



con i bambini per la neurologia infantile

IV Corso di formazione sui disordini del movimento IV Training course on movement disorders

# Corso avanzato di diagnosi e terapia dei disordini del movimento in età pediatrica Advanced course of diagnosis and treatment of paediatric movement disorders

Pavia, Aula Magna Fondazione Ghislieri 24-26 novembre 2022

in collaborazione con

- Sistema Socio Sanitario





col patrocinio di











## Direttore del Corso Course Director Nardo Nardocci

Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

# **Comitato Scientifico Scientific Committee**

Giovanna Zorzi Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA UOC Neuropsichiatria Infantile Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Emilio Fernandez-Alvarez Servicio de Neuropediatria Hospital Sant Joan de Déu Barcelona

### Segreteria Scientifica Scientific Secretariat

Federica Zibordi Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA UOC Neuropsichiatria Infantile Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

Federica Rachele Danti Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA UOC Neuropsichiatria Infantile Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta Milano

Roberta Solazzi Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA UOC Neurologia dello Sviluppo Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

#### STAFF FONDAZIONE MARIANI

# Coordinamento e organizzazione Coordination and organization

Lucia Confalonieri Marina Denegri Anna Illari

# Informazioni e iscrizioni Information and registration

Cristina Giovanola Marina Antonioli

# Comunicazione e promozione Communication and promotion

Renata Brizzi Samuele Spinelli

### Pubblicazioni Publications

Valeria Basilico

I disordini del movimento in età pediatrica (PMD) rappresentano un campo relativamente nuovo e in crescita della neurologia infantile. Comprendono un ampio gruppo di disturbi (distonia, corea, parkinsonismo, tremore, tic. mioclono, atassia), spesso presenti in quadri misti o in associazione ad altri sintomi neurologici e non neurologici. La caratterizzazione del fenotipo clinico e la determinazione dell'eziologia sottostante è resa difficoltosa dall'ampia diagnostica differenziale, dal numero crescente di possibili cause genetiche e dalla complessità delle correlazioni genotipo-fenotipo. Tutti questi motivi possono rendere il processo diagnostico terapeutico molto difficile e dispendioso in termini di tempo.

Questo corso mira a sviluppare competenze nel riconoscimento, nella diagnosi, nella gestione e nel trattamento dei PMD. Sarà articolato in cinque sessioni dedicate agli aspetti clinici, con particolare enfasi sui PMD funzionali; ai recenti progressi della genetica e al contributo dei modelli animali nella comprensione della patogenesi e nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche; e in conclusione agli interventi terapeutici medicochirurgici disponibili per i PMD. I casi clinici saranno presentati in sessioni video altamente interattive ed educative per stimolare la discussione e aumentare l'apprendimento. Questo approccio ha l'obiettivo di fornire una guida per il clinico attraverso il riconoscimento dei diversi PMD, l'identificazione di una sindrome clinica, la valutazione di possibili cause acquisite, la richiesta e l'interpretazione dei test genetici.

I partecipanti, guidati dai migliori esperti coinvolti nei disordini del movimento in età pediatrica, potranno condividere idee, stabilire e rafforzare contatti e collaborazioni scientifiche. Paediatric movement disorders (PMDs) are a relatively new and growing field of child neurology. PMDs comprise a large group of disorders (dystonia, chorea, Parkinsonism, tremor, tics, myoclonus, ataxia), often with mixed clinical picture together with neurological and nonneurological features.

Characterisation of clinical phenotype and determination of the underlying aetiology can be challenging given the broad differential diagnosis, the increasing number of possible genetic causes and the complexity of the genotype-phenotype correlations. All these reasons can make the diagnostic therapeutic process very difficult and time-consuming.

This course aims to develop expertise in the recognition, diagnosis, management, and treatment of PMDs. It will be divided into five sessions dedicated to clinical aspects, with particular emphasis on functional PMDs; to recent advances in genetics and contributions of animal models to understanding the pathogenesis and developing new therapeutic strategies; and in conclusion to available medical and surgical therapeutic interventions for PMDs.

Clinical cases will be presented in highly interactive and educational video-sessions to stimulate discussion and increase learning. This approach can serve as a framework to lead the clinician through the recognition of the different PMDs, identification of a clinical syndrome, consideration of acquired causes, genetic testing, and interpretation.

Participants, guided by best qualified experts involved in PMDs, will be able to share ideas, establish stimulating contacts and reinforce scientific collaboration.

#### 24 novembre 2022

ore 13

Registrazione iscritti
Registration of participants

ore 14

Saluti della Fondazione Mariani Welcome by Mariani Foundation

ore 14.05

Introduzione Introduction

Nardo Nardocci, Milano

Sessione clinica Clinical session

Moderatore/Chair

Tiziana Granata, Milano

ore 14.15

Disordini del Movimento nella sindrome di Rett e Rett-like Movement Disorders in Rett and Rettlike syndromes

Emilio Fernandez Alvarez, Barcellona

ore 14.45

Distonia ad esordio pediatrico Paediatric-onset dystonia

Federica Rachele Danti, Milano

ore 15.15

Parkinsonismo in età pediatrica Parkinsonism in the paediatric age

Vincenzo Leuzzi, Roma

ore 15.45

Il tremore in età pediatrica Tremor in the paediatric age

Roberta Solazzi, Milano

ore 16.15

**Coffee break** 

Moderatore/Chair

Bernardo Dalla Bernardina, Verona

ore 16.45

I disturbi neurologici funzionali in età pediatrica Functional neurological disorders in the paediatric age

Nardo Nardocci, Milano

ore 17.15

Approccio ai sintomi neurologici funzionali nei bambini Approach to functional neurological symptoms in children

Rob Forsyth, Newcastle

ore 17.45

Tic funzionali
Functional Tic

Benedetta Demartini, Milano

ore 18.15

Aspetti neurocognitivi dei disturbi funzionali Neurocognitive aspects of functional disorders

