

ROMA, li 24/05/2022

INCONTRO SCIENTIFICO ANNUALE FAMIGLIE

RASOPATIE

Accoglienza e saluti

Prof G. Zampino

responsabile UOC di Pediatria - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli
direttore del Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Nuovi geni e Nuove RASopatie

Dott M. Tartaglia

Divisione Ricerca Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico bambino Gesù

Stato dell'arte sugli studi di metabolomica nelle RASopatie

Dr.ssa E. Flex

Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità

Lesioni vescicali nella sindrome di Costello

Dott.ssa V. Paradiso, Dr N. Foschi

UOC Chirurgia Pediatrica, UOC Urologia, Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS

Il dolore nelle RASopatie — Avvio progetto Ricerca Finalizzata

Dott.ssa C. Leoni

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Problematiche gastrointestinali nelle RASopatie, focus su microbiota

Dott.ssa V. Giorgio

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Studio della voce nelle RASopatie

Dott E. Sforza

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

L'uso della Bioimpedenziometria nelle RASopatie

Dott.ssa E. Kuczynska

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Metabolismo osseo nelle RASopatie

Dott.ssa R. Onesimo

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Flowchart per la gestione clinica delle problematiche neurologico-epilettiche

Prof.ssa D. Battaglia, Dr.ssa ML. Gambardella, Dr.ssa I. Contaldo, Dr.ssa C. Veredice

UOC Neuropsichiatria Infantile - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

centro.malattieraredifetticongeniti@policlinicogemelli.it

Contributo Scientifico

Prof G. Zampino

Dott.ssa C. Leoni

Dott.ssa R. Onesimo

Dott.ssa V. Giorgio

Dott. D. Rigante

Dott.ssa E. Kuczynska

Dott.ssa E. Sforza

Contributo Organizzativo

Ada Santoro

Mary Malagisi

Federica Autullo

Fabiola Talamoni

Marta Capulli

Rosanna Pace



Associazione Sindromi
Costello, CFC, RASopatie
<http://www.sindromedicostello.it/>



Associazione Nazionale
Sindrome di Noonan
<https://sindromedinoonan.org/>

Nuovi geni e nuove RASopatie

Dott. Marco Tartaglia

Divisione Ricerca Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico bambino Gesù

Le RASopatie sono un gruppo di disturbi del neurosviluppo causate da alterazioni nella cascata intracellulare RAS/MAPK. Quest'ultima è controllata da numerosi moderatori, interagisce con vari effettori che ne convertono il segnale ed è strettamente correlata ad ulteriori network di segnalazione cellulare.

Oltre alle già note RASopatie, grazie al perfezionamento delle tecniche di diagnosi molecolare, negli ultimi anni si è osservata un'espansione dello spettro delle RASopatie (es. sindrome *MAPK1*) e la definizione di nuove entità come quella della RASopatie a mosaico/somatiche e le non-sistemiche/costituzionali.

Inoltre, è ormai noto che al gruppo delle RASopatie non appartengono più soltanto disturbi autosomici dominanti, ma anche recessivi associati ai geni *LZTR1* e *SPRED2* (Yamamoto et al. 2015 *J Med Genet*; Johnston et al. 2018 *Genet Med*; Steklov et al. 2018 *Science*; Motta et al. 2019 *Hum Mol Genet*; Castel et al. *Science* 2019; Motta et al. 2021 *Am J Hum Genet*).

Tramite il sequenziamento genetico di nuova generazione sono poi state identificate nuove varianti in geni che producono un fenotipo simile a quello delle più note RASopatie (genocopie) i cui effetti non sono riconducibili alla cascata RAS/MAPK (Holt et al. 2019 *Am J Hum Genet*).

Oggi sappiamo che le RASopatie condividono una simile base molecolare e che più di 20 geni sono coinvolti nella loro patogenesi. Sono state identificate correlazioni genotipo-fenotipo rilevanti e stanno emergendo nuove RASopatie. Tecniche diagnostiche più avanzate, management e terapie personalizzate sono state prese in considerazione.

Purtroppo, per alcuni fenotipi non sono ancora stati identificati alterazioni molecolari ed è probabile che esistano RASopatie ancora sconosciute. Sarà utile caratterizzare e definire i meccanismi molecolari e le altre vie di segnale coinvolte al fine di sviluppare terapie personalizzate efficaci.

