

# Consenso sulle linee guida per la gestione clinica della neurodegenerazione associata alla proteina beta-propeller (BPAN)

JENNY L WILSON<sup>1</sup> | ALLISON GREGORY<sup>2</sup> | MANJU A KURIAN<sup>3</sup> | ITTAI BUSHLIN<sup>1</sup> | FANNY MOCHEL<sup>4</sup> | LISA EMRICK<sup>5</sup> | LAURA ADANG<sup>6</sup> | BPAN GUIDELINE CONTRIBUTING AUTHOR GROUP\* | PENELOPE HOGARTH<sup>7</sup> | SUSAN J HAYFLICK<sup>8</sup>

**1** Division of Pediatric Neurology, Oregon Health & Science University, Portland, OR; **2** Department of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA. **3** Molecular Neurosciences, Developmental Neurosciences Programme, UCL Institute of Child Health, London, UK. **4** Department of Genetics, Reference Center for Neurometabolic Diseases, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, University Hospital La Pitié-Salpêtrière, Paris, France. **5** Division of Neurology and Developmental Neuroscience, Department of Pediatrics, Department of Human and Molecular Genetics, Baylor College of Medicine, Houston, TX; **6** Division of Neurology, Children’s Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; **7** Departments of Molecular and Medical Genetics and Neurology, Oregon Health & Science University, Portland, OR; **8** Departments of Molecular and Medical Genetics, Pediatrics, and Neurology, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA.

Correspondence to Susan J Hayflick at Department of Molecular and Medical Genetics, Oregon Health & Science University, 3222 SW Research Drive, L103 Portland, OR, USA. E-mail: hayflick@ohsu.edu

\*Members of the BPAN Guideline Contributing Author Group are listed in the Acknowledgements

---

Questa review fornisce raccomandazioni per la valutazione e la gestione degli individui con neurodegenerazione associata alla proteina beta-propeller (BPAN). BPAN è una delle tante malattie neurodegenerative con accumulo di ferro cerebrale, come la neurodegenerazione associata alla pantotenato chinasi, la neurodegenerazione associata a PLA2G6, la neurodegenerazione associata alle proteine della membrana mitocondriale, la neurodegenerazione associata all'idrossilasi degli acidi grassi e la neurodegenerazione associata alle proteine COASY. BPAN si presenta in genere con ritardo globale dello sviluppo ed epilessia nell'infanzia, seguiti dall'insorgenza di distonia e parkinsonismo nella metà dell'adolescenza o nell'età adulta. BPAN è una malattia dominante legata al cromosoma X e causata da mutazioni patogene nel gene *WDR45* che risultano in un ampio fenotipo clinico e ampio spettro di imaging. Questa review, basata su una valutazione della letteratura e sull'opinione degli esperti, illustra il fenotipo clinico e la progressione della malattia, i risultati dell'imaging, le caratteristiche dell'epilessia e la genetica, e propone un approccio alla valutazione iniziale e alla gestione delle manifestazioni della malattia nel corso della vita negli individui con BPAN.

## PUBBLICAZIONE DEI DATI

Accettato per la pubblicazione il 31 Maggio 2021. Pubblicato online il 4 Agosto 2021.

## ABBREVIAZIONI

BPAN: neurodegenerazione associata alla proteina Beta-propeller.  
NBIA: Neurodegenerazione con accumulo di ferro a livello cerebrale.

---

### Cosa aggiunge questo documento

- Il complesso profilo dell'epilessia della neurodegenerazione associata alla proteina beta-propeller (BPAN) spesso si risolve nell'adolescenza.
  - Il trattamento di un individuo con BPAN è di supporto, con attenzione a disturbi del sonno, epilessia complessa e problemi comportamentali.
  - Gli individui con BPAN hanno esigenze mutevoli nel corso della loro vita che richiedono cure multidisciplinari.
- 

La neurodegenerazione associata alla proteina beta-propeller (BPAN, OMIM n. 300894) è una neurodegenerazione X-linked dominante con accumulo di ferro nel cervello (NBIA). Le mutazioni nel gene *WDR45* sono state identificate in un gruppo di adulti con accumulo di ferro nel cervello e caratteristiche cliniche simili.<sup>1</sup> BPAN è il disturbo NBIA più comune, con una prevalenza stimata di 2-3 individui per milione (Tabella 1). BPAN è stato inizialmente caratterizzato sulla base di un ritardo dello sviluppo globale ed epilessia nell'infanzia, seguiti dal manifestarsi di distonia, parkinsonismo e demenza in età tardo-giovanile/adulta. Considerato il numero crescente di individui identificati con BPAN e a fronte del riconoscimento di un fenotipo clinico più ampio, lo scopo di questa revisione è fornire raccomandazioni sulle migliori pratiche di cura delle persone con BPAN.

## METODO

Questa review è il risultato di una valutazione della letteratura e del consenso di medici con esperienza nel trattamento di individui con BPAN. PubMed è stato interrogato da luglio ad agosto 2019 utilizzando i termini di

ricerca esatti 'BPAN', 'neurodegenerazione associata a proteine beta-propeller', 'SENDA' e 'WDR45'. Sono state estratte le informazioni sulla gestione clinica da casi clinici pubblicati. Il primo autore (JLW) ha esaminato e compilato tutti gli articoli recuperati da questa ricerca mentre il secondo autore ha anche esaminato gli articoli relativi all'epilessia (IB). Sono stati inclusi una serie di casistiche in lingua inglese, casi clinici e review. Sono stati ottenuti e revisionati i testi integrali degli articoli. I riferimenti degli articoli sono stati esaminati per determinare se dovessero essere inclusi articoli aggiuntivi non apparsi nella ricerca originale di PubMed. I dati rilevanti per la presentazione clinica e la gestione sono stati estratti da ogni articolo e raccolti in un foglio di calcolo (es. reperti di imaging, caratteristiche endocrinologiche, ecc.). I risultati relativi a ciascuna caratteristica clinica, oltre all'esperienza degli autori, hanno supportato le descrizioni e il consenso del gruppo nella formulazione delle raccomandazioni. Il parere degli esperti è stato ricercato con un approccio simile a quello utilizzato nello sviluppo delle linee guida per la gestione clinica della neurodegenerazione associata alla pantotenato chinasi.<sup>2</sup> In particolare, una bozza è stata distribuita agli esperti clinici in BPAN per la revisione e successiva rielaborazione. La bozza rivista è stata quindi condivisa con le famiglie colpite da BPAN per la revisione.