Daniela Traficante, Milano

ore 18.45

Chiusura della giornata End of the day

#### **25 novembre 2022**

Sessione genetica *Genetic session* 

Moderatore/Chair

Enza Maria Valente, Pavia

ore 9

Approfondimenti terapeutici a partire dal modello delle patologie umane Therapeutic insights from modelling human disease

Manju Kurian, Londra

ore 9.30

Test genetici ad alto rendimento nella distonia pediatrica: valore diagnostico e nuovi geni causali

High-throughput genetic testing in paediatric dystonia: diagnostic yield and new causal genes

Michael Zech, Monaco di Baviera

ore 10

Genetica dei disturbi del movimento ipercinetico: meccanismi molecolari convergenti

Genetics of hyperkinetic movement disorders: converging molecular mechanisms

Niccolò Mencacci, Chicago

ore 10.30

La diagnosi genetica dei disordini del movimento pediatrici all'Istituto Besta: 25 anni di storia

The genetic diagnosis of paediatric movement disorders at the Besta Institute: 25 years of history

Barbara Garavaglia, Milano

ore 11

**Coffee break** 

Sessione modelli animali Animal models session

Moderatore/Chair

Valeria Tiranti, Milano

ore 11.30

GNAO1: meccanismi patogenetici e drug screening in C. elegans

GNAO1: pathogenetic mechanisms and drug screening in C. elegans

Simone Martinelli, Roma

ore 12

Modello animale di COASY Animal model of COASY

Valeria Tiranti, Milano

ore 12.30

Alterazioni della plasticità neuronale in modelli animali di distonia Alterations of neuronal plasticity in animal models of dystonia

Antonio Pisani, Pavia

ore 13

Lunch

Sessione clinica 2 Clinical session 2

Moderatore/Chair

Renata Rizzo, Catania

ore 14

Sindromi atassiche non progressive in età pediatrica

Non-progressive ataxic syndromes in paediatric age

Enza Maria Valente, Pavia

ore 14.30

Sindromi ipercinetiche ad esordio precoce

Early onset hyperkinetic syndromes

Miryam Carecchio, Padova

ore 15

Discinesie parossistiche Paroxysmal dyskinesias

Diane Doummar, Parigi

ore 15.30

Epilessia e disordini del movimento Epilepsy and movement disorders

Gaetano Cantalupo, Verona

ore 16

Coffee break

ore 16.30

Sindrome di Tourette Tourette Syndrome

Federica Zibordi, Milano

ore 17

Casi clinici interattivi Interactive clinical cases

coordinati da/coordinated by: Nardo Nardocci e Giovanna Zorzi, Milano

ore 18.30

Chiusura della giornata End of the day

#### **26 novembre 2022**

# Sessione terapeutica 1 Therapeutic session 1

#### Moderatore/Chair

Roberto Eleopra, Milano

ore 9

DBS nel trattamento delle distonie infantili DBS in the treatment of childhood dystonias

Giovanna Zorzi, Milano

ore 9.30

DBS pediatrico: prospettive Paediatric DBS: perspectives

Vincenzo Levi, Milano

ore 10

Misure di outcome: il sistema DYSPA Outcome measures: the DYSPA system

Francesca Lunardini, Milano

ore 10.30

**Coffee break** 

Sessione terapeutica 2
Therapeutic session 2

### Moderatore/Chair

Renato Borgatti, Pavia

ore 11

Terapia del deficit di trasporto di glucosio Treatment of glucose transport deficiency

Pierangelo Veggiotti, Milano

ore 11.30

I disturbi del movimento potenzialmente trattabili Potentially treatable movement disorders

Serena Galosi, Roma

ore 12

Casi clinici interattivi Interactive clinical cases

coordinati da/coordinated by: Nardo Nardocci e Giovanna Zorzi, Milano

ore 13

Chiusura del corso End of the course

Test di apprendimento ECM on line da completare entro tre giorni dalla fine del corso

#### **RELATORI E MODERATORI**

# **Borgatti Renato**

IRCCS Fondazione Mondino Pavia

#### Cantalupo Gaetano

Università di Verona

### **Carecchio Miryam**

Dipartimento di Neuroscienze Università di Padova

#### Dalla Bernardina Bernardo

Azienda Ospedaliera di Verona

#### **Danti Federica Rachele**

Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA UOC Neuropsichiatria Infantile Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

#### **Demartini Benedetta**

Ospedale San Paolo, Milano

#### **Doummar Diane**

Paediatric Neurology Department, Neurogenetic, Movement Disorders Reference Centre AP-HP Sorbonne Université Armand Trousseau Hospital, Paris

#### **Eleopra Roberto**

UOC Neurologia 1 - Malattia di Parkinson e Disturbi del Movimento Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

#### Fernandez-Alvarez Emilio

Servicio de Neuropediatria Hospital Sant Joan de Déu Barcelona

#### **Forsyth Rob**

Translational and Clinical Research Institute Newcastle University

#### **Galosi Serena**

Dipartimento di Neuroscienze Umane Sapienza - Università di Roma

### Garavaglia Barbara

C. Besta, Milano

Centro Fondazione Mariani per le Malattie mitocondriali pediatriche SS Genetica dei Disturbi del Movimento e dei Disordini del Metabolismo Energetico Fondazione IRCCS Istituto Neurologico

#### **Granata Tiziana**

Centro Fondazione Mariani per le Disabilità Complesse UOC Neurologia dello Sviluppo Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

#### Kurian Manju

Developmental Neurosciences Department UCL GOS Institute of Child Health London

#### Leuzzi Vincenzo

Dipartimento Neuroscienze Umane Sapienza - Università di Roma

#### Levi Vincenzo

UOC Neurochirurgia Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta , Milano

#### Lunardini Francesca

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

#### **Martinelli Simone**

Dipartimento di Oncologia e Medicina Molecolare Istituto Superiore di Sanità, Roma

#### Mencacci Niccolò Emanuele

Department of Neurology Northwestern University Chicago

#### Nardocci Nardo

Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

#### Pisani Antonio

Università di Pavia IRCCS Fondazione Mondino Pavia

#### Rizzo Renata

Neuropsichiatria Infantile Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Catania

## Solazzi Roberta

Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA UOC Neurologia dello Sviluppo Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

