RICERCA INFORMATIVA

Un ponte diretto con le scoperte relative all'alta prevalenza di anomalie nel metabolismo dei folati e alla risposta terapeutica all'acido folinico osservate in sottogruppi di pazienti con autismo.

Sviluppata da Davide Soldani con l'ausilio di 4 intelligenze artificiali
(ChatGPT, Gemini, Claud AI e Perplexity)

La Mutazione KDM6B, il Deficit Cerebrale di Folati e l'Epilessia Farmaco-Resistente: Analisi completa

Sommario Esecutivo

Il presente rapporto fornisce un'analisi scientifica e clinica approfondita della complessa interazione tra le varianti patogenetiche del gene *KDM6B*, l'epilessia farmaco-resistente, i disturbi dello spettro autistico (ASD) e una condizione neurometabolica nota come Deficit Cerebrale di Folati (CFD). L'ipotesi centrale, supportata da evidenze scientifiche emergenti di notevole impatto, postula che le alterazioni nel gene *KDM6B*, un regolatore epigenetico fondamentale per lo sviluppo neurologico, possano condurre a epilessia e ad altri sintomi neurocomportamentali attraverso un meccanismo intermedio e potenzialmente trattabile: il Deficit Cerebrale di Folati.

La forza delle evidenze a sostegno di questa ipotesi è stratificata. Le connessioni tra le mutazioni di *KDM6B* e i disturbi del neurosviluppo, così come il legame causale tra il CFD e l'epilessia refrattaria, sono considerate di alta affidabilità e ben consolidate nella letteratura scientifica. Allo stesso modo, il trattamento del CFD con acido folinico (leucovorina) è considerato lo standard di cura, supportato da prove robuste di efficacia clinica. Il collegamento diretto e causale tra una specifica variante di *KDM6B* e l'insorgenza del CFD in un dato paziente è, invece, un'area di ricerca all'avanguardia; le evidenze sono classificate come di fiducia moderata, basate principalmente su uno studio fondamentale del 2022 che, pur essendo metodologicamente solido, richiede ulteriore validazione clinica su coorti più ampie.[1]

Nonostante la natura ancora preliminare di questo specifico anello della catena, la sua plausibilità biologica trasforma radicalmente l'approccio clinico. Una condizione genetica complessa e apparentemente intrattabile viene ricollegata a un problema diagnostico verificabile e a una via terapeutica consolidata. Di conseguenza, questo rapporto identifica come passaggi cruciali e clinicamente giustificati due indagini diagnostiche mirate: la misurazione del 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF) nel liquido cerebrospinale (LCS) tramite puntura lombare e la ricerca di autoanticorpi sierici anti-recettore alfa dei folati (anti-FOLR1).

La raccomandazione principale che emerge da questa analisi è l'avvio di un dialogo informato e collaborativo con l'équipe neurologica curante per valutare l'opportunità di intraprendere questo specifico percorso diagnostico. La conferma di un CFD sottostante aprirebbe la strada ad un intervento terapeutico mirato con acido folinico ad alte dosi, una terapia che ha dimostrato di poter migliorare in primo luogo il controllo delle crisi epilettiche, e anche le funzioni cognitive e la qualità della vita complessiva dei pazienti, soprattutto quando somministrato precocemente.

Il Gene KDM6B: Un Architetto Epigenetico dello Sviluppo Neurologico

Per comprendere le profonde conseguenze neurologiche di una mutazione nel gene *KDM6B*, è essenziale inquadrare il suo ruolo nel contesto dell'epigenetica. Questa disciplina studia le modificazioni ereditabili che non alterano la sequenza del DNA ma ne regolano l'espressione. Se il DNA di un individuo può essere paragonato all'hardware di un computer, l'epigenetica rappresenta il software che determina quali programmi (geni) devono essere eseguiti, in quale momento e con quale intensità. Il gene *KDM6B* codifica per una proteina che agisce come un "ingegnere del software" di importanza critica per lo sviluppo del sistema nervoso centrale.

Funzione Molecolare: KDM6B come Demetilasi dell'Istone H3K27

Il gene *KDM6B*, noto anche come *JMJD3*, codifica per una proteina la cui funzione specifica è quella di demetilasi lisina-specifica 6B, un enzima che agisce sull'istone H3.[2] In termini più semplici, la proteina KDM6B agisce come un "interruttore molecolare" o una "chiave" epigenetica. La sua mansione è rimuovere specifiche etichette chimiche repressive (gruppi metilici) dalle proteine istoniche che impacchettano il DNA nel nucleo cellulare. Queste etichette, in particolare la di- e tri-metilazione sulla lisina 27 dell'istone H3 (H3K27me2 e H3K27me3), funzionano come potenti segnali di "non leggere", silenziando l'espressione dei geni vicini.[3]

L'azione di KDM6B è fondamentale per controbilanciare l'attività del Complesso Repressivo Polycomb 2 (PRC2), l'enzima che appone questi segni repressivi, creando un equilibrio dinamico essenziale per la regolazione genica durante lo sviluppo. Rimuovendo queste etichette, KDM6B permette l'attivazione di interi programmi genici necessari per la differenziazione, la maturazione e la corretta funzione dei neuroni. La ricerca ha dimostrato che KDM6B svolge un ruolo cruciale non solo nella creazione iniziale dei neuroni, ma soprattutto nella loro successiva maturazione e nella formazione di sinapsi funzionali, con un ruolo particolarmente documentato nello sviluppo dei neuroni granulari del cervelletto.[4]

Un malfunzionamento di KDM6B non si traduce semplicemente nella produzione di una proteina difettosa; piuttosto, disturba l'intera sinfonia dell'espressione genica necessaria per un corretto sviluppo cerebrale. Non si tratta di un problema di "hardware" difettoso, ma di un "software" corrotto che non riesce a eseguire le istruzioni corrette al momento giusto. Questo può portare a un cervello che, sebbene strutturalmente formato, rimane funzionalmente immaturo o "cablato" in modo improprio. Tale meccanismo offre una spiegazione biologica plausibile del perché sintomi gravi come l'epilessia possano non manifestarsi alla nascita ma emergere più tardi, ad esempio durante l'adolescenza. In questa fase, il sistema nervoso è chiamato a eseguire funzioni di livello superiore che, a causa di questa immaturità funzionale di fondo, non riescono a integrarsi correttamente, portando a una disfunzione della rete

neuronale che si manifesta come attività epilettica.

