



44° Congresso Nazionale Lega Italiana Contro l'Epilessia



Efficacia dell'alfa lattoalbumina nel trattamento di crisi epilettiche resistenti in un caso di PURA-sindrome

S. Arcieri¹, A. Selicorni², V. Belcastro³

¹ UOC di Neuropsichiatria, ASST Lecco Ospedale A. Manzoni di Lecco

² UOC di Pediatria, ASST Lariana Ospedale Sant' Anna di Como

³ UOC di Neurologia, ASST di Lodi, Ospedale Maggiore di Lodi



PURA-sindrome

INTRODUZIONE La sindrome PURA origina da alterazioni geniche nella regione 5q31. La delezione genica e l'aploinsufficienza della proteina di legame ricca di purine A (PUR-A) che ne consegue è responsabile di forme severe di patologie del neuro-sviluppo che, frequentemente, si associano a quadri di epilessia, spesso severe e farmacoresistenti. La proteina, Pur-alfa prodotta dal gene, è espressa in modo ubiquitario ed ha molteplici funzioni di regolamentazione nei processi come replicazione e trascrizione del DNA, mRNA trasporto e riparazione del DNA. I topi knockout per PURA presentano anomalie di sviluppo e manifestano disordini del movimento ed ipotonia. Ai test immunoistochimici si evidenziano un numero ridotto di neuroni nel cervelletto e nell'ippocampo. Questo spiegherebbe le caratteristiche neurologiche, e comportamentali dei fenotipi riportati in questi modelli animali di patologia. Nell'uomo, i casi descritti presentano un fenotipo caratterizzato da un ampio spettro di patologie del neuro-sviluppo che includono grave ritardo dello psico-motorio, epilessia, disturbi del movimento, ipotonia e anomalie cerebrali. Mentre, caratteristiche tipiche sembrano essere l'insufficienza respiratoria neonatale e le difficoltà di alimentazione. A questo fenotipo principale, è stata osservata un'ampia variabilità clinica con differenti livelli di gravità.

Riportiamo la nostra esperienza sull'utilizzo di alfa-Lattoalbumina in un caso di PURA sindrome affetto da epilessia farmacoresistente.

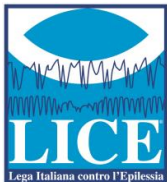


METODI Anamnesi

Non familiarità per epilessia. Gravidanza normodecorsa. Nato a termine Kg 2,950 da parto espleto per vie naturali. Non segni/sintomi di sofferenza perinatale. Storia di ritardo psicomotorio, grave ipotono. **Anamnesi epilettologica:** Epilessia con esordio a 4 anni con crisi atoniche ed assenze atipiche pluriquotidiane. Pattern EEG Lennox-Gastaut like. Dai 5 anni ai 10 aa crisi epilettiche farmcoresistenti pluriquotidiane (circa 10-15 crisi die). Seguono vari tentativi di combinazione in politerapia senza significativi benefici. In politerapia con TPM, PB, VPA. Pattern EEG con attività di fondo rappresentata da sequenze theta e bouffées di punta - onda a e PPO a 1.5 Hz, bilaterali, prevalenti sulle regioni centro-parietali, con saltuaria tendenza alla diffusione incrementate in sonno. Persistenza di fenomeni atonici ed assenze atipiche, pluriquotidiani. Pattern EEG e clinico Lennox-Gastaut like.

METODI quadro clinico

Età 6 anni. Esame clinico: Il paziente presenta volto allungato, midface appiattito, taglio orizzontale della rima palpebrale, fessure palpebrali allungate modicamente everse nel terzo laterale e up-slanting, epicanto sinistro, radice nasale ampia e insellata, punta nasale bulbosa, filtro naso-labiale lungo, padiglioni auricolari modicamente ampi, feral pads alle mani e sovraffollamento delle dita con II raggio a basso impianto ai piedi. **Esame neurologico:** ritardo psicomotorio grave, ipotonia generalizzata > a destra, deambulazione per pochi passi se sostenuto bilateralmente. **RMN encefalo:** assottigliamento del corpo calloso, ventricoli di dimensioni un poco aumentate (sx>dx). **Esami metabolici di I, II, III livello:** negativi.