#### Tiranti Valeria

Centro Fondazione Mariani per le Malattie mitocondriali pediatriche UOC Genetica Medica e Neurogenetica Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### **Traficante Daniela**

SPAEE, Dipartimento di Psicologia Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano

#### Valente Enza Maria

Università degli Studi di Pavia

# **Veggiotti Pierangelo**

Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi" Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche Università degli Studi di Milano

#### **Zech Michael**

Institute of Neurogenomics Helmholtz Zentrum München Munich

### Zibordi Federica

Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA UOC Neuropsichiatria Infantile Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

# Zorzi Giovanna

Centro Fondazione Mariani DIMOPEDIA UOC Neuropsichiatria Infantile Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

### Movement Disorders in Rett and Rettlike syndromes

Emilio Fernandez Alvarez, Barcellona

Rett syndrome (RTT) is a severe progressive neurological disorder, which mainly affects females. Mutations of the methyl-CpG binding protein 2 (MECP2) gene were identified characterising RTT as a monogenic X-linked dominant neurodevelopmental disorder. Its evolution has been divided into 4 stages (Stagnation, Rapid regression, Plateau period and Motor deterioration) and its signs severely affect motor, cognitive and communication skills. Movement disorders such as stereotypies, dystonia, and parkinsonism. constitute an important part of the syndrome This talk is focused on the abnormal movements of the RTT and Rett like disorders

In RTT stereotypic hand movements becomes almost persistent after stagnation period. Hand and spine (scoliosis) dystonia and parkinsonism has been reported to occur in more than 50 % of RTT patients after age 8 years. Interestingly myoclonus and choreoathetosis are seen only infrequently. Some mutations of the MECP2 gene can cause atypical RTT phenotypes

Some phenotypes initially thought to be very similar to RTT are now known to be caused by mutations in other genes. The congenital variant is related to FOXG1 mutations, and the infantile seizure-onset variant (Hanefeld variant) is related to CDKL5 mutations. Despite remarkable scientific progress since its discovery, the mechanism by which MECP2 mutations cause RTT symptoms is largely unknown and., the pathophysiology underlying the manifestations of RTT remains unclear. Better knowledge of movement disorders in RTT can contribute to decipher the pathophysiology of this disease.

#### Distonia ad esordio pediatrico

Federica Rachele Danti, Milano

La distonia rappresenta uno dei disturbi del movimento più frequente in età pediatrica. La sua complessa eterogeneità clinica e genetica viene analizzata attraverso la caratterizzazione della coorte di pazienti distonici in carico alla UOC di Neuropsichiatria Infantile dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta" negli ultimi 10 anni.

#### Parkinsonismo in età pediatrica

Vincenzo Leuzzi, Roma

L'occorrenza nel bambino di sintomi evocatori di parkinsonismo è considerata un'evenienza rara o eccezionale. Inoltre, la caratterizzazione clinica del parkinsonismo nel corso delle prime fasi dello sviluppo neuromotorio, quando competenze antigravitarie e prassiche sono ancora in fase di emergenza, è controversa e non esiste al momento un consenso a riguardo. La possibilità di identificare i sintomi cardine del parkinsonismo, quali bradicinesia, rigidità, tremore e deterioramento delle reazioni posturali in questa fase dello sviluppo è ancora fortemente soggettiva e condizionata dall'esperienza clinica del singolo specialista.

Il criterio che quida il riconoscimento dell'ipocinesia e della bradicinesia nell'adulto non è tarato in funzione della motilità spontanea del bambino e in generale per l'età evolutiva. Il mancato sviluppo di una competenza antigravitaria nel bambino viene frequentemente attribuita a disturbi del tono piuttosto che ad una destrutturazione di più elevato livello dello sviluppo posturale antigravitario, il tremore a riposo assume spesso connotazioni diverse da quelle dell'adulto con parkinsonismo. Senza voler sottostimare l'importanza delle possibili cause acquisite, la necessità di una nosografia del parkinsonismo infantile deriva dell'eccezionale sviluppo della diagnostica genetica dei disturbi del movimento nel corso degli ultimi 15 anni.

L'identificazione di alterazione monogeniche associate al parkinsonismo dell'adulto ma talora ad esordio precoce e di alterazioni ad esordio clinico precoce che interferiscono con la sintesi e il trasporto della dopamina, hanno suggerito una classificazione clinica ed etiologica delineata in funzione di età di esordio del disturbo, segni clinici associati, outcome e background etiologico.

Nel corso della presentazione verranno discussi casi clinici paradigmatici delle diverse etiologie implicate nei parkinsonismi infantili.

### Il tremore in età pediatrica

Roberta Solazzi, Milano

Il tremore è il disordine del movimento più comune in età adulta ed è frequente motivo di consultazione anche in età pediatrica, malgrado non vi siano numerosi dati sulla sua prevalenza nel bambino.

La presentazione clinica del tremore, definito come la presenza di movimenti oscillatori ritmici prodotti dalla contrazione di muscoli antagonisti. alterna o simultanea, può essere molto variabile a seconda dell'età, del distretto corporeo coinvolto e dell'origine del disturbo. Il tremore, infatti, può avere origine sia sottocorticale, che corticale (mioclono), o derivare da coinvolgimento di altre strutture, quali cervelletto o mesencefalo. Il tremore si classifica a seconda della frequenza (alta, media, bassa) e sulla base delle manovre di attivazione (a riposo, d'azione, posturale, cinetico, intenzionale, isometrico, task specifico). Le caratteristiche cliniche e poligrafiche del tremore sono di fondamentale importanza per orientarsi in merito all'etiologia.

Nel corso della presentazione verrà proposta una panoramica delle principali forme di tremore, includendo forme primarie e secondarie, con particolare attenzione alle forme suscettibili di trattamento specifico. Verrà inoltre illustrata una proposta di percorso diagnostico, comprensivo dell'utilizzo della poligrafia, quale strumento utile per la precisa caratterizzazione del tremore. Infine, verranno fornite indicazioni in merito al trattamento.