## DIAGNOSI E VALUTAZIONE INIZIALE E CURA

### Come si presentano le caratteristiche durante l'infanzia

BPAN è più comune nelle femmine e in genere si presenta con un ritardo dello sviluppo globale che impatta in particolare il linguaggio espressivo, andatura anormale, epilessia, disturbi del sonno e caratteristiche autistiche, comprese le stereotipie delle mani e comportamenti ripetitivi. Durante la prima infanzia può essere presente una faccia arrotondata con lineamenti grossolani, lieve telecantho<sup>(ndt1)</sup> e diastema<sup>(ndt2)</sup>. Sono comuni il bruxismo e l'iperpernea<sup>(ndt3)</sup>, come nella sindrome di Pitt-Hopkins e nella sindrome di Rett. Dato che le caratteristiche cliniche non sono specifiche e l'imaging potrebbe non mostrare i segni classici in giovane età, la diagnosi viene spesso realizzata quando un'indagine genetica o un sequenziamento dell'esoma rivela una mutazione nel gene *WDR45*.

### Come si presentano le caratteristiche in età adulta

BPAN dovrebbe essere preso in considerazione negli adulti con disabilità intellettiva che sviluppano parkinsonismo, distonia, e demenza. Gli adulti con BPAN hanno tipicamente una disabilità intellettiva da moderata a grave e manifestano una neurodegenerazione all'inizio dell'età adulta o nella prima metà, caratterizzata da distonia, parkinsonismo e demenza, spesso con cambiamenti comportamentali. Il deterioramento spesso richiede l'imaging che mostra un modello caratteristico di deposizione di ferro indicativo di NBIA.

### Spettro fenotipico di BPAN

Lo spettro fenotipico BPAN è ampio, almeno in parte a causa di complessi meccanismi genetici. I bambini possono presentarsi con un'encefalopatia epilettica ad esordio infantile e grave disabilità dello sviluppo, o con un fenotipo simile a sindrome di Rett o di Angelman, comprese la linea mediana o le stereotipie delle mani che sventolano. Tuttavia, sono state osservate femmine con disabilità intellettiva lieve e una funzione motoria tipica.<sup>3-5</sup> Un individuo con una mutazione patogena di *WDR45* può anche essere asintomatico.<sup>6</sup> È stato descritto<sup>7-10</sup> un certo numero di maschi con BPAN e il fenotipo è ampio per i maschi e femmine allo stesso modo.

### Diagnostica per immagini

La risonanza magnetica cerebrale (MRI), comprese le sequenze sensibili al ferro, mostra un'evoluzione dei cambiamenti che sono specifici per BPAN (Fig. 1). L'evidenza di aumento del ferro non coincide necessariamente con (né è predittivo di) deterioramento clinico. I primi risultati di imaging includono lieve perdita di volume della sostanza bianca, ritardo della mielinizzazione e un sottile corpo calloso. Tuttavia, una normale risonanza magnetica cerebrale non fa escludere la diagnosi di BPAN in un bambino piccolo. Un segnale ipointenso nel globus pallidus e nella substantia nigra nelle sequenze sensibili al ferro di solito compaiono dopo 2-4 anni di età, seguito da cambiamenti simili sulle sequenze T2. Un adolescente o un adulto sintomatico possono avere una perdita di volume generalizzata e un 'alone' di iperintensità T1 intorno a fascia ipointensa nei peduncoli cerebrali, che è patognomonico di BPAN. È stato osservato un segnale T2 transitorio

iperintenso nei nuclei cerebellari profondi; questa è una caratteristica che non si vede in altre malattie NBIA.<sup>11,12</sup>

Tabella 1: Incidenza stimata, modello di ereditarietà e caratteristiche cliniche dei disturbi NBIA			
Disturbo	Stima prevalenza per milione	Ereditarietà	Caratteristiche cliniche
BPAN	2-3	X-linked dominante	Ritardo dello sviluppo globale, epilessia, distonia, parkinsonismo nell'età adulta
PKAN	2	Autosomico recessivo	Classico: distonia grave, progressiva, degenerazione retinica Atipico: disturbi del linguaggio, distonia, sintomi psichiatrici
PLAN	1	Autosomico recessivo	INAD autosomico recessivo: regressione psicomotoria, atassia, distonia, spasticità, atrofia ottica aNAD: ritardo del linguaggio, regressione dello sviluppo, distonia, spasticità, atrofia ottica PLA2G6: Distonia-parkinsonismo correlato a PLA2G6: parkinsonismo, distonia, declino cognitivo, cambiamenti psichiatrici
MPAN	1	Autosomico recessivo	Andatura alterata, spasticità, debolezza, distonia, alterazioni psichiatriche, atrofia ottica, parkinsonismo
FAHN	<1	Autosomico recessivo	Spasticità, disartria, atrofia ottica, deficit cognitivo
CoPAN	<1	Autosomico recessivo	Spasticità, distonia oromandibolare, disartria, neuropatia, parkinsonismo

NBIA, neurodegenerazione con accumulo di ferro nel cervello; BPAN, neurodegenerazione associata a proteine beta-propeller; PKAN, neurodegenerazione associata alla pantotenato chinasi; PLAN, neurodegenerazione associata a PLA2G6; INAD, distrofia neuroassonale infantile; aNAD, atipica distrofia neuroassonale; MPAN, neurodegenerazione associata a proteine della membrana mitocondriale; FAHN, neurodegenerazione associata all'idrossilasi degli acidi grassi; CoPAN, neurodegenerazione associata alle proteine COASY.

### Test genetici

Quando si sospetta BPAN, si raccomanda il test genetico per confermare la diagnosi. Il sequenziamento e il test di eliminazione/duplicazione del gene *WDR45* possono essere eseguiti come singolo test genetico o come parte di una batteria di test genetici. Sono stati rari i casi associati a microdelezioni che comprendono *WDR45*. Si raccomanda il test genitoriale per determinare se la variante patogena è de novo o ereditaria.




