale (ADNFLEI)	Autosomica dom. Crisi parziali notturne in cluster	CHRNA4 CHNRB2	Subunità alfa o beta dei recettori della acetilcolina
Generalizzata con crisi febbrili plus (GEFS+)	Autosomica dom. Crisi febbrili, poi afebrili, ma a volte anche assenze o mioclonie	SCN1B SCN1A SCN2A GABRG2	Subunità alfa o beta dei canali del Na ⁺ Subunità gamma del recettore GABA A
Mioclonica severa dell'infanzia (MISE)	Ereditarietà complessa Mioclonie, tremori	SCN1A	Subunità alfa dei canali del Na ⁺
Parziale con manifestazioni uditive (ADTE)	Autosomica dom.	LG/1	Proteina transmembrana ricca di leucina

Tabella I

del calcio e la calcio-dipendenza.

Ci sfugge come mai molte di queste epilessie abbiano un'età di inizio e un'età di fine, come se fossero dovute, anzi lo sono certamente, non a una generica "facilità alle convulsioni", ma più specificamente a una situazione permissiva, legata a un determinato momento maturativo dell'encefalo, non prima e non dopo. Questo, da una parte, sottolinea il carattere meramente predisponente, piuttosto che causale, del difetto molecolare; dall'altra indica quanto meno la probabilità che entrino in gioco specifici aspetti di trasmissione, legati verosimilmente all'estensione delle arborizzazioni dendritiche e alla quantità-qualità del sistema gliale, ivi compreso il fenomeno della mielinizzazione, in sé favorente l'isolamento delle unità neuronali e la delimitazione di eventuali focolai di ipersincronismo.

Il sistema gliale

Ma il sistema gliale non può essere in alcun modo considerato un semplice sistema di sostegno, nutrizione e isolamento. Il sistema gliale ha i suoi canali ionici, la sua capacità di clearance dei neurotrasmettitori, la sua capacità di clearance del calcio, del potassio e del sodio.

Una parte delle epilessie idiopatiche sono oggi state associate ad anomalie localizzate della migrazione neuronale e della girazione (da piccole displasie localizzate più comuni fino alla rara lissencefalia o alla rara duplicazione della corteccia), proba-

bilmente genetiche. È facile pensare che queste anomalie possano costituire dei focolai epilettogeni, anche solo perché strutturalmente dismorfici. Ma lo studio degli astrociti della glia nelle zone adiacenti le aree displasiche ha dimostrato un'importante alterazione locale della funzionalità dei canali gliali del potassio. Dunque, la spiegazione dell'epilettogenesi delle displasie corticali merita una riconsiderazione in chiave molecolare.

I canali ionici e l'ECC

Un ultimo tassello apparentemente bizzarro ci viene dallo studio ECGrafico dei soggetti con epilessia (Alain F, Tirtur A, Yilmaz Y. Increased QT dispersion in epileptic children. *Acta Paediatr* 2003;92:916). In questi pazienti la dispersione dell'intervallo QT (QTd) e quella dell'intervallo QT corretto (QTcd) sono alquanto maggiori (rispettivamente $58,1 \pm 13,4$ ms versus $35,9 \pm 9,3$ ms e $91,0 \pm 22,9$ versus $68,6 \pm 18,0$ ms). Questo potrebbe ragionevolmente stare a indicare un interessamento dei canali ionici non solo a livello neuronale ma anche a livello miocardico, caratterizzando la "costituzione epilettica" come una diatesi globale e non solo neurologica.

Sulle pagine elettroniche di questo numero è disponibile un aggiornamento sull'epilessia (prima parte). Si parla dello stato di male epilettico (www.medicobambino.com).