# I disturbi funzionali in età pediatrica

Nardo Nardocci, Milano

I disturbi neurologici funzionali (DNF) sono condizioni in cui i pazienti sperimentano un disturbo non spiegato da una malattia organica.

I DNF spesso provocano sintomi cronici che hanno un grave impatto sui bambini e sulle loro famiglie. Inoltre, la cronicità dei sintomi comporta rilevanti costi sociali diretti e indiretti.

Tra i DNF, i disordini del movimento rappresentano un problema rilevante in termini epidemiologici, di diagnosi e trattamento.

Casistiche raccolte in centri specializzati per i Disordini del Movimento segnalano la presenza di un disordine funzionale del movimento in percentuale variabile tra il 5 e il 23% dei pazienti osservati. Vi sono inoltre segnalazioni di un aumento dell'accesso di pazienti con DMF e la comparsa di nuovi fenotipi in corso della pandemia Covid.

I FMD pongono diverse sfide diagnostiche e terapeutiche. La diagnosi si basa attualmente su criteri clinici, supportati da esami di laboratorio, entrambi volti a escludere l'eziologia organica. Tuttavia, gli studi più recenti sono volti a identificare gli elementi che supportano una diagnosi positiva e non di sola esclusione di una malattia organica. Il trattamento dei FMD nei bambini è spesso deludente, nonostante dati recenti suggeriscano l'efficacia di trattamenti integrati di tipo fisioterapico e psicologico.

L'eziologia dei DNF rimane imprecisata. L'ipotesi più attuale è che i DNF rappresentino il risultato dell'interazione di fattori biologici, psicologici e sociali. Le ricerche dedicate alla identificazione delle basi biologiche dei FMD suggeriscono la alterata attivazione di aree cerebrali coinvolte nell'elaborazione emotiva e la aumentata connettività funzionale tra aree emotive e motorie. Verrà sinteticamente presentata la serie di pazienti con DFM osservata all'Istituto Besta, corredata da documentazione filmata per illustrare le caratteristiche cliniche e la fenomenologia dei DFM e gli elementi utili per una diagnosi positiva.

# Approach to functional neurological symptoms in children

Rob Forsyth, Newcastle

Functional neurological disorder (FND) is one of the commonest presentations in paediatric neurology yet remains an area that many clinicians find challenging: in part because of a genuine knowledge about how to make sense of it for themselves and a skills gap in being able to convey constructive understandings to patients and families. It highlights many prejudices amongst professionals yet provides fascinating insights into cognitive function. We will discuss recognition and treatment but particular focus on the step in between these two: where the assessment that symptoms and signs are functional has to be conveyed to families in a constructive manner

#### **Functional tics**

Benedetta Demartini, Milano

Functional tics, also called psychogenic tics or pseudo-tics, are part of the wide spectrum of functional movement disorders. They are difficult to diagnose because of the lack of diagnostic criteria and their clinical similarities to organic tics. Proper history taking and clinical observation are fundamental for the diagnosis. Data in the literature suggest that functional tics might be differentiated from organic tics by particular clinical phenomena, such as significant variability of symptoms, context-dependency, presence of additional functional symptoms, interference of involuntary motor and vocal behaviors with voluntary actions, inability to suppress tics, absence of urge preceding tics, absence of pali-, echo- and coprophenomena, and poor response to anti-tic medications. However, it is important to note that none of these features is entirely specific and further studies on larger populations of patients are needed to delineate precise diagnostic criteria for functional tics. The proper diagnosis of functional tics is crucial to guide therapeutic interventions, which encompasses a multidisciplinary treatment, including cognitive behavioral therapy and speech therapy tailored to each single patient.

# Aspetti neurocognitivi dei disturbi funzionali

Daniela Traficante, Milano

In questo contributo verrà presentata una rassegna dei modelli formulati in letteratura per descrivere e comprendere i disturbi funzionali. riferendoli all'interazione di fattori psicologici, fisici e neurobiologici, nella prospettiva del modello biopsico-sociale. In particolare, verranno presentati studi che hanno evidenziato un'anomala attivazione di circuiti associativi tra sistema limbico e area motoria supplementare (SMA), unitamente a una ridotta connettività tra SMA e corteccia prefrontale (Aybek et al., 2014; Keynejad et al., 2018; Voon et al., 2011). In generale, la ricerca ha evidenziato la presenza, in pazienti con disturbi funzionali, di anomalie in vari processi neurocognitivi, come automonitoraggio e attenzione, senso di autoefficacia, abilità di rappresentare, selezionare e realizzare schemi di azione, aspettative e credenze. Verrà infine descritto il modello di intervento proposto da Koslowska et al. (2012). finalizzato a ridurre il livello di arousal corticale. L'assunto su cui si basa tale modello è infatti che un elevato livello di arousal, causato da cause esogene. ma anche da componenti psicologiche (stress emotivo o esperienze traumatiche), sia il fattore scatenante di un'ampia gamma di processi dissociativi. In tale condizione, il cervello funzionerebbe in una modalità difensiva. con l'attivazione di schemi motori riflessi, invece che volontari.

# Therapeutic insights from modelling human disease

Manju Kurian, Londra

For genetic diseases, laboratory disease modelling is an essential process that advances gene discovery into the realm of identifying the key underlying disease mechanisms, pathways, and downstream sequelae of gene dysfunction. In this talk, I will provide an overview of the different cell and animal models available for modelling. highlighting their relative merits and limitations. I will then focus on advances in the field of induced pluripotent stem cell-derived neuronal models and their utility in understanding movement disorders, as well as their utility as a promising platform for testing novel therapeutic strategies.