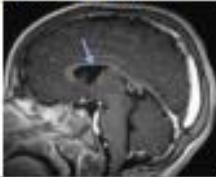
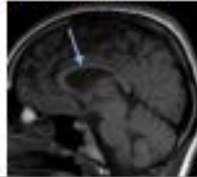
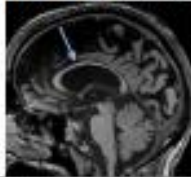
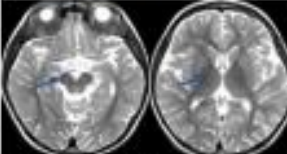
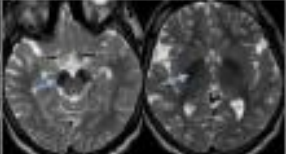
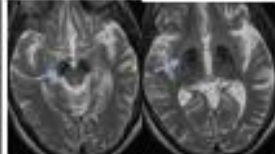
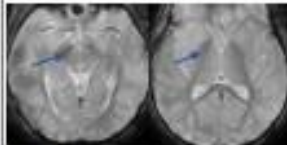
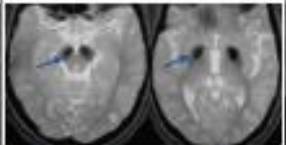
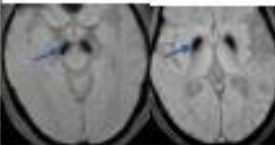
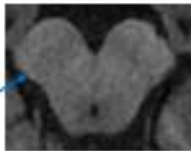

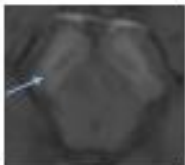
### Mosaicismo somatico e inattivazione dell'X

Lo spettro fenotipico in BPAN è influenzato dal mosaicismo somatico e, nelle femmine, dall'inattivazione dell'X.<sup>1</sup> Il mosaicismo somatico descrive la presenza di due gruppi di cellule in un individuo, uno con una mutazione in *WDR45* e uno senza. Il test del singolo gene e del gruppo di geni può rilevare il mosaicismo. Nel BPAN si verifica anche il mosaicismo gonadico.<sup>7</sup> Il genotipo da solo non è un forte predittore del fenotipo, che è anche influenzato da: (1) la tempistica di sviluppo e la distribuzione tissutale della mutazione somatica, (2) la presenza di un secondo cromosoma X e (3) il pattern di inattivazione dell'X. Tipicamente, un cromosoma X è "spento" casualmente in ciascuna cellula. Nel BPAN, lo schema di inattivazione di X potrebbe essere non-casuale influenzando così il fenotipo.<sup>1,13,14</sup> Si potrebbe supporre che le femmine che deviano dalla norma perchè sono asintomatiche o hanno fenotipi lievi hanno un'inattivazione X favorevole o un mosaicismo somatico. I maschi con mosaicismo somatico tendono ad avere un fenotipo che va dal lieve al classico BPAN, mentre in quelli senza il mosaicismo tende ad essere più severo del classico caso femminile.<sup>7,9</sup>

### Consulenza genetica, rischio di recidiva e mosaicismo nella popolazione di genitori normali

BPAN è ereditato in modo dominante sul cromosoma X. Ci sono più femmine colpite rispetto ai maschi, forse a causa della perdita precoce del feto maschile. La maggior parte dei casi è de novo e simplex, nel senso che è l'unico individuo colpito in famiglia. Tuttavia, è raccomandato il test ai genitori dal momento che sono state segnalate delle recidive. Se nessuno dei genitori ha la mutazione, allora la ricorrenza è leggermente maggiore del rischio di popolazione ma comunque inferiore all'1% a causa di possibile mosaicismo gonadico.<sup>7</sup> Quando un genitore ha la stessa variante *WDR45* e evidenza di mosaicismo, allora la probabilità di ricorrenza potrebbe aumentare fino al 50%.

La maggior parte delle persone con BPAN non si riproduce. Tuttavia, le femmine lievemente affette dovrebbero ricevere una consulenza genetica una volta che si avvicinano all'età fertile. La possibilità di trasmettere una mutazione patogena *WDR45* è pari al 50%. Dal momento che i loro fenotipi insolitamente lievi sono attribuiti al mosaicismo e/o all'inattivazione distorta del cromosoma X, è più probabile che i loro figli sviluppino un fenotipo BPAN classico. Infine, molte famiglie temono che un fratello con sviluppo tipico potrebbe avere un figlio con BPAN. I co-gemelli monozigoti potrebbero avere un mosaicismo di basso livello per una variante patogena *WDR45* che si è verificato prima della scissione dello zigote e potrebbero avere un aumentato rischio di ricorrenza.<sup>6</sup> Allo stesso modo, se una figlia femmina eredita una mutazione da un genitore con mosaicismo gonadico e sembra avere una favorevole inattivazione X, l'aumento del rischio di recidiva sarebbe difficile da identificare. Sebbene rari, questi scenari si sono verificati e richiedono discussione, consulenza genetica e possibilmente test genetici.

MRI feature	Age		
	Childhood	Adolescence	Adulthood
(a) White matter	Delayed myelination	Normal myelination	Normal myelination
(b) Cerebral and cerebellar volume T2	Mild volume loss or normal 	Mild to moderate volume loss 	Severe volume loss 
(c) Corpus callosum T1	Normal or thinned 	Normal or thinned 	Normal or thinned 
(d) Substantia nigra and globus pallidus T2	Normal or mild hypointensity 	Hypointensity 	Hypointensity 
(e) Substantia nigra and globus pallidus T2*/GRE/SWI	Normal or mild hypointensity 	Hypointensity 	Hypointensity 
(f) Substantia nigra T1 halo'	Absent or T1 hyperintensity without dark central band 	T1 hyperintensity with or without subtle central dark band 	More prominent 'halo' 

**Figura 1:** Progressione delle caratteristiche comuni dell'imaging osservate nella neurodegenerazione associata alla proteina beta-propeller (BPAN): (a) evoluzione ritardata dell'imaging in BPAN (la mielinizzazione può essere presente nell'infanzia); (b) perdita di volume generalizzata che compare nell'infanzia o nell'adolescenza e progredisce nell'età adulta; (c) assottigliamento del corpo calloso; (d,e) segnale ipointenso che compare nell'infanzia o nell'adolescenza nel globo pallido e nella substantia nigra su sequenze sensibili al ferro, che aumentano di ipointensità con l'età; (f) 'alone' del segnale iperintenso T1 attorno a una banda di segnale ipointensa nei peduncoli del cervello che diventano evidenti nell'adolescenza e più prominenti nell'età adulta. GRE, gradiente di eco; SWI, imaging ponderato per la suscettibilità.