KDM6B nel Contesto delle Cromatinopatie del Neurosviluppo

È importante contestualizzare le sindromi legate a *KDM6B* all'interno di una classe più ampia di disturbi noti come "cromatinopatie". Le cromatinopatie rappresentano un gruppo di disturbi del neurosviluppo causati da mutazioni in geni che codificano per proteine responsabili del rimodellamento della cromatina e della regolazione trascrizionale.[8] Patologie neuroevolutive complesse come la sindrome di Kabuki, la sindrome di Kleefstra e la sindrome di Wiedermann-Steiner sono anch'esse causate da mutazioni in geni che regolano la struttura della cromatina e i marcatori epigenetici.[14]
Questa classificazione è fondamentale perché rafforza la plausibilità del meccanismo patogenetico. La diversità dei sintomi osservati nelle sindromi KDM6B-correlate (cognitivi, motori, comportamentali, dismorfici) può sembrare disconnessa.[15] Tuttavia, comprendere KDM6B come un regolatore epigenetico maestro chiarisce come il suo malfunzionamento possa avere effetti così pleiotropici. Invece di compromettere un singolo componente cellulare, una disfunzione di KDM6B corrompe il "sistema operativo" che controlla l'espressione di centinaia di geni a valle, coinvolti in una moltitudine di processi di sviluppo. Questo quadro rende la proposta di un silenziamento a valle di un gene critico specifico come *FOLR1* non solo possibile, ma biologicamente coerente con il meccanismo d'azione noto per questa classe di patologie.

Spettro Clinico delle Sindromi Correlate a KDM6B

Le mutazioni patogenetiche del gene *KDM6B* sono associate a un ampio e variabile spettro di manifestazioni cliniche, caratterizzate principalmente da disturbi del neurosviluppo. Il fenotipo principale include tipicamente un ritardo globale dello sviluppo, che interessa sia le tappe motorie che l'acquisizione del linguaggio, disabilità intellettiva di grado variabile (presente nel 64% dei casi) e, in molti casi, caratteristiche facciali dismorfiche (come tratti grossolani, fronte prominente, orecchie grandi).[2]
L'epilessia è una manifestazione clinica riconosciuta all'interno di questo spettro, sebbene non sia presente in tutti gli individui. La letteratura scientifica e i registri di pazienti riportano che episodi convulsivi si verificano in circa il 16% dei casi documentati, rendendola una componente significativa ma non universale della sindrome.[15]
Un collegamento di particolare rilevanza è la forte associazione tra *KDM6B* e i Disturbi dello Spettro Autistico (ASD). Studi di sequenziamento su larga scala hanno identificato *KDM6B* come uno dei geni ad alto rischio per l'ASD, con tratti autistici presenti in circa il 65% degli individui con varianti del gene.[15] Questa connessione è fondamentale, poiché crea un ponte diretto con le scoperte relative all'alta prevalenza di anomalie nel metabolismo dei folati e alla risposta terapeutica all'acido folinico osservate in sottogruppi di pazienti con autismo.

Il registro internazionale Simons Searchlight, un'importante risorsa per la ricerca sulle malattie genetiche rare, documentava al 2024 almeno 90 casi di sindrome correlata a KDM6B, evidenziando una notevole eterogeneità fenotipica tra gli individui.[15] Questa variabilità clinica sottolinea la complessità della condizione e la necessità di un approccio diagnostico e gestionale personalizzato e multidisciplinare.

Il Deficit Cerebrale di Folati (CFD): Una Sindrome Neurometabolica Trattabile

Il Deficit Cerebrale di Folati (CFD) è una sindrome neurometabolica che rappresenta un potenziale "anello mancante" tra la mutazione genetica e i sintomi neurologici osservati. La sua identificazione è di cruciale importanza clinica perché, a differenza di molte condizioni genetiche, il CFD è una causa nota e, soprattutto, trattabile di epilessia farmaco-resistente e declino neurologico.

Fisiopatologia: Una Crisi Energetica nel Sistema Nervoso Centrale

Il CFD è definito da una carenza della forma biologicamente attiva dei folati, il 5-metiltetraidrofolato (5-MTHF), all'interno del sistema nervoso centrale.[20] La caratteristica distintiva e clinicamente cruciale del CFD è che questa carenza si manifesta nel liquido cerebrospinale (LCS), nonostante i livelli di folati nel sangue periferico siano tipicamente normali o addirittura elevati. Questa discrepanza tra il compartimento centrale e quello periferico è fondamentale, poiché implica che un semplice esame del sangue è del tutto inadeguato per diagnosticare la condizione. La diagnosi definitiva richiede una misurazione diretta dei livelli di 5-MTHF nel LCS, ottenuta tramite una puntura lombare (rachicentesi), che rappresenta il "gold standard" diagnostico.[23]
I folati cerebrali sono un nutriente essenziale, un vero e proprio "carburante" per le funzioni neurologiche critiche. Il 5-MTHF è un cofattore indispensabile per una serie di processi vitali, tra cui:

- **Sintesi di Neurotrasmettitori:** È un cofattore chiave nella produzione di monoamine come la dopamina, la serotonina e la norepinefrina, che regolano l'umore, l'attenzione, la funzione cognitiva e motoria.[21]
- **Mielinizzazione:** È necessario per la sintesi della mielina, la guaina isolante che riveste le fibre nervose e garantisce una conduzione rapida ed efficiente degli impulsi elettrici.[21]
- **Metabolismo degli Acidi Nucleici:** È fondamentale per la sintesi e la riparazione del DNA e dell'RNA, processi vitali per la salute, la sopravvivenza e la proliferazione dei neuroni.[25]

Una carenza di questo nutriente essenziale a livello cerebrale porta direttamente a una disfunzione neuronale generalizzata, una vera e propria "crisi di carburante" che si manifesta

con un grave quadro neurologico.