# High-throughput genetic testing in paediatric dystonia: diagnostic yield and new causal genes

Michael Zech, Monaco di Baviera

Hyperkinetic disorders including dystonia that manifest in infants, children, and adolescents are clinically and genetically highly heterogeneous conditions. The application of highthroughput automated molecular genetic screening methods such as whole-exome sequencing and wholegenome sequencing has greatly advanced our understanding of underlying mutational lesions. The current presentation will focus on the results of large-scale next-generation sequencing studies of paediatric patients affected by disorders with prominent dystonic manifestations. Cohort composition, sequencing strategies, and molecular findings will be demonstrated. In particular, the talk will specify molecular diagnostic yield in this patient population, considerations regarding the specific testing recommendations, and the consequences for clinical practice. In addition, etiological molecular pathways contributing to the diseases of the patients, especially neurodevelopmental mechanism defects, will be outlined. Finally, some representative newly established gene discoveries emerging from the unbiased sequencing efforts will be presented in more detail.

# Genetics of hyperkinetic movement disorders: converging molecular mechanisms

Niccolò Mencacci, Chicago

The recognition that multiple genes involved in dystonia and other hyperkinetic movement disorders coalesce in shared biological pathways is one of the most important conceptual advances that have been achieved thanks to the dramatic increase in our knowledge of the genetic bases of monogenic movement disorders. The implications of this conceptual leap are multiple. First, the identification of shared mechanistic features of pathogenesis can suggest novel targets for therapeutic intervention. Great examples of this concept are the convergence of several genetic defects on abnormal activation of the EIF2 pathway and abnormal regulation of cAMP metabolism in striatal neurons. which could both represent very promising therapeutic targets for drug development for multiple types of monogenic hyperkinetic movement disorders. Furthermore, the discovery of novel functional relationships among apparently unrelated genes might facilitate the development of classification systems of monogenic hyperkinetic movement disorders based on shared molecular pathways rather than merely on clinical phenotypes. This may serve the purpose of categorizing subjects with clinically different monogenic hyperkinetic movement disorders into biologically meaningful subtypes, considering that future therapeutic approaches may target shared pathophysiological abnormalities rather than just symptoms. This may allow for better clinical trial designs, which in place may enhance drug discovery. The concept of shared pathways as targets for drug discovery is not new in the movement disorder field and is already in place for disorders such as ataxia or PD. Importantly, emerging pathways in the field of hyperkinetic movement disorders include some that are actively studied for other movement disorders, such as lysosomal dysfunction which appears to be critical for both PD, dystonia, and other monogenic hyperkinetic movement disorders.

## La diagnosi genetica dei disordini del movimento pediatrici all'Istituto Besta: 25 anni di storia

Barbara Garavaglia, Milano

Il disturbo del movimento rappresenta la conseguenza di lesioni dovute a percorsi patogenetici estremamente diversi, geneticamente determinati o acquisiti, che possono interessare varie strutture (encefalo, midollo spinale, nervo, muscolo ecc.). Nella pratica clinica, con il termine disordini del movimento si intendono principalmente le sindromi distoniche, siano esse di natura primaria o secondaria. L'interesse verso queste patologie è andato aumentando negli ultimi anni grazie al fondamentale contributo che la ricerca ha fornito nel campo della genetica.

Il primo gene associato a distonia primaria è stato identificato nel 1997 da Ozelius et al (Nat Genet 1997: 17:40-481999) Il gene denominato TOR1A e localizzato sul cromosoma 9q34, codifica per la proteina TorsinA. La mutazione più comune è una delezione di 3 paia di basi (GAG) in forma eterozigote, la frequenza di tale mutazione è variabile a seconda delle etnie. Con l'avvento delle tecnologie di sequenziamento di nuova generazione (NGS) il numero di geni identificati associati a distonia è cresciuto esponenzialmente. Ad oggi sono stati individuati più di 40 geni causativi di distonia isolata o in combinazione ad altri sintomi come mioclono. parkinsonismo, epilessia, disabilità intellettiva, paraparesi spastica. Nel corso della presentazione verrà ripercorso lo sviluppo della diagnosi genetica sui disturbi del movimento all'Istituto Besta dal primo test molecolare avvenuto a fine anni '90.

# GNAO1: pathogenetic mechanisms and drug screening in C. elegans

Simone Martinelli, Roma

Human disease-causing genes often function in evolutionarily conserved pathways, which can be dissected in simple model organisms. Given the simplicity and well-described anatomy of its nervous system, and the similarity with vertebrate neuronal pathways, C. elegans has emerged as a powerful tool for modelling human diseases. Here we generated CRISPR-Cas9-engineered C. elegans strains harbouring pathogenic variants in goa-1, the C. elegans orthologue of GNAO1, which encodes the  $\alpha$ -subunit of an inhibitory GTP/GDP-binding protein regulating ion channel activity and neurotransmitter release. Dominant mutations in this gene underlie a severe neurological condition characterized by hyperkinetic movement disorders, epilepsy, developmental delay, and cognitive decline, with infantile/ childhood onset. The pathogenic mechanisms are largely elusive and to date there are no effective therapies. Homozygous knock-in animals showed hypersensitivity to aldicarb, an inhibitor of acetylcholinesterase, and hyperactive egg-laying behaviour. indicating excessive acetylcholine and serotonin release by different classes of motor neurons. In addition, goa-1 mutants move faster than control animals, with more frequent body bends and a higher reversal rate and display uncoordinated locomotion. A pilot drug screening performed with compounds targeting GPCRs indicated that the hyperactive motor behaviour is mitigated by caffeine, an antagonist of adenosine receptors. This effect is mimicked by istradefylline, a selective FDA-approved A2A receptor antagonist used in the treatment of Parkinson's disease. Competitive assays confirmed that caffeine act via adenosine receptor antagonism. Overall, our findings establish C. elegans as an efficient drugscreening platform for GNAO1-related disorders and highlight the potential role of adenosine receptor antagonists in controlling dyskinesia.