Stato dell'arte sugli studi di metabolomica nelle RASopatie

Dr.ssa E. Flex

Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare, Istituto Superiore di Sanità

Grazie alla vostra collaborazione sono state analizzate linee primarie di fibroblasti in pazienti con sindrome di Costello ed è stato osservato che l'aumentata attivazione di HRAS causa un aumento delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) con conseguente ipoglicemia, aumento del dispendio energetico a riposo, ipercolesterolemia ed accumulo di lipidi nei tessuti (Carpentieri et al, Hum Mol Genet 2022).

Sono attualmente in corso degli studi volti a valutare se tale aumento di ROS è correlato allo sviluppo anomalo dell'osso (in collaborazione col Dr. Andrea Del Fattore all'OPBG), all'alterato sviluppo e funzionamento dei muscoli (Deborah Pajalunga, Simone Martinelli - ISS), all'invecchiamento precoce (in collaborazione con Simone Martinelli) e sono in corso studi al fine di testare inibitori specifici.

Osservazioni preliminari hanno inoltre evidenziato un differente profilo lipidico a carico dei fosfolipidi e triacilgliceroli nelle cellule isolate da pazienti con sindrome cardio-facio-cutanea rispetto alle cellule di controllo (in collaborazione con Egidio Iorio – ISS). Sono inoltre stati avviati studi su fibroblasti di pazienti con sindrome cardio-facio-cutanea in collaborazione con Agostina Pietrantonio (ISS), Claudia Compagnucci (OPBG) e Andrea Del Fattore (OPBG). Tali fibroblasti sono stati ottenuti dalle biopsie cutanee effettuate previo consenso informato dei genitori/tutori legali durante le procedure in sedazione. A causa dell'ampia variabilità genetica delle persone affette da sindrome cardio-facio-cutanea, è importante ottenere il maggior numero di campioni di biopsie cutanee possibile, pertanto durante i controlli di routine nel caso in cui venissero effettuate procedure in sedazione vi verrà chiesto di poter effettuare un prelievo cutaneo di 0.3 mm circa al fine di portare a termine tali progetti e di caratterizzare i meccanismi molecolari alla base delle problematiche riscontrate in tali pazienti.

Lesioni vescicali nella sindrome di Costello

Dott.ssa V. Paradiso, Dr N. Foschi

UOC Chirurgia Pediatrica, UOC Urologia, Fondazione Policlinico Gemelli, IRCCS

È noto in letteratura l'aumentato rischio oncologico dei pazienti con sindrome di Costello. In particolare da 0 a 4 anni è stato osservato un maggior rischio di tumori solidi quali neuroblastoma e rhabdomyosarcoma, dopo i 10 anni è stato riportato invece un aumento dell'incidenza di tumori vescicali. Le attuali raccomandazioni suggeriscono per lo screening oncologico ecografia addominale a cadenza annuale per il neuroblastoma o in base al riscontro clinico per il rhabdomyosarcoma. Per quanto riguarda i tumori vescicali si raccomanda esame chimico-fisico e citologico delle urine.

Nella popolazione generale il tumore della vescica è considerato una neoplasia dell'età adulta (> 60 anni), raro invece in età pediatrica (0.1%-0.4%); diversi fattori di rischio sono noti (mutazione di *HRAS*, fumo, esposizione a cancerogeni, farmaci, IVU). Uno dei sintomi principali è l'ematuria. In base allo stadio di invasione della parete muscolare, le neoplasie vescicali si distinguono in non muscolo invasive (NMIBC) e muscolo-invasive (MIBC), le prime costituiscono la maggior parte delle neoplasie riportate nell'età adulta e hanno una migliore prognosi.