Eziologia Complessa del CFD

Il CFD non è una singola malattia, ma piuttosto una sindrome che rappresenta il punto finale comune di diversi meccanismi patologici che compromettono il trasporto dei folati attraverso la barriera emato-encefalica. Le cause note includono una varietà di insulti genetici, autoimmuni e metabolici, stabilendo il CFD come una via finale comune per diverse patologie [20]:

1. **Difetti Genetici:** Mutazioni autosomiche recessive nel gene *FOLR1*, che codifica per il recettore alfa dei folati (FRα), il principale trasportatore di folati nel cervello.[20]
2. **Condizioni Autoimmuni:** La presenza di autoanticorpi che bloccano o legano il recettore FRα, impedendone la funzione. Questa è considerata la causa più comune di CFD.[20] Un dato di straordinaria importanza è l'altissima prevalenza di questi autoanticorpi (anti-FRα) riscontrata nei bambini con ASD, riportata in percentuali che variano dal 58% al 76% in questa popolazione.[35]
3. **Disturbi Metabolici Secondari:** Condizioni come le malattie mitocondriali possono compromettere il trasporto di folati, che è un processo energeticamente dispendioso e dipendente dalla funzione mitocondriale.[20]
4. **Cause Genetiche Emergenti:** Meccanismi epigenetici, come quelli proposti essere causati dalle varianti del gene *KDM6B*, rappresentano una nuova area di indagine eziologica.[1]

Manifestazioni Cliniche e Sovrapposizione Fenotipica

Il quadro clinico classico del CFD è caratterizzato da una triade di sintomi: epilessia farmaco-resistente, declino o ritardo cognitivo e disturbi del movimento (come atassia, spasticità e discinesie).[20] Un aspetto clinicamente cruciale è la possibilità che il CFD agisca come un "secondo colpo" patologico, esacerbando una condizione neurologica preesistente. Uno studio del 2024 pubblicato su *Practical Neurology* ha descritto il caso emblematico di una paziente di 25 anni con una causa genetica nota per la sua epilessia, che ha subito un marcato e progressivo peggioramento neurologico in età adulta. Le indagini hanno rivelato un CFD sovrapposto, e il trattamento con acido folinico ha arrestato la progressione del declino. Questo caso dimostra un concetto fondamentale: per i pazienti con epilessie genetiche croniche che mostrano un peggioramento inaspettato o un'accelerazione della progressione della malattia, la diagnosi non dovrebbe fermarsi alla causa genetica primaria. È imperativo considerare la possibilità di una comorbilità metabolica trattabile, come il CFD, che potrebbe essere il motore del deterioramento clinico.
La notevole sovrapposizione delle manifestazioni cliniche tra le sindromi associate a *KDM6B* e il CFD fornisce una solida base razionale per sospettare la presenza di CFD in un individuo con

una mutazione di *KDM6B* e un fenotipo compatibile, come illustrato nella tabella seguente.

Tabella 1: Sovrapposizione del Fenotipo Clinico: Sindromi KDM6B-Correlate vs. Deficit Cerebrale di Folati

Caratteristica Clinica	Sindrome KDM6B-Correlata	Deficit Cerebrale di Folati (CFD)
Epilessia	Presente in circa il 16% dei casi, spesso refrattaria [15]	Caratteristica cardine, tipicamente farmaco-resistente (mioclonica, tonica, generalizzata) [20]
Ritardo/Declino Cognitivo	Disabilità intellettiva, ritardo dello sviluppo [15]	Ritardo dello sviluppo, regressione cognitiva e del linguaggio [22]
Disfunzione Motoria	Ritardo motorio, atassia [15]	Atassia (andatura instabile), spasticità, ipotonia, discinesia [22]
Tratti Comportamentali	Disturbi dello Spettro Autistico (gene ad alto rischio) [15]	Tratti autistici, irritabilità, disturbi del sonno [22]
Crescita Cranica	Non tipicamente riportato	Decelerazione della crescita cranica [22]

Questa sovrapposizione fenotipica suggerisce che il CFD possa rappresentare una "via finale comune" attraverso la quale diversi insulti genetici o autoimmuni, inclusa potenzialmente la disfunzione di *KDM6B*, si manifestano clinicamente. Il CFD non è solo una malattia a sé stante, ma può essere un meccanismo patofisiologico intermedio che collega una causa genetica primaria a sintomi neurologici gravi e progressivi.

Il Nesso Causale: La Cascata Epigenetica da KDM6B a CFD

Il collegamento tra la mutazione del gene *KDM6B* e il Deficit Cerebrale di Folati, sebbene sia un'area di ricerca recente, è supportato da uno studio fondamentale che ha delineato un meccanismo molecolare preciso e biologicamente plausibile. Questa sezione analizza in dettaglio le prove scientifiche che costituiscono il fulcro di questa ipotesi, trasformando una correlazione statistica in un percorso causale comprensibile.

Analisi dello Studio di Han et al. (2022) (PMC9855468)

Lo studio di Han e collaboratori, pubblicato nel 2022, rappresenta la prima e più importante prova che collega direttamente *KDM6B* al CFD.[1] I ricercatori hanno adottato un approccio metodologico rigoroso. Partendo da una coorte di 48 pazienti con una diagnosi confermata di CFD ma senza una causa genetica nota (idiopatico), hanno eseguito il sequenziamento dell'intero esoma (Whole Exome Sequencing, WES) per identificare nuove varianti genetiche potenzialmente causali.[1]
La scoperta principale è stata l'identificazione di sei varianti rare ed eterozigoti del gene *KDM6B* in cinque di questi pazienti. Ciò significa che circa il 10% della coorte di CFD idiopatico presentava alterazioni in questo specifico gene, un'associazione statisticamente significativa che suggerisce un legame non casuale.[1]
Tuttavia, lo studio non si è fermato alla correlazione statistica. Per indagare un potenziale nesso di causalità, il team di ricerca ha condotto esperimenti funzionali *in vitro* utilizzando linee cellulari. Hanno dimostrato che l'introduzione di queste specifiche varianti di *KDM6B* nelle cellule causava una diminuzione misurabile e consistente dell'espressione della proteina FOLR1, il recettore alfa dei folati, che è il principale trasportatore di folati nel cervello.[1] Questo risultato ha fornito una prova meccanicistica diretta, collegando il gene difettoso alla potenziale causa biochimica del CFD. Sebbene questi esperimenti siano stati condotti su linee cellulari e non direttamente su neuroni di pazienti, questo approccio rappresenta uno standard scientifico validato per stabilire una forte plausibilità biologica e un nesso causa-effetto a livello molecolare.