METODI genetica

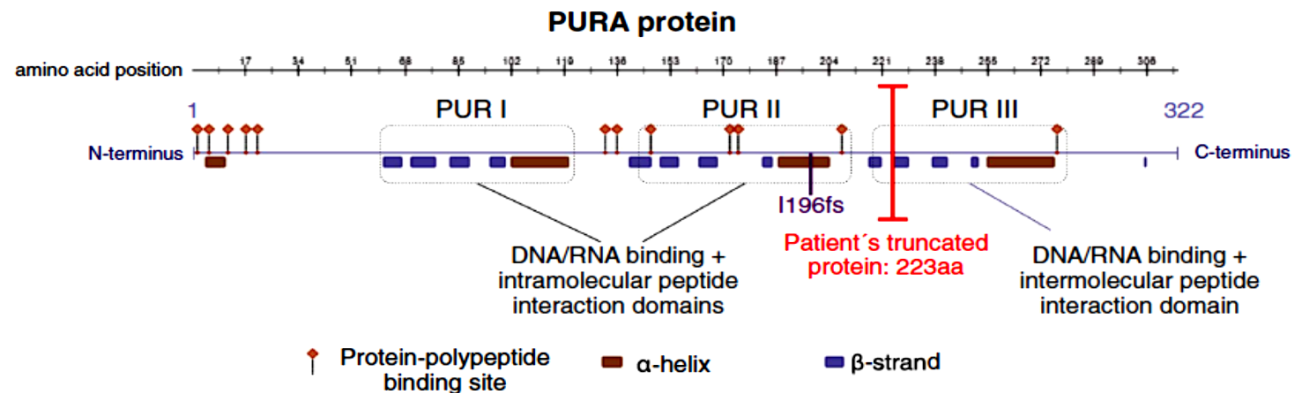
TEST: Analisi di sequenziamento dell'intero esoma del probando e dei genitori (WES trio)

METODO: Le regioni, contenenti gli esoni e i siti di splicing del genoma (esoma), sono arricchite mediante ibridazione in soluzione (Agilent, SureSelect Clinical Research Exome)

RISULTATO: E' stata identificata la variante in eterozigosi de novo p.Thr101dup patologica nel gene PURA. La variazione p.Thr101dup é causata dalla duplicazione di tre basi in posizione Chr5(GRCh37).

L. Mayorga et al.

Molecular Genetics and Metabolism 123 (2018) 331–336



RISULTATI Clinica

Dai 5 anni ai 10 aa si riporta scarso beneficio della politerapia. **All'età di 10 anni** introduce **alfa-Lattoalbumina (6 gr.)** in combinazione a VPA, LTG, GVG, LEV, CLB (precedenti tentativi con PB, VPA e TPM) con rapido decremento sulla frequenza delle crisi.

Al recente follow-up il probando ha 16 anni. Dopo l'introduzione della alfa-Lattoalbumina all'età di 10 anni la frequenza delle crisi atoniche e delle assenze atipiche è passata da 10-15/die a 1-2 crisi die con intervalli fino a 15 giorni di seizure-free. Il pattern EEG al follow-up è rappresentato da un'attività di fondo di banda theta, disorganizzata con intercise bouffeès di PO diffusi a 2-2,5 Hz.



RISULTATI esame strumentale EEG

Attività di fondo theta e bouffées di punta-onda e PPO a 2.5 Hz bilaterali, incrementate in sonno.



DISCUSSIONE e CONCLUSIONI

La nostra segnalazione si aggiunge ai pochi lavori sui quadri di epilessia infantile da mutazione del gene PURA. Il caso descritto suggerisce un potenziale effetto terapeutico dell'alfa-Lattoalbumina nel trattamento delle epilessie farmaco-resistenti. L'efficacia del trattamento si è dimostrato anche al follow-up a 6 anni in assenza di effetti collaterali.



BIBLIOGRAFIA

1)PURA syndrome: clinical delineation and genotype-phenotype study in 32 individuals with review of published literature. *Reijnders MRF, Janowski R, Alvi M, Self JE, et al.* J Med Genet. 2018 Feb;55(2):104-113. doi: 10.1136/jmedgenet-2017-104946. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29097605.

2)A proof-of-concept trial of the whey protein alfa-lactalbumin in chronic cortical myoclonus. *Errichiello L, Pezzella M, Santulli L, et al.* Mov Disord. 2011 Dec; 26(14):2573-5. doi: 10.1002/mds.23908. Epub 2011 Oct 24.

3)Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy. *De Caro C, Leo A, Nesci V, et al.* Sci Rep. 2019 Sep 27;9(1):13983. doi: 10.1038/s41598-019-50542-0.

4) Preclinical activity profile of alfa-lactoalbumin, a whey protein rich in tryptophan, in rodent models of seizures and epilepsy. R. Citraroa , F. Scicchitanoa , S. De Fazio et al. Epilepsy Research (2011) **95**, 60—69.

Grazie per l'attenzione