#### Modello animale di COASY

Valeria Tiranti, Milano

La neurodegenerazione associata alla proteina COASY (CoPAN) è una malattia genetica rara trasmessa con modalità autosomica recessiva e assieme alla neurodegenerazione associata alla Pantotenato chinasi (PKAN) è caratterizzata da alterazioni della via di biosintesi del coenzima A (CoA). La malattia, progressivamente invalidante, condivide con la PKAN caratteristiche simili, quali la distonia, i tratti parkinsoniani, il deterioramento cognitivo e l'accumulo di ferro nel cervello. Al fine di chiarire i meccanismi che collegano il metabolismo del CoA, la dis-omeostasi del ferro e la neurodegenerazione, e testare potenziali interventi terapeutici, abbiamo generato modelli murini privi del gene Coasy, utilizzando il sistema Cre-loxP. L'ablazione costitutiva è incompatibile con la vita, mentre il knock-out Coasy neuronale specifico sviluppa un fenotipo molto grave caratterizzato da morte prematura al giorno 15 postnatale, difetti sensomotori e movimenti distonici, alterata omeostasi cerebrale del ferro e disfunzione mitocondriale. I topi non mostrano livelli alterati di CoA nel cervello. Abbiamo recentemente generato un topo Coasy inducibile neuronale specifico (SLICK-Coasy), in cui la rimozione del gene Coasy viene indotta in età adulta. Dopo un mese dall'induzione, i topi mostrano difetti sensomotori, movimenti distonici e durata della vita ridotta. Gli animali ricombinanti non presentano alterazione dei livelli totali di CoA nel cervello, mentre mostrano un'ampia neuro-infiammazione, con attivazione microgliale e iperproliferazione degli astrociti, una maggiore espressione di citochine pro-infiammatorie nel cervello dei topi SLICK-Coasy, e un aumento dei livelli di GFAP plasmatico. Questi dati suggeriscono che la neuroinfiammazione potrebbe svolgere un ruolo nella patogenesi della malattia, aprendo la strada a nuove strategie terapeutiche.

# Alterazioni della plasticità neuronale in modelli animali di distonia

Antonio Pisani, Pavia

La distonia è il terzo tra i più frequenti disordini del movimento ed è caratterizzata da contrazioni involontarie di muscoli opposti, che causano posture anormali e movimenti di torsione. Attualmente non sono disponibili terapie, se non puramente sintomatiche. Ad oggi sono state identificate più di 25 forme genetiche di distonia, e grazie all'identificazione di nuovi geni, è stato possibile generare diversi modelli animali di distonia ereditaria. Tali modelli rappresentano uno strumento prezioso per esaminare i circuiti neurali e la funzione sinaptica, allo scopo di identificare possibili target terapeutici e/o biomarcatori di malattia. Sebbene la maggior parte dei modelli sperimentali non mostrino distonia clinicamente evidente. condividono un comune endofenotipo: una plasticità sinaptica corticostriatale anormale. Le alterazioni di plasticità sinaptica sono state collegate a una varietà di patologie neurologiche. inclusi i disordini del movimento. Nella distonia, dati preclinici ed evidenze cliniche supportano una significativa alterazione della plasticità omeostatica. caratterizzata da una facilitazione del potenziamento sinaptico, insieme alla perdita dei processi inibitori. I nostri studi precedenti, condotti su modelli animali di distonia, hanno dimostrato l'ipotesi che il controllo dopaminergico del livello di acetilcolina possa essere al centro della fisiopatologia della distonia. In linea con questa ipotesi, l'utilizzo di antagonisti muscarinici è in grado di ripristinare una corretta funzione striatale nei modelli animali. Nell'insieme, gli studi su modelli animali supportano l'idea che la distonia possa essere considerata una sinaptopatia e che le alterazioni della funzione sinaptica possono rappresentare un evento chiave nella sua patogenesi.

# Non-progressive ataxic syndromes in paediatric age

Enza Maria Valente, Pavia

Inherited ataxias are among the most common pediatric movement disorders, mainly characterized by gait abnormalities, dysmetria, intention tremor, dysdiadochokinesia, dysarthria, and nystagmus. Other neurological signs and multiorgan involvement may be part of the phenotypic presentation of specific ataxia syndromes. A major distinction in pediatric ataxias needs to be made between progressive disorders, mainly related to an underlying neurodegenerative process. and non-progressive disorders. The latter group, with congenital or pediatric onset, often recognizes a malformative basis (cerebellar hypoplasia or dysplasia) but also includes a growing spectrum of conditions in which the cerebellum appears atrophic as it is seen in progressive ataxias, but without worsening of clinical and imaging features over time (so called "shrunken cerebellum"). Different genetic entities underlie progressive and nonprogressive forms of pediatric ataxia (with the number of associated genes steadily increasing over the years), and reaching an etiological diagnosis is thus essential for a correct management and prognostic assessment. Imaging is a pivotal tool to address the diagnosis but, especially in patients featuring a "shrunken cerebellum", genetic testing becomes essential to discriminate among different conditions. This presentation will review the most relevant syndromes characterized by non-progressive ataxia in paediatric age and will discuss diagnostic challenges and clinical outcome.

# Sindromi ipercinetiche ad esordio precoce

Miryam Carecchio, Padova

Le sindromi ipercinetiche ad esordio precoce includono numerose condizioni, per lo più geneticamente determinate, caratterizzate da disturbi del movimento ipercinetici (distonia, corea, mioclono, o più spesso una combinazione di questi) ad esordio nei primi mesi e anni di vita. Essi spesso sono associati a vari gradi di disabilità intellettiva e, talvolta, a epilessia, costituendo quadri complessi con necessità di plurime terapie farmacologiche.

Dal punto di vista fisiopatologico, esse spesso sottendono un'alterazione del pathway di sintesi e degradazione intracellulare del cAMP con conseguente disregolazione del firing dei medium spiny neurons striatali, talvolta accompagnate da alterazioni neuroradiologioche altamente suggestive (come nei portatori di mutazioni di PDE10A). I principali geni scoperti in questo

I principali geni scoperti in questo ambito negli ultimi 10 anni includono ADCY5, PDE10A, PDE2A, GRP88, GNA01.

Il talk verterà sullo spettro fenotipico in continuo ampliamento delle suddette condizioni genetiche, spesso in passato erroneamente diagnosticate come paralisi cerebrali infantili distonico-discinetiche, la cui storia di malattia, prognosi a lungo termine e risposta a terapie avanzate come la Deep Brain Stimulation (DBS) è ancora in fase di definizione.