La Cascata Molecolare Proposta

Il meccanismo molecolare specifico identificato dai ricercatori può essere scomposto in una precisa cascata di eventi epigenetici, che funge da "teoria unificante" per collegare la mutazione genetica ai sintomi clinici [1]:

1. **Funzione Ridotta di KDM6B:** La proteina KDM6B mutata è meno efficace nel suo ruolo di demetilasi, ovvero nella sua capacità di rimuovere le etichette chimiche repressive dagli istoni.
2. **Alterazione dei Marcatori Istonici:** Questa ridotta attività porta a un'alterazione del paesaggio epigenetico attorno a geni specifici. Sul promotore del gene *FOLR1*, si verifica un accumulo del marcatore repressivo H3K27me2 e una contestuale riduzione del marcatore attivante H3K27ac.
3. **Silenziamento del Gene FOLR1:** Con un eccesso di segnali di "stop" (H3K27me2) e una carenza di segnali di "via" (H3K27ac), la macchina trascrizionale della cellula non riesce più ad accedere e a "leggere" efficacemente il gene *FOLR1*.
4. **Carenza del Trasportatore dei Folati:** La ridotta trascrizione del gene *FOLR1* si traduce in una minore produzione della proteina recettore alfa dei folati (FRα) sulla superficie delle cellule della barriera emato-encefalica.

5. **Insorgenza del CFD:** Con un numero insufficiente di trasportatori, il passaggio del 5-MTHF dal sangue al liquido cerebrospinale è compromesso, portando alla carenza di folati a livello cerebrale che definisce la sindrome del CFD.

Questa cascata trasforma una diagnosi genetica, spesso percepita come statica e intrattabile, in un problema metabolico dinamico e potenzialmente correggibile. L'incertezza clinica critica non risiede più nella natura della mutazione *KDM6B*, ma nel verificare se questa mutazione abbia effettivamente innescato la cascata epigenetica che porta al CFD in un determinato paziente.

La Connessione Autoimmune: Un'Ipotesi a "Due Colpi"?

Un'ulteriore scoperta complessa e significativa dello studio di Han et al. è stata la rilevazione di autoanticorpi anti-FRα nel siero di alcuni dei pazienti portatori delle varianti di *KDM6B*.[1] Questa coesistenza di un fattore genetico e di un fattore autoimmune suggerisce un meccanismo patogenetico potenzialmente più complesso di un semplice silenziamento genico.

Gli autori stessi hanno avanzato l'ipotesi che le varianti di *KDM6B* possano non solo ridurre l'espressione di *FOLR1* direttamente, ma anche predisporre in qualche modo l'organismo a sviluppare una risposta autoimmune contro il recettore dei folati.[1] Questo potrebbe avvenire attraverso meccanismi di disregolazione immunitaria, un'area in cui KDM6B è noto per avere un ruolo importante nella differenziazione e funzione delle cellule immunitarie, come i linfociti T CD8+ e i macrofagi.[37]

Questa osservazione apre la porta a un modello a "due colpi" (two-hit model), un concetto originariamente sviluppato in oncologia ma applicabile a molte malattie complesse.[43] In questo scenario:

- **Primo Colpo (Vulnerabilità Genetica):** La mutazione di *KDM6B* rappresenta il "primo colpo", creando una vulnerabilità di base attraverso una lieve o moderata riduzione del trasporto di folati e/o una predisposizione alla disregolazione immunitaria.
- **Secondo Colpo (Innesco Autoimmune):** Lo sviluppo successivo di autoanticorpi anti-FRα (il "secondo colpo"), forse innescato da fattori ambientali (come infezioni) o da una disregolazione immunitaria intrinseca, potrebbe poi far precipitare il quadro clinico, portando a un CFD più grave e a un peggioramento dei sintomi neurologici.

Questo modello offre una spiegazione elegante e plausibile per la variabilità fenotipica, l'insorgenza tardiva o il peggioramento progressivo dei sintomi osservati in alcuni pazienti. Trasforma la visione della malattia da una condizione genetica statica a un'interazione dinamica tra predisposizione genetica e funzione immunitaria, con importanti implicazioni per il monitoraggio e la gestione clinica.

La Strategia Terapeutica: L'Acido Folinico

(Leucovorina) come Intervento Mirato

Una volta stabilita la plausibile connessione tra la mutazione *KDM6B* e il CFD, l'attenzione si sposta sulla strategia terapeutica. Fortunatamente, il CFD è una delle poche condizioni neurometaboliche per le quali esiste un trattamento specifico, efficace e ben consolidato: la supplementazione ad alte dosi di acido folinico.

Razionale Biochimico: La Distinzione Cruciale tra Acido Folico e Acido Folinico

La distinzione tra l'acido folico standard, comunemente presente negli integratori, e l'acido folinico, un farmaco su prescrizione, è di fondamentale importanza e costituisce la base dell'intera strategia terapeutica. Confondere i due composti può portare non solo a un fallimento del trattamento, ma potenzialmente a un peggioramento della condizione.

- **Acido Folico:** È un precursore sintetico e ossidato della vitamina B9. Per diventare biologicamente attivo e, soprattutto, per attraversare la barriera emato-encefalica, dipende in larga misura da un sistema di trasporto mediato dal recettore alfa dei folati (FRα o FOLR1) pienamente funzionante. In un paziente con CFD causato da mutazioni di *FOLR1* o da autoanticorpi bloccanti, la supplementazione con acido folico è inefficace. Anzi, poiché l'acido folico ha un'alta affinità per il recettore FRα, potrebbe competere con il poco 5-MTHF endogeno, peggiorando ulteriormente il trasporto cerebrale.[29]
- **Acido Folinico (Leucovorina):** È una forma ridotta e più biologicamente attiva di folato (5-formil-tetraidrofolato). Il suo vantaggio cruciale è la capacità di bypassare un sistema FRα carente o bloccato. L'acido folinico può entrare nel sistema nervoso centrale utilizzando trasportatori alternativi, in particolare il "Reduced Folate Carrier" (RFC), un trasportatore a bassa affinità ma alta capacità codificato dal gene *SLC19A1*.[23] Questa "via di fuga metabolica" gli permette di ripristinare i livelli di folati nel cervello anche quando il trasportatore primario ad alta affinità è compromesso.

La terapia con acido folinico non è un farmaco antiepilettico convenzionale che sopprime l'ipereccitabilità neuronale. È, piuttosto, una "terapia di bypass metabolico" che mira a correggere il deficit di un nutriente essenziale. Ripristinando un ambiente biochimico più sano, permette ai neuroni di funzionare in modo più fisiologico, riducendo così l'ipereccitabilità alla radice del problema.