Nonostante l'aumentata incidenza di tumori vescicali riscontrata negli individui con sindrome di Costello, pochi casi sono stati descritti in letteratura e mancano protocolli di screening adeguati. Dal 2013 è stato proposto nella nostra struttura un protocollo di screening nei pazienti di età inferiore ai 10 anni con esame chimico-fisico delle urine ed ecografia vescicale ogni 12 mesi ed esecuzione di cistoscopia ogni 12-24 mesi dai 10 anni di età. Risultati preliminari del nostro gruppo hanno evidenziato in una coorte di 13 pazienti con sindrome di Costello 11/13 lesioni vescicali alla prima cistoscopia. Tra questi 11, 5 avevano lesioni vescicali multiple. Tutte le neoplasie riportate erano non muscolo invasive e lievemente/mediamente invasive. Nessuno dei nostri pazienti ha necessitato di chemioterapia, nessuno ha presentato ematuria; inoltre l'esame delle urine e l'ecografia vescicale erano in tutti, nei limiti della norma.

I risultati preliminari hanno evidenziato pertanto che l'esame delle urine e l'ecografia non sono attendibili come esami di screening per neoplasia vescicale nei pazienti con sindrome Costello e che sono necessari protocolli personalizzati. Stiamo cercando di identificare sistemi meno invasivi per il monitoraggio a lungo termine di queste neoplasie di basso grado per ridurre le procedure invasive cistoscopiche.

Il dolore nelle RASopatie — Avvio progetto Ricerca Finalizzata

Dott.ssa C. Leoni

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

In letteratura si discute ancora poco del dolore nei pazienti con RASopatie. Nel 2019 abbiamo raccolto i dati di 80 individui affetti da RASopatie e abbiamo effettuato un'analisi di prevalenza e caratterizzazione del dolore utilizzando scale standardizzate volte a valutare il dolore, da sottoporre ai singoli individui o ai loro genitori/caregivers. Abbiamo inoltre effettuato una valutazione oggettiva della percezione dolorifica con test sensoriali neurofisiologici (LEPs) su una coorte ristretta di pazienti. Si è poi valutata l'influenza di tale dolore sulla qualità della vita e del sonno. Abbiamo riscontrato la presenza di dolore acuto in 35/80 pazienti (44%) e cronico in 49/80 pazienti (61%), evidenziando come il dolore acuto peggiori la qualità del sonno e quello cronico la qualità della vita.

Recentemente al nostra struttura ha visto un finanziamento del Ministero della Salute Italiana per porre avanti questo progetto pilota sul dolore. Il progetto ha l'obiettivo di aumentare la coorte di pazienti arruolati nel primo progetto, definire dati di prevalenza, caratterizzazione e localizzazione del dolore, analizzare questionari standardizzati per la raccolta dati sul dolore su una coorte più ampia di pazienti; analizzare biomarcatori del dolore (tramite prelievi ematici), ampliare lo studio con nuove tecniche diagnostiche strumentali (LEP, Sudoscan) e diffondere i dati attraverso il Registro Nazionale RASopatie.

Tutte le famiglia seguite nel nostro Centro e anche pazienti provenienti da altre strutture potranno partecipare a questo studio e verranno arruolati nei prossimi mesi.

Problematiche gastrointestinali nelle RASopatie, focus su microbiota

Dott.ssa V. Giorgio

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Il 40% dei pazienti ambulatoriali di gastroenterologia pediatrica ha disordini dell'asse intestino cervello (funzionali) per i quali non esiste una terapia specifica. Abbiamo studiato la prevalenza dei disturbi gastrointestinali in una coorte di pazienti affetti da RASopatie e caratterizzato la componente gastrointestinale causativa del dolore riferito. I criteri di esclusione sono stati:

- interventi chirurgici maggiori in sede gastrointestinale nei 3 anni prima del reclutamento.
- portatori di patologie croniche endocrine o ematologiche.
- età inferiore ai 4 anni esclusivamente in relazione alla compilazione del QPGS-RIII.

Le scale utilizzate sono: Wong-Baker scale, VAS, NRS, R-FLACC scale, NPSI, NCCPC-R, BPI.

Al fine dell'individuazione dei disturbi gastrointestinali funzionali è stata utilizzata la QPGS-RIII.

Sono state valutate inoltre le caratteristiche delle feci tramite BSS.

La prevalenza di dolore cronico nelle RASopatie riportata è del 60% (Leoni C, Giorgio V, Stella G et al, AJMG 2022) rispetto al 10-20% della popolazione generale. Nel dettaglio, la prevalenza del dolore addominale funzionale è stata del 55% rispetto 10-20% di incidenza nella popolazione generale. Nel 69% dei pazienti è stato diagnosticato un disturbo gastrointestinale funzionale, con una prevalenza quadrupla rispetto alla popolazione generale.