### Progressione della malattia in BPAN

Gli individui con BPAN tipico hanno crisi epilettiche durante l'infanzia, che tendono a risolversi nella tarda infanzia o nell'adolescenza. Sebbene in ritardo, continuano a incrementare le competenze durante l'infanzia, con la maggior parte delle persone che camminano e sono in grado di dire una sola parola entro i 3 anni di età.<sup>15</sup> Nella tarda infanzia, i problemi comportamentali e i disturbi del sonno possono essere significativi, sebbene in genere le crisi epilettiche si risolvano e ci sia un periodo di stabilità. Successivamente, dalla tarda infanzia a metà dell'età adulta, la maggior parte delle persone sperimenta parkinsonismo disabilitante, distonia

e demenza (Tabella 2). La tempistica del deterioramento neurologico varia e l'intervallo di età non è stato ancora del tutto compreso. In una review di 64 casi, l'età media di deterioramento era 27 anni 2 mesi (range 13–39 anni);<sup>16</sup> tuttavia, un bias di accertamento per un disturbo descritto solo di recente potrebbe aver spostato la media ad un'età successiva. Non ci sono predittori confermati di deterioramento neurologico né è certo che tutti gli individui con BPAN sperimentino una regressione. Uno studio prospettico della storia naturale di BPAN attualmente in corso potrà chiarire i predittori di regressione (<https://nbiacure.org/our-research/in-the-clinic/panready/>).

Tabella 2: Progressione clinica di individui con neurodegenerazione associata alla proteina beta-propeller<sup>a</sup>

Caratteristica clinica	Età		
	Infanzia	Adolescenza	Età adulta
Crisi epilettiche	Da lievi a intrattabili, spesso multiformi, possono verificarsi con la febbre	Diminuzione delle crisi epilettiche	Crisi epilettiche non comuni
Linguaggio/cognitivo	Ritardo dell'espressivo>ricettivo; potrebbe avere regressione del linguaggio con insorgenza di crisi epilettiche o autismo	Linguaggio parlato minimo, può usare segni o accrescitivi comunicazione	Demenza con perdita di capacità di comunicazione
Motorio	Ritardo motorio grossolano, la maggior parte alla fine cammina, andatura atassica, curva o accovacciata, stereotipie della mano	Funzione statica	Sviluppo di distonia, parkinsonismo, perdita di deambulazione
Comportamento	Caratteristiche autistiche, sfide comportamentali		
Endocrinologia	Adrenarca Precoce		
Altro	Disordini del sonno	Disordini del sonno	Disordini del sonno, incontinenza

<sup>a</sup>Si noti che lo spettro della malattia è ampio e la progressione variabile

## VALUTAZIONE, GESTIONE E SORVEGLIANZA

La cura dell'individuo con BPAN richiede una guida preventiva per la persona affetta e la sua famiglia e un focus sulla gestione delle caratteristiche che influiscono maggiormente sulla qualità vita: crisi epilettiche, problemi comportamentali, deficit di comunicazione, disturbi del sonno e regressione neurologica. Data la limitata letteratura pubblicata, la maggior parte delle raccomandazioni si basa sul consenso di medici con esperienza nella cura di persone con BPAN.

### Obiettivi terapeutici

La funzione specifica del gene *WDR45* sembra essere nella formazione dell'autofagosoma. Le mutazioni in *WDR45* risultano in alterata autofagia, che sta alla base delle anomalie patologiche rilevate in BPAN.<sup>17</sup> Il metabolismo del ferro ha luogo nei fibroblasti di pazienti con BPAN, suggerendo un meccanismo per l'accumulo di ferro nel cervello.<sup>18</sup> Come per altri disturbi NBIA, l'accumulo di ferro è probabilmente un fenomeno secondario in BPAN, e ciò solleva dubbi sul fatto che la rimozione del ferro debba essere un obiettivo terapeutico. Sono stati pubblicati modelli di BPAN su ratti<sup>19</sup> e questi possono servire come dati critici per la fattibilità di studi con terapie razionali per la malattia.

### Agenti chelanti del ferro

Con la caratteristica comune dell'accumulo di ferro, c'è stato interesse per la chelazione del ferro come approccio terapeutico nei disturbi NBIA. In uno studio randomizzato controllato di deferiprone negli individui con neurodegenerazione associata alla pantotenato chinasi, non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra il placebo e i gruppi di trattamento per quanto riguarda cambiamenti nella misurazione della distonia dopo 18 mesi.<sup>20</sup> I due adulti con BPAN trattati con deferiprone non hanno ottenuto beneficio; uno aveva un parkinsonismo in peggioramento che è migliorato con l'interruzione del trattamento e l'altro non ha mostrato alcun miglioramento dei sintomi clinici, sebbene tollerassero entrambi solo una dose bassa.<sup>5,21</sup> Questi dati non supportano l'uso di agenti chelanti del ferro in BPAN al di fuori di un contesto di sperimentazione clinica.

### Valutazione raccomandata e cura al momento della diagnosi

#### Neurologia e sviluppo

I neurologi svolgono un ruolo importante nell'infanzia, gestendo l'epilessia che può essere refrattaria, e ancora nell'età adulta, quando può essere necessaria la competenza sui disturbi del movimento per il trattamento del

parkinsonismo complesso e progressivo. I bambini con BPAN dovrebbero avere iniziale valutazione dello sviluppo per valutare e guidare gli interventi.