Tabella 2: Acido Folico vs. Acido Folinico (Leucovorina): Un'Analisi Clinica Comparativa

Caratteristica	Acido Folico (Integratore Standard)	Acido Folinico (Leucovorina - Farmaco su Prescrizione)
Forma Chimica	Precursore sintetico, ossidato	Derivato bioattivo, ridotto

		(5-formil-THF)
Attivazione Metabolica	Richiede molteplici passaggi enzimatici	Bypassa i primi passaggi, più diretto all'uso
Trasporto Cerebrale Primario	Dipendente dal recettore FOLR1 funzionante	Utilizza trasportatori alternativi (es. RFC)
Efficacia nel CFD	Inefficace, potenzialmente dannoso	Standard di cura, trattamento di elezione

Revisione dell'Efficacia Clinica

Un solido corpo di evidenze scientifiche supporta l'uso dell'acido folinico ad alte dosi come standard di cura per il CFD, con miglioramenti sostanziali documentati in più domini clinici.

- **Efficacia sull'Epilessia:** I dati più convincenti provengono da una revisione sistematica e meta-analisi del 2021 che ha esaminato l'efficacia del trattamento in individui con ASD e CFD coesistente. I risultati hanno mostrato un miglioramento del 75% dell'epilessia in questo gruppo di pazienti.[52] Numerosi case report e serie di casi corroborano questi dati, descrivendo miglioramenti "drammatici" della frequenza delle crisi, fino alla completa remissione in alcuni pazienti dopo l'inizio della terapia.[53] Uno studio su due fratelli adulti con CFD diagnosticato tardivamente ha mostrato una riduzione statisticamente significativa delle crisi del 50% dopo l'inizio del trattamento.
- **Miglioramenti Neurologici e Comportamentali:** La stessa meta-analisi ha rilevato miglioramenti significativi in altri ambiti: un miglioramento del 67% dei sintomi generali dell'ASD, del 58% dell'irritabilità, dell'88% dell'atassia e del 47% dei disturbi del movimento.[52] Studi controllati hanno dimostrato miglioramenti statisticamente significativi nella comunicazione verbale in bambini con ASD trattati con leucovorina.[47] Questi dati indicano che il ripristino dei folati cerebrali ha un impatto positivo ad ampio spettro sulla funzione neurologica.

Protocolli di Dosaggio, Monitoraggio e Sicurezza

Il trattamento del CFD con acido folinico è tipicamente a lungo termine, potenzialmente per tutta la vita, e richiede una gestione specialistica.

- **Dosaggio:** Il trattamento si inizia tipicamente con dosi di 0.5-2~mg/kg/giorno di acido folinico per via orale, suddivise in più somministrazioni giornaliere per ottimizzare l'assorbimento e la stabilità dei livelli plasmatici.[56]
- **Monitoraggio:** È fondamentale un attento monitoraggio clinico e biochimico. Dopo 4-6

mesi di terapia, si raccomanda di ripetere la puntura lombare per misurare i livelli di 5-MTHF nel liquor. L'obiettivo è ottimizzare la dose per raggiungere la normalizzazione dei livelli di folati cerebrali, assicurando l'efficacia del trattamento.[57]

- **Sicurezza e Tollerabilità:** L'acido folinico è generalmente un farmaco molto ben tollerato. Gli effetti collaterali sono minimi e principalmente di natura gastrointestinale (nausea, diarrea) o, più raramente, comportamentale (iperattività, disturbi del sonno), che possono essere gestiti con un aggiustamento della dose.[58] È importante notare che può interagire con alcuni farmaci antiepilettici più datati (come fenobarbital e fenitoina), potenziandone il metabolismo epatico e riducendone i livelli sierici. Ciò richiede un'attenta gestione da parte del clinico per evitare una perdita di controllo delle crisi.[58]

Contestualizzazione dell'Azione della FDA sulla Leucovorina

Nel settembre 2025, la Food and Drug Administration (FDA) statunitense ha intrapreso un'azione normativa che ha generato un notevole dibattito. È fondamentale analizzare questa decisione con precisione. L'azione della FDA non è stata un'approvazione generale della leucovorina per il trattamento dell'autismo. Si è trattato, invece, di un'iniziativa per ri-etichettare il farmaco specificamente per il trattamento dei sintomi neurologici (inclusi quelli simili all'autismo) in pazienti con una diagnosi confermata di Deficit Cerebrale di Folati.[35] Questa decisione è stata controversa perché ha bypassato il percorso tradizionale dei grandi trial clinici randomizzati, basandosi invece su un'analisi sistematica della letteratura esistente, che includeva 23 pubblicazioni e dati di 46 pazienti, principalmente con CFD causato da varianti del gene *FOLR1*. Nonostante le critiche metodologiche da parte di alcuni settori della comunità scientifica, l'azione della FDA rappresenta un significativo riconoscimento normativo del legame causale tra il CFD e gravi sintomi neurologici e neurocomportamentali, e valida il potenziale terapeutico dell'acido folinico come intervento mirato per questa specifica condizione metabolica.

Percorso Clinico-Diagnostico Pratico nel Contesto Italiano

Questa sezione traduce l'analisi scientifica in una guida pratica e attuabile, fornendo gli strumenti necessari per navigare il percorso diagnostico e terapeutico all'interno del sistema sanitario italiano, caratterizzato da una rete di centri di eccellenza per le malattie neurologiche rare.

Indagini Diagnostiche Essenziali

Per confermare o escludere un sospetto di CFD in un paziente con una mutazione di *KDM6B* ed epilessia farmaco-resistente, sono raccomandate due indagini chiave, da eseguire in un contesto specialistico.