I disturbi gastrointestinali funzionali sono influenzati da vari fattori. La comunicazione tra intestino e cervello è continua e bidirezionale, ma i suoi meccanismi sono ancora in valutazione. Recentemente, il microbioma intestinale (l'insieme complesso degli organismi che risiedono nel nostro intestino) è stato identificato come uno dei principali fattori che influenzano l'asse intestino-cervello, pertanto si può parlare di asse microbioma-intestino-cervello (Margolis, Cryan and Mayer, 2021).

I disturbi funzionali osservati (in ordine di prevalenza) nella nostra coorte di individui con RASopatie sono stati:

- Aerofagia (maggiormente associata alla sindrome cardio-facio-cutanea)
- Dispepsia funzionale
- Dolore addominale funzionale
- Emicrania addominale
- Incontinenza fecale non ritentiva
- Sindrome adolescenziale da ruminazione

- Sindrome del dolore addominale funzionale
- Sindrome dell'intestino irritabile
- Stipsi funzionale
- Vomito ciclico

Il dolore nell'ambito delle RASopatie è un aspetto poco indagato in letteratura. Questo può concorrere al ritardo dell'acquisizione di alcune tappe dello sviluppo quali l'autonomia alimentare. Il nostro studio ha per primo indagato la presenza di disturbi funzionali gastrointestinali in questi pazienti, dimostrandone l'elevata frequenza ed associazione con il sintomo dolore. Sono tuttavia necessari strumenti più idonei per identificare il dolore nei soggetti con età <4 anni o che presentano una grave disabilità intellettiva.

In questi pazienti con RASopatia e dolore addominale di origine funzionale è certamente utile un approccio terapeutico di tipo sintomatico e di supporto. La presa in carico dei pazienti con RASopatia non può prescindere dalla valutazione sistematica del tratto gastrointestinale al fine di svelare la presenza del dolore, che spesso non può essere riferito direttamente dal paziente.

Sono necessari ulteriori studi sia per meglio comprendere le interazioni tra dolore addominale e la sua fisiopatologia sia per migliorare la qualità di vita di questi pazienti.

Studio della voce nelle RASopatie

Dott E. Sforza

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Questo interessante studio nasce dall'ipotesi che specifiche sindromi genetiche si associno a specifiche caratteristiche della voce. Questo vale anche per le RASopatie.

Qualora vogliate partecipare alla delineazione del fonotipo nelle RASopatie, verrà chiesto ai pazienti/loro genitori durante le loro visite di Day Hospital di registrare:

- VOCALI LUNGHE ALMENO 3 SEC
- NUMERI 1-10
- /AIUOLE/
- /IO AMO LE AIUOLE DELLA MAMMA/
- CANZONE

La registrazione avverrà in una stanza senza rumori né voci in sottofondo. Le nostre valutazioni si baseranno su valutazione percettiva, valutazione acustica tramite software specifici, machine learning.

Inoltre, valuteremo le abilità oro-motorie in particolare l'abilità di alimentazione, di deglutizione, il controllo delle secrezioni salivari, la processazione oro-sensoriale (tutto ciò sottoponendo un questionario alle famiglie).

L'uso della Bioimpedenziometria nelle RASopatie

Dott.ssa E. Kuczynska

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

La bioimpedenziometria (BIA) è un esame che permette di rilevare una serie di informazioni riguardanti lo stato nutrizionale e lo stato di idratazione.

Durante la vita, l'organismo va incontro a modificazioni del suo stato d'idratazione, della ripartizione dei fluidi corporei (intra- ed extra-cellulari), della massa muscolare, grassa e ossea, sia in condizioni fisiologiche che patologiche.

La valutazione del peso e della statura non permette un'accurata definizione delle modificazioni che si hanno a livello biochimico e cellulare. La composizione corporea è il miglior indicatore a lungo termine dello stato nutrizionale poiché riflette la disponibilità pregressa di nutrienti.