### **Oftalmologia**

Poiché le problematiche oculari trattabili sono comuni in BPAN, si consiglia l'esame dell'occhio.

### **Risonanza magnetica cerebrale**

Una risonanza magnetica cerebrale può aiutare a consolidare una diagnosi genetica incerta; tuttavia, una volta stabilita la diagnosi, ripetere l'imaging non è raccomandato se solo per documentare i cambiamenti MRI associati a BPAN.

### **Test di laboratorio**

Sebbene ci siano state segnalazioni di anomalie in alcuni test di laboratorio in soggetti con BPAN (aspartato aminotransferasi, creatinichinasi, lattato deidrogenasi, enolasi neurone-specifica),<sup>8,9</sup> queste anomalie sono di significato incerto. Non consigliamo di eseguire regolarmente questi test senza indicazione clinica.

### **Genetica medica e consulenza genetica**

A causa della complessa genetica del disturbo, si raccomanda la valutazione della genetica e la consulenza genetica. La rivalutazione annuale aiuta a tenere le famiglie informate sui progressi genetici.

### **Terapia riabilitativa**

I bambini con BPAN possono beneficiare di un intervento precoce di terapia fisica, occupazionale e logopedica per massimizzare il potenziale di sviluppo.

### **Supporto familiare**

La condivisione delle risorse da parte delle organizzazioni di supporto con le famiglie può fornire il tanto necessario sostegno dopo la diagnosi.

## **Interventi basati sui sintomi**

### **Crisi epilettiche**

Le crisi epilettiche si verificano in circa due terzi dei bambini con BPAN.<sup>22</sup> Analogamente alla sindrome di Rett, gli individui con BPAN possono avere una epilessia complessa refrattaria al trattamento, e assenze al risveglio dal sonno che alla fine si rivelano crisi epilettiche. Sebbene non esista un approccio specifico per BPAN, il neurologo deve essere attento e assicurare che, nonostante la loro complessità, le crisi epilettiche di solito cessano nell'adolescenza, momento in cui i farmaci antiepilettici dovrebbero essere ridotti.

*Spasmi infantili/epilettici.* I bambini con BPAN possono avere un inizio precoce di spasmi (3 mesi<sup>10,23</sup>) o tardivo (3 anni<sup>24</sup>).<sup>9,10,12,23,24</sup> I bambini con BPAN dovrebbero essere sottoposti a una valutazione standard e a trattamento degli spasmi infantili/epilettici.<sup>22</sup>

*Episodi al risveglio.* Nella nostra esperienza, i bambini con BPAN potrebbero avere eventi stereotipati al risveglio che possono essere di natura epilettica. Il monitoraggio elettroencefalografico (EEG) può essere utile, anche se un EEG di superficie negativo non fa escludere la possibilità di crisi.

*Inizio di un farmaco anticonvulsivante.* Un farmaco antiepilettico dovrebbe essere preso in considerazione nei bambini con convulsioni spontanee e recidivanti. Nessun singolo farmaco anticonvulsivante si è dimostrato essere più efficace in BPAN. Il cannabidiolo potrebbe essere utilizzato come da indicazione nel foglietto illustrativo se i bambini soddisfano i criteri per la sindrome di Lennox-Gastaut, sebbene non ci siano dati specifici relativi a BPAN per il cannabidiolo. La dieta chetogenica o lo stimolatore del nervo vago possono essere considerati nei bambini refrattari ai farmaci.

*EEG.* Un'attività veloce (beta) diffusa e continua può essere una caratteristica precoce e non specifica dell'EEG in BPAN.<sup>25</sup> I bambini con BPAN possono avere una varietà di altre anomalie dell'EEG, compreso il rallentamento diffuso, le scariche di onde di picco generalizzate o di onde di picco e picchi focali o multifocali.

L'ipsaritmia<sup>(ndt4)</sup> è comunemente osservata nei bambini con spasmi epilettici. Si raccomanda un EEG dopo un primo attacco e successivamente se ci si aspetta che questo influisca sulla gestione.

*Sospensione dei farmaci antiepilettici.* Molti bambini con BPAN superano i loro attacchi nell'adolescenza. Ai bambini con BPAN che dimostrano 2 anni senza crisi epilettiche dovrebbe essere offerto un periodo di prova senza farmaci antiepilettici.

### **Parola, linguaggio e comunicazione**

La maggior parte degli individui con BPAN sviluppa la pronuncia solo di alcune parole. Le difficoltà di comunicazione possono aggravare i problemi comportamentali quando i bambini crescono. Gli operatori dovrebbero stabilire aspettative realistiche per la lingua parlata, fornendo raccomandazioni per una valutazione precoce da parte di un logopedista con esperienza nella comunicazione aumentativa e alternativa. I bambini con disturbo dello spettro autistico dovrebbero ricevere un modello di trattamento completo, che può includere l'analisi del comportamento applicato e dello sviluppo di approcci per supportare la comunicazione. Tutti i bambini con BPAN dovrebbero avere una valutazione audiologica formale.

### **Capacità motorie**

La maggior parte dei bambini con BPAN raggiunge la deambulazione indipendente, sebbene possa verificarsi significativamente più tardi rispetto allo sviluppo normale.<sup>15</sup> Nell'infanzia è raccomandata la fisioterapia per supportare lo sviluppo motorio. Noi incoraggiamo terapisti e famiglie a fissare obiettivi realistici a breve termine e rivalutarli periodicamente. L'inclusione della fisioterapia è consigliata anche nell'adolescenza per mantenere le capacità.

### **Comportamento e cure psichiatriche**

I problemi comportamentali possono essere fonte di difficoltà significative negli individui con BPAN. Sugeriamo di stabilire una presa in carico con uno psicologo o psichiatra esperto in gestione dei problemi comportamentali in soggetti con disabilità intellettiva. Può essere utile un programma di gestione comportamentale come l'analisi comportamentale applicata.

