

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA
“TOR VERGATA”**



**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa
Direttore: Prof. Ugo Nocentini
XXVIII CORSO**

**DISTURBO DEL NEUROSVILUPPO DA ENCEFALOPATIA EPILETTICA
CORRELATA A MUTAZIONE DEL GENE GRIN1: SPETTRO CLINICO E
PERCORSO RIABILITATIVO DI DUE PAZIENTI PEDIATRICI**

Relatore:

Prof. Ugo Nocentini

Correlatrice:

Dott.ssa Daniela Morelli

Specializzanda:

Dott.ssa Roberta Antonucci

ANNO ACCADEMICO 2020/2021

DISTURBO DEL NEUROSVILUPPO DA ENCEFALOPATIA EPILETTICA CORRELATA A MUTAZIONE DEL GENE GRIN1: SPETTRO CLINICO E PERCORSO RIABILITATIVO DI DUE PAZIENTI PEDIATRICI

Nel corso degli anni il concetto di encefalopatia epilettica è stato dibattuto molte volte nell'ambito della commissione dell'International League Against Epilepsy (ILAE). La prima definizione ufficiale di encefalopatia epilettica introdotta dall'ILAE nel 2001 è la seguente: una condizione in cui le crisi, le anomalie epilettiformi elettroencefalografiche intercritiche o entrambe determinano un progressivo disturbo delle funzioni cerebrali. Tuttavia, alla luce delle nuove evidenze scientifiche acquisite negli anni, è nata la necessità di ampliare la terminologia e distinguere le encefalopatie epilettiche dalle encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEEs). La distinzione formale tra le due entità concettuali è stata riconosciuta nella recente revisione della classificazione ILAE del 2017. Nelle DEEs l'epilessia e il ritardo dello sviluppo psicomotorio sono da considerarsi epifenomeni dell'eziologia di base e dunque il ritardo psicomotorio non è causato dalle crisi epilettiche.

Il gene GRIN1 (Glutamate Ionotropic Receptor NMDA type subunit 1) codifica per la subunità 1 del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), un canale ionico del calcio glutammato dipendente (in misura minore attivato anche dalla glicina e dalla D-serina), che media una neurotrasmissione eccitatoria essenziale per la funzione sinaptica nell'encefalo. Infatti le vie di segnalazione che coinvolgono questi recettori giocano un ruolo indispensabile nello sviluppo del SNC, nell'apprendimento, nella memoria e nell'acquisizione di altre funzioni cognitive superiori

Negli ultimi dieci anni l'interesse e le acquisizioni scientifiche sul gene GRIN1 e le patologie associate sono considerevolmente aumentati. Infatti, dal 2011, anno in cui sono state individuate le prime varianti patogenetiche del gene GRIN1, la ricerca è in costante fermento per approfondire le conoscenze molecolari di queste patologie e definire un trattamento specifico.

Dunque le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (DEE) correlate a mutazione di GRIN1 sono patologie relativamente nuove, fino a giugno 2019 sono stati riportati 72 individui affetti. In tutti gli individui affetti si riscontrano sia ritardo dello sviluppo sia disabilità intellettiva di grado variabile da lieve a grave. Altre comorbidità che comunemente si associano sono: l'epilessia (nel 65% dei casi), l'ipotonia muscolare (nel 66% dei casi) e i disturbi del movimento (nel 48% dei casi).

Nell'elaborato vengono esposte le caratteristiche cliniche e il percorso riabilitativo di due case report, si tratta di due bambini affetti da GRIN1-related development disorders: un bambino di 12 anni affetto da tetraparesi distonica discinetica, grave ritardo psicomotorio e deficit visivo; e un bambino di 6 anni affetto da tetraparesi con importante ipotonia assiale, grave ritardo psicomotorio e deficit visivo.

Entrambi i casi esposti in questa tesi presentano una grave disabilità motoria (tetraparesi), epilessia (nel primo caso mioclono erratico multifocale ed episodi di perdita di contatto, nel secondo caso spasmi asimmetrici ed episodi di assenza), deficit cognitivo (dalle valutazioni cognitive emerge un QI inferiore a 50 nel primo caso, nel secondo caso il bambino si colloca in una fascia di sviluppo delle funzioni cognitive da 0-6 mesi), assenza del linguaggio, problematiche neurovisive, dispercezione, problematiche alimentari e disturbi del sonno. Nel primo caso descriviamo un quadro neuromotorio di tetraparesi con un'importante componente distonica-discinetica descritta già in altri pazienti affetti da GRIN1-NDD, il bambino non mantiene alcuna postura antigravitaria e non effettua nessun passaggio posturale, sebbene sia presente il controllo del capo quando viene motivato. Nel secondo caso si riscontra una condizione neuromotoria di tetraparesi con marcata ipotonia assiale, il bambino ha un incostante controllo del capo e non mantiene alcuna postura antigravitaria ma è capace di rotolare dalla posizione prona verso destra e verso sinistra. Entrambi i bambini condividono dunque con gli altri casi descritti in letteratura il grave ritardo dello sviluppo neuromotorio, la disabilità intellettiva, l'epilessia, i disturbi visivi e i disturbi del movimento. Aspetti nuovi emersi in questi due pazienti sono i disturbi del sonno, le patologie respiratorie e le problematiche nefrologiche, finora non descritte in letteratura.