1. **Misurazione del 5-MTHF nel Liquido Cerebrospinale (LCS):** Questo è il test diagnostico definitivo, il "gold standard".[23] Si esegue tramite una puntura lombare (rachicentesi), una procedura mini-invasiva in cui viene prelevata una piccola quantità di liquido dalla parte bassa della schiena. Sebbene comporti un certo disagio e un piccolo rischio di cefalea post-procedurale, è un esame essenziale e sicuro se eseguito da personale esperto in un ambiente specializzato. Livelli di 5-MTHF nel LCS inferiori a 40 nmol/L sono considerati indicativi di CFD, con valori inferiori a 10 nmol/L che confermano una deficienza grave (il range di normalità è tipicamente 40-120 nmol/L).[23]
2. **Ricerca di Autoanticorpi Anti-Recettore Alfa dei Folati (anti-FOLR1):** Questo è un semplice esame del sangue che non richiede procedure invasive. La ricerca di autoanticorpi bloccanti e leganti contro il recettore FRα è un complemento cruciale alla misurazione nel liquor. La loro positività suggerisce fortemente un meccanismo autoimmune (primario o secondario alla predisposizione genetica) e rafforza ulteriormente l'indicazione alla terapia con acido folinico, anche in attesa dei risultati della puntura lombare.[48]

Centri di Riferimento e Rete Specialistica in Italia

La gestione di condizioni complesse come le epilessie rare e metaboliche è ottimizzata in centri altamente specializzati. L'Italia dispone di una rete di eccellenza riconosciuta dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia (LICE), che censisce circa 70 centri epilessia sul territorio nazionale.[69] Per un caso che si colloca all'intersezione tra genetica rara, epilessia ed errori congeniti del metabolismo, è consigliabile rivolgersi a uno dei seguenti centri di riferimento nazionali, noti per la loro expertise multidisciplinare in questo campo:

- **Istituto Giannina Gaslini, Genova:** Riconosciuto come centro avanzato LICE per le epilessie dell'età evolutiva, partecipa attivamente a studi su geni rari e dispone di competenze integrate in neurologia, genetica e malattie metaboliche.[73]
- **Policlinico Umberto I, Roma:** Sede di un laboratorio specializzato per il test del gene *FOLR1* e con una forte competenza nelle malattie metaboliche ereditarie in ambito pediatrico e adulto.
- **IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano:** Uno dei principali istituti neurologici a livello nazionale, con unità dedicate all'epilettologia clinica, alla neurogenetica e alle malattie rare neurologiche.[78]
- **Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze:** Un centro di riferimento per la pediatria ad alta complessità, con un'unità di neurologia pediatrica specializzata in epilessie rare, chirurgia dell'epilessia e neurogenetica.[83]

- **Fondazione IRCCS Mondino, Pavia:** Un altro centro di eccellenza per la neurologia e la cura dell'epilessia, con programmi specifici per le forme complesse e rare.
- **Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma:** Un importante IRCCS pediatrico con un'unità dedicata alle malattie metaboliche e alla neurologia pediatrica.

L'accesso ai test genetici avanzati, come il sequenziamento dell'esoma (WES), è in costante miglioramento in Italia, con una resa diagnostica nelle epilessie che si attesta tra il 35% e il 43%. Tuttavia, possono persistere disparità nell'accesso e nei tempi di attesa, rafforzando l'importanza di essere seguiti da un centro terziario di riferimento.

Reti di Supporto per i Pazienti e Risorse

Navigare una malattia rara può essere un percorso isolante. Le associazioni di pazienti svolgono un ruolo insostituibile nel fornire supporto, informazioni e advocacy. Sebbene non esista un'associazione specifica per la sindrome KDM6B o per il CFD in Italia, diverse federazioni e organizzazioni più ampie sono risorse preziose:

- **UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare:** È la principale federazione che riunisce e rappresenta la maggior parte delle associazioni di pazienti con malattie rare in Italia, fungendo da interlocutore principale con le istituzioni.[88]
- **Federazione Italiana Epilessie (FIE):** Rappresenta la voce dei pazienti con epilessia e delle loro famiglie, promuovendo progetti e iniziative per migliorare la qualità della vita, l'accesso alle cure e la lotta allo stigma.[93]
- **AISMME - Associazione Italiana Sostegno Malattie Metaboliche Ereditarie:** Offre supporto specifico per le famiglie che affrontano malattie metaboliche, fornendo un centro di ascolto e promuovendo la ricerca e lo screening neonatale.
- **Registri Internazionali:** La partecipazione a registri di pazienti come **Simons Searchlight** per *KDM6B* è di fondamentale importanza. Questi registri raccolgono dati clinici e genetici a livello globale, permettendo ai ricercatori di studiare la malattia su una scala più ampia e di identificare potenziali partecipanti per futuri studi clinici.[15]
- **Orphanet:** È il portale di riferimento europeo per le malattie rare e i farmaci orfani, che fornisce informazioni validate, elenchi di centri esperti e laboratori diagnostici.

Tabella 3: Checklist del Percorso Diagnostico e Clinico

Passo	Azione / Test	Razionale	Domande Chiave per l'Équipe Medica
1. Consulto Neurologico Iniziale	Presentare l'ipotesi KDM6B-CFD. Fornire lo studio di Han et al. (PMC9855468).	Stabilire una base di discussione collaborativa e basata sull'evidenza scientifica più recente.	"Data la ricerca che collega la mutazione *KDM6B* al CFD, e la sovrapposizione clinica, ritenete che

			questa sia un'ipotesi plausibile da investigare?"
2. Indagini Diagnostiche	Eseguire puntura lombare per misurare il 5-MTHF nel LCS. Eseguire prelievo ematico per la ricerca di autoanticorpi anti-FOLR1.	Confermare o escludere in modo definitivo la presenza di CFD e della sua potenziale componente autoimmune.	"Quali sono i rischi e i benefici della puntura lombare in questo caso specifico? Qual è il valore soglia per il 5-MTHF che considerate diagnostico? È possibile eseguire entrambi i test (liquor e siero)?"
3. Riferimento a Centro Specializzato	Richiedere un consulto presso un centro LICE di III livello o un centro di riferimento per le malattie metaboliche.	Assicurare una gestione del caso da parte di un team multidisciplinare con esperienza specifica in epilessie rare e metaboliche.	"Ritenete che la complessità del caso giustifichi un secondo parere o una presa in carico presso un centro di riferimento nazionale come il Gaslini, il Besta o l'Umberto I?"
4. Trial Terapeutico (se CFD confermato)	Iniziare la terapia con acido folinico (leucovorina) a dosi appropriate.	Implementare lo standard di cura per il CFD, con l'obiettivo di migliorare il controllo delle crisi e la funzione neurologica.	"Qual è il protocollo di dosaggio che utilizzereste? Come monitoreremo l'efficacia (diario delle crisi, valutazioni neurocognitive) e le potenziali interazioni con i farmaci attuali?"
5. Monitoraggio a Lungo Termine	Pianificare controlli clinici regolari. Considerare una puntura lombare di follow-up dopo 4-6 mesi.	Ottimizzare la dose di leucovorina per normalizzare i livelli di 5-MTHF nel LCS e garantire l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.	"Qual è il piano di monitoraggio a lungo termine? Quando e come valuteremo se la dose è ottimale?"