### **Sonno**

I disturbi del sonno hanno un impatto importante sulla qualità della vita degli individui con BPAN e delle loro famiglie. I medici dovrebbero informarsi sul contesto dei disturbi del sonno, che può essere multifattoriale (es. disregolazione del ciclo del sonno, disturbi respiratori nel sonno, convulsioni, reflusso, spasticità). Le sospette eziologie guideranno le indagini diagnostiche e gli interventi. Sebbene i dati siano carenti, gli operatori dovrebbero adattare il loro approccio utilizzando i seguenti suggerimenti.<sup>26</sup>

*Diagnostica.* Si suggerisce la seguente diagnostica: studio del sonno per valutare disturbi respiratori; EEG se si sospetta che siano le convulsioni a disturbare; ferritina sierica in individui con sonno agitato.

*Trattamento.* Il trattamento non farmacologico può comprendere una routine della buonanotte, sonnellini limitati, rumore bianco, una coperta ponderata<sup>(ndt5)</sup> e il metodo del "Graduated extinction". L'ambiente del sonno dovrebbe essere valutato anche per la sicurezza. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, i dati sono limitati e non ci sono farmaci approvati dalla Food and Drug Administration statunitense o dall'Agenzia Europea del Farmaco per il trattamento dell'insonnia nei bambini. I farmaci di prima linea includono la melatonina. I farmaci di seconda linea includono gli alfa-agonisti (clonidina). I farmaci di terza linea includono gli antistaminici (idrossizina, difenidramina; possono abbassare la soglia delle convulsioni), antidepressivi (trazodone, mirtazapina), benzodiazepine, gabapentin, zolpidem e antipsicotici atipici (risperidone; può aggravare il parkinsonismo).

### **Adrenarca precoce**

È stato notato che alcuni bambini con BPAN hanno adrenarca precoce di età compresa tra 1 e 2 anni.<sup>4,12</sup> In un individuo è stata osservata pubertà precoce con menarca all'età di 6 anni. Se un bambino piccolo sviluppa peli pubici, peli ascellari, acne o odore corporeo di tipo adulto senza sviluppo del seno, menarca, o ingrossamento testicolare/pene, non sono in genere indicate ulteriori valutazioni o interventi. In rari casi di pubertà precoce, si raccomanda un'ulteriore valutazione.

## **Visione**

Gli individui con BPAN hanno spesso anomalie oftalmologiche, come strabismo, ambliopia, astigmatismo, e miopia, sebbene siano stati riportati numerosi altri risultati.<sup>8-10,13,16,21,22,27</sup> E' raccomandata una regolare valutazione oculistica. Gli individui con disabilità visiva dovrebbero fare una valutazione precoce con uno specialista dell'ipovisione.

## **Alimentazione, dieta e integratori**

In BPAN, non ci sono prove di beneficio clinico derivante da alcuna specifica modifica della dieta o da integratori alimentari. Sconsigliamo una dieta a basso contenuto di ferro poiché porta a carenza sistemica di ferro senza influire sui livelli di ferro cerebrale o sul decorso della malattia. C'è stato interesse per il cannabidiolo per il trattamento dei disturbi dell'umore, autismo, insonnia e problemi comportamentali, con dati molto limitati. I professionisti dovrebbero informarsi sull'uso di questi prodotti e collaborare con i pazienti e le famiglie nelle loro decisioni in merito all'uso di questi prodotti.

Alcuni bambini si presentano con iperfagia<sup>(ndt6)</sup> che richiede gestione comportamentale, ma l'aumentato indice di massa corporea nell'infanzia in genere non persiste nell'età adulta. In una fase successiva della malattia, la disfagia e la perdita di peso possono diventare un problema quando compaiono distonia e parkinsonismo. I medici dovrebbero chiedere informazioni sulla disfagia ad ogni visita e chiedere un'ulteriore valutazione se presente. Un tubo gastrostomico può essere necessario.

## **Regressione, distonia e parkinsonismo**

L'evoluzione finale della BPAN è un periodo di neurodegenerazione caratterizzato da parkinsonismo, spesso con distonia, che si sviluppa nell'adolescenza fino all'età adulta, a volte nel corso di mesi. Il disturbo del movimento è accompagnato da un deterioramento cognitivo che può manifestarsi inizialmente con piccoli cambiamenti comportamentali, tra cui apatia o aggressività, che progrediscono nel tempo verso una demenza palese. Le famiglie naturalmente lottano con l'ansia con questi cambiamenti; la fatica e la continua angoscia sono comuni. Il trattamento con farmaci dopaminergici è appropriato poiché gli individui con BPAN in genere mostrano una risposta robusta; tuttavia, lo sviluppo di fragili fluttuazioni motorie e discinesie, a volte con distonia dolorosa, crea sfide nella gestione dei farmaci che sono meglio gestite da un neurologo con esperienza nei disturbi del movimento.<sup>13,28,29</sup> I bambini con BPAN in genere non sviluppano parkinsonismo e raramente hanno bisogno di cure per i disturbi del movimento. Non ci sono dati sull'uso della stimolazione cerebrale profonda per il trattamento del parkinsonismo in BPAN; tuttavia, il potenziale peggioramento della funzione cognitiva da stimolazione cerebrale profonda richiede un approccio cauto.

## **Cure palliative e di fine vita**

L'aspettativa di vita delle persone con BPAN varia a seconda della presentazione clinica individuale. Man mano che gli adulti sviluppano distonia progressiva, aumenta il rischio di morte, con decessi segnalati tra i giovani e la metà dell'età adulta (30-50 anni) causati da complicazioni del parkinsonismo e aspirazione polmonare.<sup>13</sup> Le cure palliative possono essere di particolare utilità per adulti che iniziano a manifestare declino e in persone gravemente disabili, per mantenere un focus sulla qualità della vita e aiutare le decisioni relative all'assistenza di fine vita.

## **Transizione**

Quando un bambino con BPAN passa all'età adulta, un continuo scambio tra famiglie e operatori sanitari, educatori, assistenti sociali e coordinatori dell'assistenza può fornire sostegno. Linee guida<sup>30</sup> e strumenti<sup>31</sup> sono già disponibili.