La BIA si basa sulla proprietà del corpo di condurre la corrente elettrica. Questa proprietà è dovuta alla massa magra che, contenendo tutta l'acqua e gli elettroliti corporei, si comporta come un conduttore elettrico. Il grasso presenta una conducibilità elettrica minore. E', quindi, possibile stabilire una relazione tra alcuni parametri bioelettrici (impedenza, resistenza, reattanza), misurabili quando il corpo viene attraversato da una corrente, e la composizione dei tessuti.

Vantaggi: tecnica rapida, non invasiva, relativamente economica.

Pazienti malnutriti, pazienti critici, pazienti con DCA, pazienti con patologie d'organo hanno sempre alterazioni dell'equilibrio idro-elettrolitico.

Nel nostro Centro sarà possibile eseguire l'analisi bioimpedenziometrica per identificare un valore di cut-off che consenta uno screening del rischio di malnutrizione.

Metabolismo osseo nelle RASopatie

Dott.ssa R. Onesimo

Centro di Malattie Rare e Difetti Congeniti - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Secondo l'International Society of Clinical Densitometry (ISCD), per effettuare diagnosi di osteoporosi in età pediatrica sono necessari i seguenti criteri:

1. Una o più fratture vertebrale in assenza di malattia localizzata o trauma ad alta energia senza prendere in considerazione la densità minerale ossea (BMD z-score)
2. Sia la presenza di una frattura significativa clinicamente e un BMD z-score ≤ -2 SD

Per frattura significativa clinicamente si intende:

- 2 o più fratture di ossa lunghe prima dei 10 anni
- Tre o più fratture di ossa lunghe fino ai 9 anni

La densità minerale ossea è spesso esaminata nei bambini con malattia cronica o fratture ricorrenti, e la DXA è la modalità principale e di più facile esecuzione. La sua interpretazione deve però essere effettuata da specialisti che siano familiari con la valutazione di bambini e delle eventuali difficoltà di valutazione.

Nei nostri studi recentemente pubblicati, abbiamo valutato biomarcatori del metabolismo dell'osso in 14 individui con CFCS e in 19 individui con CS. La densità ossea è stata valutata tramite DXA scan. Stiamo completando l'analisi anche in un gruppo ampio di pazienti con Sindrome di Noonan, Negli individui con sindrome CFC è stata riportata una riduzione nei valori assoluti di densità ossea nelle aree esaminate rispetto ai controlli. Gli z-score e t-score sono risultati sotto il range di riferimento nella popolazione studiata, normali invece nel gruppo di controllo sano (Leoni et al. *American journal of medical genetics. Part A* vol. 188,2 (2022): 414-421).

Inoltre, abbiamo confermato una riduzione della 25 (OH) vitamina D nei pazienti con sindrome di Costello. In un intervallo di 4 anni, nonostante supplementazione con integratori di vitamina D a dosaggi adeguati, non è stato osservato un miglioramento nella densità minerale ossea (Leoni, Chiara et al. *American journal of medical genetics. Part A* vol. 188,2 (2022): 422-430) ma si è evidenziata una stabilità dei valori stessi.

Possiamo concludere che:

- Le patologie dell'osso riguardano quasi tutti i pazienti con RASopatie (60-100%)
- Un approccio multidisciplinare con dati a lungo termine è fondamentale nel management di questi pazienti per valutare il miglior approccio integrativo/farmacologico da adottare.
- L'espansione di correlazioni genotipo-fenotipo potrà portare a un miglioramento dell'approccio personalizzato e all'ottimizzazione di trattamenti specifici.

Nei prossimi anni continueremo a studiare il problema del metabolismo osseo nelle RASopatie grazie anche a collaborazioni di ricerca nazionali.