Sintesi, Valutazione delle Evidenze e Raccomandazioni Strategiche

Questa sezione finale sintetizza l'analisi condotta, valuta criticamente la solidità dell'ipotesi complessiva e formula raccomandazioni strategiche chiare e attuabili per la gestione clinica.

Valutazione dell'Ipotesi Complessiva: Un Modello Unificato

L'analisi della letteratura scientifica rivela un'ipotesi biologicamente plausibile, supportata da evidenze emergenti, che collega le mutazioni del gene *KDM6B* all'epilessia farmaco-resistente attraverso il meccanismo intermedio del Deficit Cerebrale di Folati. La cascata di eventi proposta – disfunzione epigenetica di KDM6B che porta al silenziamento del gene del recettore dei folati *FOLR1*, con conseguente CFD e disfunzione neuronale – fornisce un modello unificante che spiega la complessa costellazione di sintomi osservati.
La forza di questa ipotesi non risiede in una singola prova definitiva, ma nella convergenza di molteplici linee di evidenza provenienti da campi diversi: genetica, epigenetica, neurologia e immunologia. La valutazione critica della solidità scientifica di ogni anello di questa catena è essenziale per orientare le decisioni cliniche in modo responsabile e basato sull'evidenza.

Tabella 4: Valutazione della Forza delle Evidenze Scientifiche

Collegamento	Livello di Evidenza	Commento
KDM6B ↔ Disturbi del Neurosviluppo	**Alta fiducia**	Ben consolidato in letteratura; *KDM6B* è un gene ad alto rischio per ASD e sindromi correlate.[15]
CFD ↔ Epilessia Refrattaria	**Alta fiducia**	Ampiamente documentato; l'epilessia è una manifestazione cardine del CFD.[20]
Acido Folinico ↔ Trattamento del CFD	**Alta fiducia**	Standard di cura, supportato da meta-analisi e studi clinici.[52]
KDM6B ↔ CFD	**Fiducia moderata**	Basato su uno studio forte ma preliminare (Han et al., 2022) che richiede validazione clinica su coorti più ampie.[1]

Questa valutazione chiarisce che l'incertezza fondamentale non risiede nel fatto che il CFD causi epilessia, né nel fatto che l'acido folinico tratti efficacemente il CFD. L'unica, ma

cruciale, domanda a cui rispondere è se un dato paziente con una mutazione di *KDM6B* abbia effettivamente sviluppato il CFD. Questo sposta il problema da una condizione genetica complessa e apparentemente immutabile a un'indagine diagnostica mirata, verificabile e clinicamente perseguibile. L'incertezza scientifica, in questo contesto, non è un ostacolo all'azione, ma un forte razionale per l'indagine clinica.

Raccomandazioni Finali per la Discussione Clinica

La raccomandazione principale e conclusiva di questo rapporto è di intraprendere un'azione diagnostica proattiva. L'obiettivo è avviare un dialogo informato e collaborativo con l'équipe neurologica curante per valutare l'opportunità di indagare la presenza di un Deficit Cerebrale di Folati. Questo approccio non mette in discussione la diagnosi primaria di sindrome KDM6B-correlata, ma esplora la possibilità di una comorbilità metabolica trattabile che potrebbe essere la causa principale dei sintomi più gravi e refrattari, come l'epilessia farmaco-resistente.
Per facilitare questa discussione, si suggerisce di presentare al team clinico le seguenti domande, basate sull'evidenza raccolta in questo rapporto:

Sulla Diagnosi:

- "Alla luce dello studio di Han et al. del 2022 (PMC9855468), che ha identificato varianti di *KDM6B* in circa il 10% di una coorte di pazienti con Deficit Cerebrale di Folati, e data la farmacoresistenza dell'epilessia, ritenete indicata una puntura lombare per misurare i livelli di 5-MTHF nel liquido cerebrospinale al fine di escludere un CFD?"
- "Lo stesso studio ha rilevato la co-presenza di autoanticorpi anti-recettore dei folati (anti-FOLR1). Sarebbe opportuno ricercare questi autoanticorpi anche tramite un prelievo di sangue, per avere un quadro diagnostico più completo?"
- "Quali sono, nel dettaglio, i rischi e i benefici della puntura lombare in questo specifico contesto clinico?"

Sul Trattamento (in caso di sospetto o conferma di CFD):

- "La letteratura indica l'acido folinico (leucovorina) ad alte dosi come lo standard di cura per il CFD, con una meta-analisi che riporta un miglioramento del 75% dell'epilessia in pazienti con ASD e CFD. Qual è la vostra esperienza con questa terapia?"
- "Data l'eccellente sicurezza del farmaco, sarebbe ragionevole considerare una prova terapeutica empirica con leucovorina, anche in attesa di una puntura lombare, sotto stretto monitoraggio clinico?"
- "In caso di inizio della terapia, come monitoreremmo l'efficacia (es. frequenza delle crisi, valutazioni comportamentali) e le potenziali interazioni con gli attuali farmaci antiepilettici?"

Sull'Assistenza Specialistica:

- "Considerata la complessità del caso, che si trova all'intersezione tra genetica rara,

epilessia e un potenziale disturbo metabolico, ritenete utile un consulto presso un centro di riferimento LICE per le epilessie rare e metaboliche, come l'Istituto Gaslini o il Besta?"

In conclusione, le evidenze scientifiche attuali, sebbene in parte emergenti, offrono una rara opportunità nel campo delle malattie genetiche del neurosviluppo. Delineano un percorso chiaro che parte da una mutazione genetica, passa attraverso un meccanismo epigenetico plausibile e arriva a un'indagine diagnostica specifica. Se questa indagine dovesse risultare positiva, condurrebbe direttamente a un trattamento consolidato, basato sull'evidenza e in grado di offrire una prospettiva concreta di miglioramento significativo del controllo delle crisi e della qualità della vita.