## **Piano di emergenza per le persone con BPAN**

Gli individui con BPAN dovrebbero avere un piano di assistenza di emergenza, che consiste in una panoramica riassuntiva delle loro condizioni e delle raccomandazioni terapeutiche. Il piano di cura può includere raccomandazioni sulla gestione delle crisi epilettiche, approcci comportamentali, e come raggiungere il medico curante. L'American Academy of Pediatrics ha sviluppato un modulo informativo di emergenza per bambini con bisogni speciali adatto a bambini e adulti con BPAN.<sup>32</sup>

## **Immunizzazione**

Gli individui con BPAN dovrebbero seguire un approccio standard alla vaccinazione.



## **Formazione scolastica**

I bambini con BPAN dovrebbero avere un piano educativo individualizzato per supportare i loro bisogni specifici, piano che dovrebbe essere rivalutato almeno una volta all'anno.

## **Sfide e supporto psicosociali**

Le famiglie colpite da BPAN traggono beneficio da un forte sostegno da parte del sistema. La maggior parte delle famiglie di bambini più piccoli, dopo essersi adattate alla realtà di avere un figlio disabile, provano nuova ansia e dolore quando apprendono che il loro bambino probabilmente andrà incontro a regressione con parkinsonismo e declino cognitivo. Alcune famiglie possono diventare ipervigilanti, preoccupandosi che qualsiasi nuovo sintomo nel loro bambino con BPAN possa rappresentare l'inizio della regressione. La rassicurazione può aiutare ad alleviare questa preoccupazione. Per le famiglie di pazienti adulti, la conferma clinica dell'insorgenza di parkinsonismo e declino cognitivo può essere fonte di nuovo dolore.

## **IL RUOLO DELLE ASSOCIAZIONI PAZIENTI DELLA NBIA**

Il numero crescente di casi e la presenza in aumento sui social media ha portato alla formazione di diverse associazioni. La partecipazione a questi gruppi può essere una ricca fonte di supporto e di informazioni, ma può essere fonte di ansia per alcune famiglie di nuova diagnosi. I medici dovrebbero discutere queste risorse con equilibrio e cautela. Le attività più formali sono svolte attraverso l'NBIA Alliance (<http://www.nbiaalliance.org/>), una federazione internazionale di associazioni pazienti che offre ulteriori opportunità per le famiglie e per gli operatori sanitari di interagire e imparare gli uni dagli altri attraverso forum e conferenze delle famiglie.

## **RINGRAZIAMENTI**

Gruppo di autori che hanno contribuito alle linee guida BPAN: Caleb Rogers (Dipartimento di genetica molecolare e medica, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA), Jae-Hyeok Lee (Dipartimento di Neurologia, Research Institute for Convergence of Biomedical Science and Technology, Pusan National Ospedale universitario Yangsan, Scuola universitaria nazionale di Pusan di Medicina, Yangsan, Repubblica di Corea), Kimberly Burke, Meg Talley Dyer e Donna Stretter. Gli autori vorrebbero ringraziare la NBIA Disorders Association e il programma Million Dollar Bike Ride del Penn Medicine Orphan Disease Center per il loro supporto alla ricerca BPAN. Il progetto descritto è stato sostenuto dal National Center for Advancing Scienze traslazionali (NCATS), National Institutes of Health (NIH), tramite Grant Award Number UL1TR002369. Il contenuto è di esclusiva responsabilità degli autori e non rappresenta necessariamente le opinioni ufficiali del NIH. Gli autori non hanno interessi che potrebbero essere percepiti come un conflitto di posizione o un pregiudizio.

## **INFORMATIVA SULLA DISPONIBILITA' DEI DATI**

La condivisione dei dati non è applicabile a questo articolo poiché non ci sono nuovi dati che sono stati creati o analizzati in questo studio.

## **REFERENCES**

1. Haack TB, Hogarth P, Kruer MC, et al. Exome sequencing reveals de novo WDR45 mutations causing a phenotypically distinct, X-linked dominant form of NBIA. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 1144–9.
2. Hogarth P, Kurian MA, Gregory A, et al. Consensus clinical management guideline for pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN). *Mol Genet Metab* 2017; 120: 278–87.
3. Long M, Abdeen N, Geraghty MT, Hogarth P, Hayflick S, Venkateswaran S. Novel WDR45 mutation and pathognomonic BPAN imaging in a young female with mild cognitive delay. *Pediatrics* 2015; 136: e714–7.
4. Chard M, Appendino JP, Bello-Espinosa LE, et al. Singlecenter experience with beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN); expanding the phenotypic spectrum. *Mol Genet Metab Rep* 2019; 20: 100483.
5. Fonderico M, Laudisi M, Andreasi NG, et al. Patient affected by beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a therapeutic attempt with iron chelation therapy. *Front Neurol* 2017; 8: 385.
6. Harik S, Dandu V, Angtuaco E, Hayflick S. Phenotypic differences in identical twins with mutated WDR45, a newly discovered X-chromosome gene mutation which causes neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA). *Neurology* 80(7 Suppl.), P03.052.
7. Zarate YA, Jones JR, Jones MA, et al. Lessons from a pair of siblings with BPAN. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 1080–3.
8. Takano K, Goto K, Motobayashi M, et al. Early manifestations of epileptic encephalopathy, brain atrophy, and elevation of serum neuron specific enolase in a boy with beta-propeller protein-associated neurodegeneration. *Eur J Med Genet* 2017; 60: 521–6.