### Paroxysmal dyskinesias

Diane Doummar, Parigi

Paroxysmal dyskinesias (PD) are a heterogenous group of movement disorders characterized by recurrent attacks of dystonia, chorea, athetosis, ballism, or a combination of these involuntary movements, without loss of consciousness, occurring in childhood or adolescence. It is important to recognize them (usefulness of familial video) and eliminate different differential diagnosis (especially epileptic seizures which can be associated, tics, episodic ataxia, stereotypies, functional movement disorders); PD can be divided into genetic (familial or sporadic) and acquired types

A clinical classification (1995) based upon triggers, duration of the access, recognized 4 forms: paroxysmal kinesigenic (PKD )which is the most common type, non-kinesigenic (PNKD), exercise-induced dyskinesia (PED), and paroxysmal hypnogenic dyskinesia (PHD). The first genetic mutations were identified in 2004 for PNKD, 2008 for PED (SLC2A1), and 2011 for PKD (PRRT2). Currently due to advent of next generation sequencing methodologies, the number of genes identified has increased (more than 30 genes) with different molecular mechanisms. So, diagnosis of PD could be challenging due to large genotypephenotype overlap and phenotypic variability. Management of PD is based on personal and familial medical history, clinical classification, which is still used. phenomenology, normal or abnormal interictal physical examination, neuroimaging and genetic analysis. Although symptomatic therapy can be initiated based on phenotype (e.g., carbamazepine in PKD), it is important not to miss a treatable condition; we will focus on clinical and have a genetic overview to help clinicians to diagnose and treat patients.

#### Sindrome di Tourette

Federica Zibordi, Milano

La sindrome di Tourette è un disturbo neuro-comportamentale eterogeneo che si manifesta con l'occorrenza di tic motori e fonici spesso associati ad altra sintomatologia quali il disturbo ossessivo compulsivo e il disturbo dell'attenzione con iperattività. La sintomatologia è usualmente fluttuante e nella maggioranza dei casi scompare entro i 18-20 anni, ma non vi sono indici predittivi dell'evoluzione.

Il trattamento richiede un approccio multidisciplinare. È necessario considerare l'impatto dei tic sulla vita quotidiana per identificare se e quale aspetto richieda un trattamento farmacologico. Infatti, il trattamento deve essere individualizzato e la scelta deve essere il risultato di una collaborazione tra il paziente, il caregiver e il curante e mirato al disturbo maggiormente invalidante per il paziente.

La cura deve prevedere un trattamento di tipo psicoeducativo e, se possibile, l'avvio di una terapia comportamentale rivolta ai tic o alle comorbidità. Il trattamento farmacologico è considerato terapia di prima linea se la terapia comportamentale non è applicabile per l'età o la scarsa compliance del paziente o se risulta scarsamente efficace.

Per i pazienti con tic resistenti a trattamenti convenzionali devono essere prese in considerazione opzioni differenti (per esempio l'utilizzo di cannabis o della tossina botulinica). In casi selezionati deve essere considerata anche la possibilità di un intervento di stimolazione cerebrale profonda; nella popolazione adulta sono stati elaborate delle linee guida codificate che prendono in considerazione la gravità della sintomatologia e l'impatto sociale dei tic. Per l'età pediatrica l'iter è più complesso e saranno necessari studi su un numero maggiore di soggetti.

# DBS nel trattamento delle distonie infantili

Giovanna Zorzi, Milano

Le distonie ad esordio pediatrico sono malattie progressive e altamente invalidanti. La stimolazione cerebrale profonda nel nucleo pallido (Gpi-DBS) è una terapia efficace e sicura nelle distonie su base genetica non responsive alla terapia farmacologica. L'efficacia è stata dimostrata con numerosi studi anche controllati, ma la maggior parte dei dati della letteratura riguarda il trattamento di pazienti in età adulta. Gli studi sulla popolazione pediatrica sono limitati a piccole casistiche, spesso disomogenee per eziologia e in genere con follow-up a breve o medio termine. Le distonie isolate (primarie) su base genetica hanno una maggior probabilità di risposta favorevole alla DBS rispetto alle distonie secondarie o degenerative; tuttavia, è noto come l'entità della risposta sia molto variabile tra le differenti forme genetiche. Riportiamo uno studio monocentrico a lungo termine in una popolazione pediatrica di 26 pazienti affetti da diverse forme distonia isolata su base genetica unitamente a una revisione della letteratura con una metanalisi con dati dei singoli pazienti (IPD).

# **DBS** pediatrico: prospettive

Vincenzo Levi, Milano

La stimolazione cerebrale profonda (DBS) è un'opzione chirurgica ormai consolidata e di provata efficacia nel trattamento delle distonie pediatriche. I continui progressi bio-ingegneristici e nell'imaging avanzato stanno rivoluzionando il modo in cui tale terapia viene fornita ai pazienti. Le innovazioni nella progettazione di elettrodi e batterie, nuovi paradigmi di stimolazione, l'imaging sempre più accurato, la stimolazione "smart" su basi adattative, l'integrazione di dispositivi wearable e la possibilità di nuovi target e tipologie di intervento meno invasive miglioreranno nel prossimo futuro l'efficacia e la tollerabilità della DBS. Obiettivo di questa presentazione è fornire una breve panoramica sul corrente sviluppo tecnologico della DBS.

#### Misure di outcome: il sistema DYSPA

Francesca Lunardini, Milano

La selezione e la valutazione del trattamento ideale per bambini con disturbi ipertonici del movimento rappresenta un problema non banale. Una sfida è rappresentata dalla capacità di quantificare la presenza e l'importanza dei problemi motori, specialmente quando ne coesiste più di uno. Questo è il caso, per esempio, dell'ipertonia mista con elementi di spasticità e distonia, la quale caratterizza la grande maggioranza dei casi di bambini con paralisi cerebrale infantile e di bambini con distonie degenerativa.