Entrambi i bambini sono seguiti presso il Servizio di Riabilitazione Estensiva della Fondazione S. Lucia da molto tempo, rispettivamente da 11 anni e da 5 anni. Sono stati presi in carico molto precocemente e ciò ha comportato sicuramente un miglioramento della propria qualità di vita ma anche di quella dei genitori in quanto caregiver. Il trattamento riabilitativo precoce e continuativo nel tempo ha permesso di sviluppare le abilità residue, evitare per quanto possibile le complicanze legate all'ipertono (deformità articolari e posture viziate), ridurre il carico assistenziale sui caregiver, migliorare l'interazione sociale dei bambini accompagnandoli nel percorso scolastico, potenziare le abilità comunicative con la CAA, potenziare le abilità deglutitorie accompagnandoli nel percorso alimentare e nella progressione dietetica. Nel primo caso è stata introdotta anche la fisioterapia respiratoria perché il bambino soffriva di bronchiti ricorrenti e si è dimostrata utile nel favorire il drenaggio bronchiale e migliorare la dinamica respiratoria riducendo la frequenza degli episodi infettivi e il conseguente ricorso all'antibioticoterapia. È risultato indispensabile anche il percorso di CAA, avviato precocemente, perché entrambi i bambini non comunicano verbalmente e l'introduzione di ausili e supporti della CAA ha permesso di potenziare la comunicazione non verbale e favorire la partecipazione sociale e scolastica dei bambini. Il percorso riabilitativo ha incluso un programma ortesico, modificato e adattato nel corso degli anni. Entrambi i bambini hanno in dotazione tutori per gli arti inferiori, ortesi elastocompressiva stabilizzatrice del tronco, carrozzina con sistema di postura personalizzato ed altri ausili che li aiutano a mantenere una postura corretta e si sono dimostrati utili sia per il trattamento riabilitativo che per le attività quotidiane.

In letteratura non sono presenti studi sull'iter riabilitativo dei pazienti affetti da GRIN-NDD né sono state messe a punto delle linee guida standardizzate in merito. Di conseguenza dal lungo percorso riabilitativo dei due casi clinici afferiti presso il Servizio di Riabilitazione Estensiva della Fondazione S. Lucia possiamo trarre delle informazioni importanti che con l'apporto di ulteriori studi, su un campione più ampio di pazienti, potranno aiutare ad ampliare le prospettive riabilitative e delineare delle raccomandazioni generali per i soggetti affetti da questa patologia.

Dunque risulta indispensabile, in base all'esperienza maturata, avviare nei bambini affetti da GRIN-NDD un percorso riabilitativo quanto più precocemente possibile, considerare l'inserimento della fisioterapia respiratoria nei soggetti che soffrono di affezioni respiratorie ricorrenti, effettuare precocemente una valutazione di CAA per l'avvio al supporto comunicativo. Si raccomanda inoltre di valutare il confezionamento di ortesi e ausili personalizzati per tutte le esigenze di vita quotidiana e come supporto al trattamento riabilitativo.

GRIN1-RELATED NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS: CLINICAL SPECTRUM AND REHABILITATION PROCESS OF TWO PEDIATRIC PATIENTS

Over the years the concept of epileptic encephalopathy has been debated many times within the committee of the International League Against Epilepsy (ILAE). The first official definition of epileptic encephalopathy introduced by the ILAE in 2001 is the following: a condition in which seizures, interictal electroencephalographic epileptiform abnormalities, or both lead to a progressive disturbance of brain function. However, in light of the new scientific evidence acquired over the years, the need has arisen to broaden the terminology and distinguish epileptic encephalopathies from epileptic and developmental encephalopathies (DEEs).

The formal distinction between the two concepts was recognized in the recent revision of the ILAE classification of 2017. In DEEs, epilepsy and delay in psychomotor development are to be considered epiphenomena of the basic etiology and therefore psychomotor delay is not caused by seizures.