9. Nakashima M, Takano K, Tsuyusaki Y, et al. WDR45 mutations in three male patients with West syndrome. *J Hum Genet* 2016; 61: 653–61.
10. Abidi A, Mignon-Ravix C, Cacciagli P, Girard N, Milh M, Villard L. Early-onset epileptic encephalopathy as the initial clinical presentation of WDR45 deletion in a male patient. *Eur J Hum Genet* 2016; 24: 615–8.
11. Kimura Y, Sato N, Ishiyama A, et al. Serial MRI alterations of pediatric patients with beta-propeller protein 1408 Developmental Medicine & Child Neurology 2021, 63: 1402–1409 associated neurodegeneration (BPAN). *J Neuroradiol* 2021; 48: 88–93.
12. Russo C, Ardisson A, Freri E, et al. Substantia nigra swelling and dentate nucleus T2 hyperintensity may be early magnetic resonance imaging signs of b-propeller protein-associated neurodegeneration. *Mov Disord Clin Pract* 2019; 6: 51–6.
13. Hayflick SJ, Kruer MC, Gregory A, et al. b-Propeller protein-associated neurodegeneration: a new X-linked dominant disorder with brain iron accumulation. *Brain* 2013; 136: 1708–17.
14. Fieremans N, Van Esch H, Holvoet M, et al. Identification of intellectual disability genes in female patients with a skewed X-inactivation pattern. *Hum Mutat* 2016; 37: 804–11.
15. Adang LA, Pizzino A, Malhotra A, et al. Phenotypic and imaging spectrum associated with WDR45. *Pediatr Neurol* 2020; 109: 56–62.
16. Stige KE, Gjerde IO, Houge G, Knappskog PM, Tzoulis C. Beta-propeller protein-associated neurodegeneration: a case report and review of the literature. *Clin Case Rep* 2018; 6: 353–62.
17. Wan H, Wang Q, Chen X, et al. WDR45 contributes to neurodegeneration through regulation of ER homeostasis and neuronal death. *Autophagy* 2020; 16: 531–47.
18. Ingrassia R, Memo M, Garavaglia B. Ferrous iron upregulation in fibroblasts of patients with beta propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). *Front Genet* 2017; 8: 18.
19. Zhao YG, Sun L, Miao G, et al. The autophagy gene Wdr45/Wipi4 regulates learning and memory function and axonal homeostasis. *Autophagy* 2015; 11: 881–90.
20. Klopstock T, Tricta F, Neumayr L, et al. Safety and efficacy of deferiprone for pantothenate kinase associated neurodegeneration: a randomised, doubleblind, controlled trial and an open-label extension study. *Lancet Neurol* 2019; 18: 631–42.
21. Lim S-Y, Tan AH, Ahmad-Annuar A, et al. A patient with beta-propeller protein-associated neurodegeneration: treatment with iron chelation therapy. *J Mov Disord* 2018; 11: 89–92.
22. Carvill GL, Liu A, Mandelstam S, et al. Severe infantile onset developmental and epileptic encephalopathy caused by mutations in autophagy gene WDR45. *Epilepsia* 2018; 59: e5–13.
23. Liu W-T, Chen Q, Gao Z-J, Ji X-N, Xu K-M, Cao Y-Y. A novel WDR45 mutation in a 9-month-old male infant with epileptic spasms. *Chin Med J* 2018; 131: 2991–2.
24. Morikawa M, Takano K, Motobayashi M, et al. Clinical features of a female with WDR45 mutation complicated by infantile spasms: a case report and literature review. *Brain Dev* 2017; 39: 804–7.
25. Kidokoro H, Yamamoto H, Kubota T, et al. High amplitude fast activity in EEG: an early diagnostic marker in children with beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN). *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 2100–4.
26. Bruni O, Angriman M, Calisti F, et al. Practitioner review: treatment of chronic insomnia in children and adolescents with neurodevelopmental disabilities. *J Child Psychol Psychiatry* 2018; 59: 489–508.
27. Tiedemann LM, Reed D, Joseph A, Yoo SH. Ocular and systemic manifestations of beta-propeller protein associated neurodegeneration. *J AAPOS* 2018; 22: 403–5.
28. Nishioka K, Oyama G, Yoshino H, et al. High frequency of beta-propeller protein-associated neurodegeneration (BPAN) among patients with intellectual disability and young-onset parkinsonism. *Neurobiol Aging* 2015; 36: 2004.e9–15.
29. Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation: diagnosis and management. *J Mov Disord* 2015; 8: 1–13.
30. White PH, Cooley WC. Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. *Pediatrics* 2018; 142: e20182587.
31. Got Transition [Internet]. <https://gottransition.org/index.cfm> (accessed 9 June 2021).
32. American College of Emergency Physicians, American Academy of Pediatrics. Emergency information form for children with special health care needs [Internet]. <https://www.acep.org/by-medical-focus/pediatrics/medical-forms/emergency-information-form-for-children-with-special-health-care-needs/> (accessed 9 June 2021).

## NOTE DEL TRADUTTORE – ndt

Le presenti definizioni sono fornite al solo scopo di rendere più semplice la lettura del testo da parte delle famiglie, non sono da intendersi come definizione medica.

- 1- **Telecanto**: malformazione congenita (presente alla nascita) caratterizzata dalla maggiore distanza tra i canti mediali degli occhi (gli angoli interni, quelli vicini al naso), con distanza tra gli angoli esterni normale e distanza interpupillare normale.
- 2- **Diastema**: lo spazio tra due denti contigui; si riscontra soprattutto tra gli incisivi centrali superiori.
- 3- **Iperpnea**: condizione medica caratterizzata dall'aumento della frequenza e della profondità degli atti respiratori che portano a una maggiore ventilazione polmonare.

- 4- Ipsaritmia: Patologica alterazione del tracciato elettroencefalografico caratterizzato dalla sostituzione dell'attività bioelettrica normale con un'attività lenta, molto ampia, nella quale si osservano scariche di punte e punte-onda rapide e lente, continuamente mutevoli per localizzazione
- 5- Coperta ponderata: coperta leggera, in cui il peso è uniformemente distribuito grazie alla presenza di perline, solitamente in vetro ma talvolta (e queste sono le coperte da non acquistare mai perché tossiche) in piombo. Le perline impediscono alla coperta di muoversi durante la notte, e la sua funzione è quella di dare l'idea a chi dorme di un caldo abbraccio. La coperta ponderata nasce nell'applicazione della terapia occupazionale, nella cura dell'insonnia e dell'ansia e nell'aiuto al sonno nelle persone con autismo o deficit dell'attenzione e iperattività
- 6- Iperfagia: l'iperfagia o polifagia è l'aumento della sensazione di fame o dell'appetito. In medicina rappresenta un segno clinico di fame eccessiva cui consegue l'assunzione per via orale di una quantità di cibo solido insolitamente maggiore della norma del soggetto.