In questo contesto, il Sistema DYSPA si pone l'obiettivo di realizzare una valutazione quantitativa - che combini misure cinematiche ed elettromiografiche (EMG) - in grado di quantificare la performance neuromotoria durante l'esecuzione di esercizi funzionali e il grado di impedimento motorio attraverso specifici indici di distonia e spasticità. Il sistema è pensato con il duplice scopo di guidare la scelta del trattamento ideale e di valutare l'efficacia del trattamento in bambini con disordini del movimento acquisiti o genetici.

# Terapia del deficit di trasporto di glucosio

Pierangelo Veggiotti, Milano

La sindrome da deficienza del trasportatore di glucosio di tipo 1 (GLUT1DS), definita anche malattia di De Vivo, è un disordine del metabolismo cerebrale causato da un difetto del trasporto di glucosio nel cervello mediato dal trasportatore Glut1. De Vivo descrisse la GLUT1DS per la prima volta come un'encefalopatia epilettica ad esordio precoce, caratterizzata da crisi farmaco resistenti. ritardo dello sviluppo, microcefalia acquisita e disordini complessi del movimento. Inizialmente questo quadro clinico venne definito come "fenotipo classico"; col passare degli anni e l'aumento del numero di studi condotti, il fenotipo si è espanso e sono emersi nuovi tratti.

Attualmente la terapia si basa sull'utilizzo della dieta chetogenica: si presenteranno le nuove prospettive terapeutiche.

# Potentially treatable movement disorders

Serena Galosi, Roma

A growing number of monogenic diseases causing paediatric and/or juvenile-onset movement disorders, mostly of neurometabolic origin, offer the opportunity for disease-modifying treatments targeting the underlying pathway.

The implementation of enlarged neonatal screening programs has enabled neonatal recognition and has rewritten the phenotypic spectrum and the outcome of a group of well-known metabolic disorders presenting with a prominent movement disorder (e.g., organic acidurias, and aminoacidopathies).

In other cases, the diagnosis relies on clinical pattern recognition and specific biochemical studies able to identify the defect earlier than genetic studies, thus anticipating the initiation of appropriate treatments (e.g., primary, and secondary neurotransmitter disorders, GLUT1 deficiency, Wilson Disease, Manganese transport disorders, vitamins and cofactors deficiencies. some mitochondrial disorders). New advanced etiological therapies are available for a subgroup of previously untreatable neurometabolic movement disorders that should be excluded early in the diagnostic work-up (e.g., CLN2, AADC deficiency, metachromatic leukodystrophy, adrenoleukodystrophy, Niemann Pick Type C).

A few non-metabolic highly treatable disorders, usually belonging to the heterogenous group of paroxysmal movement disorders, have been reported over time and can present with their prototypical features or expanded, and therefore not so recognizable, clinical phenotypes.

In absence of typical clinical pattern recognition and biomarkers, NGS techniques have enhanced our potential to diagnose and treat several movement disorders

To improve outcomes and prevent serious and irreversible neurological impairment, the diagnostic work-up of movement disorders in children should be based on the recognition of specific clinical patterns and biomarkers pointing to highly treatable diseases.

#### Informazioni per i partecipanti

#### Sede

Aula Magna Fondazione Ghislieri Piazza Ghislieri 4. Pavia

# Iscrizione e attestato di partecipazione

Ricordiamo che l'iscrizione comprende:

- la partecipazione alle sessioni del Corso
- il pranzo del 25 novembre e i coffee break
- il materiale didattico
- l'attestato di partecipazione e la ricevuta di pagamento reperibili in formato elettronico all'interno del proprio account sul sito www. fondazione-mariani.org

In caso di annullamento del Corso, per cause di forza maggiore, non è previsto il rimborso della quota di iscrizione né di altre eventuali spese sostenute dai partecipanti (spese di viaggio, alloggio, etc.).

### Modifiche al programma

La Fondazione Mariani si riserva il diritto di modificare il programma per esigenze scientifiche o organizzative.

# ECM - EDUCAZIONE CONTINUA IN MEDICINA

Il Corso è accreditato per le seguenti figure professionali: Medici, Psicologi, Terapisti occupazionali, Terapisti della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Fisioterapisti, Tecnici di Neurofisiopatologia, Biologi, Educatori professionali, Infermieri, Infermieri pediatrici e Logopedisti.

### Il numero di crediti previsto è 9,8.

Si ricorda che per poter ricevere i crediti è obbligatorio che sia certificata la presenza di partecipazione al 90% delle sessioni e venga compilato il Questionario di verifica apprendimento con esito superiore al 75%.

#### **Obiettivo formativo**

Documentazione clinica, percorsi clinico-assistenziali/diagnostici/riabilitativi, profili di assistenza-profili di cura.

### Reclutamento

In caso di reclutamento da parte di un'Azienda farmaceutica il partecipante lo avrà segnalato in fase di iscrizione. Si ricorda, infatti, che, ai sensi della Determina del 18.01.2011 "Reclutamento dei partecipanti", l'Azienda che invita professionisti sanitari a frequentare un determinato evento formativo, con spese a carico dell'azienda stessa, deve fornire alla Fondazione Mariani l'elenco con i nomi dei partecipanti invitati all'evento formativo.

#### CERTIFICAZIONE DELLA PRESENZA

Per rilevare le presenze, la Fondazione Mariani Le chiederà due firme durante le due mezze giornate del 24 e del 26 novembre: una all'entrata e una all'uscita. Mentre per la giornata intera del 25 novembre dovrà effettuare 4 firme: una alla mattina, una prima del pranzo, una dopo il pranzo e una all'uscita.

### QUESTIONARIO DI VERIFICA APPRENDIMENTO

Il Questionario di verifica dell'apprendimento per questo Corso sarà somministrato in modalità online con la limitazione, stabilita dalla Commissione Nazionale per la Formazione Continua (riunione del 21/01/2015), che lo stesso debba svolgersi entro tre giorni dalla conclusione dell'evento (27, 28, 29 novembre 2022). Ai partecipanti verrà consentito un solo tentativo. Il Questionario sarà disponibile nel menu del corso sulla piattaforma e-learning FM (elearning.fondazione-mariani.org) accedendo con le credenziali del tuo account.