The GRIN1 gene (Glutamate Ionotropic Receptor NMDA type subunit 1) encodes subunit 1 of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, a glutamate-dependent calcium ion channel (to a lesser extent also activated by glycine and D-serine), which mediates excitatory neurotransmission essential for synaptic function in the brain. In fact, the signaling pathways that involve these receptors play an indispensable role in the development of the CNS, in learning, in memory and in the acquisition of other higher cognitive functions.

Over the last ten years, interest and scientific acquisitions on the GRIN1 gene and associated pathologies have increased considerably. Indeed, since 2011, the year in which the first pathogenetic variants of the GRIN1 gene were identified, research is constantly growing to deepen the molecular knowledge of these pathologies and define a specific treatment.

Therefore, epileptic and developmental encephalopathies (EDE) related to GRIN1 mutation are relatively new pathologies, up to June 2019 only 72 affected individuals were reported. In all affected individuals, both developmental delay and intellectual disability ranging from mild to severe are found. Other comorbidities that are commonly associated are: epilepsy (in 65% of cases), muscular hypotonia (in 66% of cases) and movement disorders (in 48% of cases).

The paper presents the clinical characteristics and rehabilitation process of two case reports, two children affected by GRIN1-related development disorders: a 12-year-old child affected by dystonic dyskinetic tetraparesis, severe psychomotor retardation and visual impairment; and a 6-year-old child suffering from tetraparesis with significant axial hypotonia, severe psychomotor retardation and visual deficit.

Both cases exposed in this thesis present a serious motor disability (tetraparesis), epilepsy (in the first case multifocal erratic myoclonus and episodes of loss of contact, in the second case asymmetric spasms and episodes of absence), cognitive deficit (cognitive assessments reveal a IQ lower than 50 in the first case, in the second case the child is placed in a range of development of cognitive functions from 0-6 months), absence of language, neurovisual problems, dysperception, eating problems and sleep disorders. In the first case we describe a neuromotor condition of tetraparesis with an important dystonic-dyskinetic component already described in other patients affected by GRIN1-NDD, the child does not maintain any antigravity posture and does not carry out any postural transition, although head control is present when is motivated. In the second case there is a neuromotor condition of tetraparesis with marked axial hypotonia, the child has inconsistent head control and does not maintain any anti-gravity posture but is capable of rolling from the prone position to the right and left. Both children share with the other cases described in the literature the serious delay in neuromotor development, intellectual disability, epilepsy, visual disturbances and movement disorders. New aspects that emerged in these two patients are sleep disorders, respiratory pathologies and nephrological problems, not yet described in the literature.

Both children have been followed at the Outpatient Neurorehabilitation Service of the S. Lucia Foundation for a long time, for 11 years and 5 years respectively. They were taken into care very early and this certainly led to an improvement in their quality of life but also that of their parents as caregivers. The early and continuous rehabilitation treatment over time has allowed us to develop residual skills, avoid as much as possible complications related to hypertonicity (joint deformities and bad postures), reduce the care burden on caregivers, improve the social interaction of children by accompanying them in scholastic path, enhance communication skills with AAC, enhance swallowing skills by accompanying them on the nutritional path and dietary progression. In the first case, respiratory physiotherapy was also introduced because the child suffered from recurrent bronchitis and it proved useful in promoting bronchial drainage and improving respiratory dynamics by reducing the frequency of infectious episodes and the consequent use of antibiotic therapy. The AAC process, started early, because both children do not communicate verbally and the introduction of AAC aids and supports has made it possible to enhance non-verbal communication and encourage the children's social and scholastic participation. The rehabilitation program included an orthotic program, modified and adapted over the years. Both children are equipped with braces for their lower limbs, an elastocompressive trunk stabilizing orthosis, a wheelchair with a personalized posture system and other aids that help them maintain a correct posture and have proven useful both for rehabilitation treatment and for daily activities

There are no studies in the literature on the rehabilitation process of patients suffering from GRIN-NDD nor have any standardized guidelines been developed in this regard. Consequently, from the long rehabilitation process of the two clinical cases reported to the Outpatient neurorehabilitation Service of the S. Lucia Foundation we can draw important information which, with the contribution of further studies, on a larger sample of patients, will help to broaden the perspectives rehabilitation and outline general recommendations for individuals affected by this pathology.

It is therefore essential, based on the experience gained, to start a rehabilitation process in children affected by GRIN-NDD as early as possible, to consider the inclusion of respiratory physiotherapy in subjects suffering from recurrent respiratory diseases, to carry out an early CAA evaluation to the introduction to communication support. It is also recommended to evaluate the packaging of personalized orthoses and aids for all daily life needs and as a support for rehabilitation treatment.