Flowchart per la gestione clinica delle problematiche neurologico-epilettiche

Prof.ssa D. Battaglia, Dr.ssa ML. Gambardella, Dr.ssa I. Contaldo, Dr.ssa C. Veredice
UOC Neuropsichiatria Infantile - Fondazione Policlinico Universitario A Gemelli, IRCCS

Una compromissione neurologica è spesso riportata nelle RASopatie e ciò è riconducibile al fatto che la cascata RAS/MAPK gioca un importante ruolo nel neurosviluppo. Rare anomalie neurologiche sono state riportate nella sindrome di Noonan, con un livello cognitivo generalmente normale o lievemente

compromesso, disturbi comportamentali e rari casi con malformazione di Chiari. Nella sindrome di Costello la compromissione cognitiva è di grado variabile, sono spesso presenti disturbi del comportamento e del sonno, distonie e frequente malformazione di Chiari. Nella sindrome cardio-facio-cutanea sono spesso osservati disturbi neuromotori: ipotonia/spasticità, deficit cognitivi di grado variabile, deficit neurosensoriali, disturbi del sonno ed epilessia.

L'epilessia è una delle principali complicazioni che colpisce pazienti con sindrome cardio-facio-cutanea. Nel nostro studio, in collaborazione all'OPBG, abbiamo definito la storia naturale dell'epilessia in questa condizione e abbiamo effettuato una correlazione genotipo-fenotipo. Sono stati arruolati 34 pazienti con sindrome CFC e il tempo medio di follow-up è stato di circa 9 anni (range 2-23 anni). Per tutti i pazienti sono stati effettuati i seguenti esami:

- Visita neurologica
- Valutazione cognitiva (quando possibile)
- Neuroimaging
- Valutazione elettrofisiologica
- Caratterizzazione sistematica dell'epilessia

Si è riscontrata epilessia nel 64% dei casi, con una prevalenza maggiore rispetto a studi passati. I pazienti sono stati classificati in tre gruppi in base alle loro caratteristiche elettro-cliniche, all'outcome a lungo termine e alla risposta alla terapia. Il primo gruppo è caratterizzato da un'epilessia più grave a esordio precoce, il secondo gruppo comprendeva individui con una condizione meno grave e con insorgenza meno precoce. Il terzo gruppo è invece composto da individui che non hanno mai presentato convulsioni durante l'intero follow-up.

Nel gruppo 1 è stata riscontrata una maggior compromissione cognitiva e neurologica, associata anche ad anomalie strutturali cerebrali, encefalopatia epilettica e di sviluppo e talvolta a regressione nel neurosviluppo. Si definisce encefalopatia epilettica una compromissione dello sviluppo e una disabilità intellettiva non progressiva che coesiste con l'epilessia. Quest'ultima non è causa dell'encefalopatia ma può contribuire ulteriormente alla compromissione dello sviluppo. L'evoluzione cognitiva e comportamentale dipende dalla patologia di base e appare compromessa anche se si ottiene un completo controllo delle crisi. L'epilessia osservata nel gruppo 1 è caratterizzata da crisi di diverso tipo, pluri-quotidiane e resistenti ai farmaci. All'EEG si riscontra un'alterazione dell'attività di base con abbondanti attività epilettiformi.

Una problematica riscontrata è inoltre quella dello stato epilettico (SE).

Si definisce SE iniziale se dura meno di 30 minuti, stabilizzato se la durata è compresa tra i 30 e i 120 minuti, refrattario se dura più di 120 minuti nonostante la somministrazione di due farmaci appropriati incluse benzodiazepine (BDZ), super-refrattario se dura >24 ore nonostante farmaci anestetici. La prima linea di trattamento da eseguire al domicilio è costituita dal diazepam rettale o midazolam oro-mucosale, se persiste la gestione è affidata al medico del 118 e poi in PS con BDZ e farmaci di seconda linea, l'ultima linea è la gestione in terapia intensiva con anestetici o altro.

Dal nostro studio è inoltre emersa una correlazione tra mutazioni in *BRAF* nella regione della chinasi legante la proteina regolatrice 14-3-3 e l'assenza di epilessia o comunque fenotipi più lievi.

I nostri dati indicano quindi che l'epilessia avviene in pazienti con CFCS più frequentemente di quanto precedentemente riportato in letteratura e che i pazienti con mutazioni predisponenti possono essere identificati prima dell'esordio dei sintomi al fine di programmare efficaci piani di follow-up e terapie personalizzate (Battaglia et al., 2021 Aug 26;12(9):1316).

Tutti i medici ricercatori che hanno contribuito con le loro conoscenze a questo incontro, saranno lieti di incontrarvi nuovamente il prossimo anno.

Cordiali saluti

I vostri Specialisti