Direzioni Future della Ricerca

Il collegamento tra *KDM6B*, CFD ed epilessia è un campo di ricerca nascente ma di grande potenziale. Per consolidare le scoperte attuali e tradurle in protocolli clinici standardizzati, sono necessarie ulteriori indagini mirate in diverse aree.

Validazione Clinica e Studi di Coorte

La priorità assoluta è la validazione clinica dei risultati preliminari dello studio di Han et al..[1] Ciò richiede l'avvio di studi di coorte più ampi e multicentrici. Tali studi dovrebbero reclutare sistematicamente pazienti con varianti patogenetiche note di *KDM6B* e un fenotipo neurologico compatibile (in particolare epilessia o ASD) per eseguire le indagini diagnostiche per il CFD. La misurazione sistematica dei livelli di 5-MTHF nel LCS e la ricerca di autoanticorpi anti-FOLR1 in questa popolazione specifica permetteranno di determinare la reale prevalenza del CFD nei pazienti con sindrome KDM6B-correlata. Questi dati sono essenziali per stabilire se lo screening per il CFD debba diventare una pratica standard nella gestione di questi pazienti.

Approfondimento dei Meccanismi Molecolari

Sebbene lo studio di Han et al. abbia fornito una solida prova di principio in linee cellulari, è necessario approfondire i meccanismi molecolari in modelli più fisiologicamente rilevanti. L'utilizzo di cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivate da pazienti, differenziate in cellule dell'epitelio del plesso corioideo o in neuroni, consentirebbe di studiare l'interazione tra *KDM6B* e *FOLR1* in un contesto cellulare umano e specifico del sistema nervoso. Inoltre, è fondamentale esplorare ulteriormente il legame con l'autoimmunità. La ricerca futura dovrebbe indagare come la disfunzione di KDM6B, data la sua nota funzione nella regolazione

immunitaria, possa alterare la tolleranza immunologica e promuovere lo sviluppo di autoanticorpi anti-FRα.[37]

Sviluppo di Biomarcatori e Terapie di Precisione

Un obiettivo a lungo termine è l'identificazione di biomarcatori che possano predire quali pazienti con mutazione di *KDM6B* sono a maggior rischio di sviluppare CFD e quali hanno maggiori probabilità di rispondere positivamente alla terapia con acido folinico. Questi biomarcatori potrebbero essere genetici (tipologia o localizzazione della variante *KDM6B*), epigenetici (profili di metilazione specifici) o immunologici (livelli o isotipi di autoanticorpi anti-FRα). Parallelamente, sebbene l'acido folinico rappresenti un'efficace terapia di bypass metabolico, la ricerca futura potrebbe esplorare approcci di medicina di precisione più mirati. Questi potrebbero includere lo sviluppo di piccole molecole o terapie geniche volte a modulare l'attività di KDM6B o a ripristinare l'espressione di *FOLR1*, affrontando così la causa principale del difetto a livello molecolare.

Bibliografia

1. KDM6B Variants May Contribute to the Pathophysiology of Human Cerebral Folate Deficiency - PMC - PubMed Central, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9855468/
2. Genetic variants in the KDM6B gene are associated with neurodevelopmental delays and dysmorphic features - PubMed, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31124279/
3. KDM6B Gene - Lysine Demethylase 6B - GeneCards, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KDM6B
4. The histone demethylase Kdm6b ... - Scholars@Duke publication, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://scholars.duke.edu/display/pub1293092
5. The histone lysine demethylase Kdm6b is required for activity-dependent preconditioning of hippocampal neuronal survival | Request PDF - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/263548162_The_histone_lysine_demethylase_Kdm6b_is_required_for_activity-dependent_preconditioning_of_hippocampal_neuronal_survival
6. The histone demethylase Kdm6b regulates a mature gene expression program in differentiating cerebellar granule neurons | Request PDF - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/321846955_The_histone_demethylase_Kdm6b_regulates_a_mature_gene_expression_program_in_differentiating_cerebellar_granule_neurons
7. Roles of Kdm6a and Kdm6b in regulation of mammalian neural regeneration - bioRxiv, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.09.12.557354v2.full-text

8. Chromatinopathies - Institut für Humangenetik, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://humangenetik.uk-essen.de/forschung/chromatinopathies/
9. The phenomenal epigenome in neurodevelopmental disorders - Oxford Academic, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://academic.oup.com/hmg/article/29/R1/R42/5882585
10. Chromatinopathies: insight in clinical aspects and underlying epigenetic changes - PMC, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11003913/
11. Chromatinopathies: insight in clinical aspects and underlying epigenetic changes, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/377159021_Chromatinopathies_insight_in_clinical_aspects_and_underlying_epigenetic_changes
12. The emerging role of chromatin remodelers in neurodevelopmental disorders: a developmental perspective - PMC - PubMed Central, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8004494/
13. Chromatin modifiers in neurodevelopment - Frontiers, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.frontiersin.org/journals/molecular-neuroscience/articles/10.3389/fnmol.2025.1551107/full
14. The KDM6B mutation: Phenotype and clinical characteristics—Report of a case, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/361938036_The_KDM6B_mutation_Phenotype_and_clinical_characteristics-Report_of_a_case
15. KDM6B-Related Syndrome - Simons Searchlight, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.simonssearchlight.org/gene-guide/kdm6b/
16. The clinical and molecular spectrum of the KDM6B-related neurodevelopmental disorder., accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.broadinstitute.org/publications/broad1335011
17. KDM6B - Wikipedia, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/KDM6B
18. Chromatin regulator Kdm6b is required for the establishment and maintenance of neural stem cells in mouse hippocampus - bioRxiv, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2024.02.20.581302v1.full.pdf
19. KDM6B - PanelApp, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://panelapp.genomicsengland.co.uk/panels/genes/KDM6B
20. Cerebral folate deficiency | MedLink Neurology, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.medlink.com/articles/cerebral-folate-deficiency
21. Cerebral folate deficiency: A report of two affected siblings - PMC - PubMed Central, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10123369/
22. Cerebral Folate Deficiency - Symptoms, Causes, Treatment | NORD, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://rarediseases.org/rare-diseases/cerebral-folate-deficiency/

23. Cerebral Folate Deficiency in Autism - The Autism Community in ..., accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://tacanow.org/family-resources/cerebral-folate-deficiency/
24. How do you diagnose cerebral folate deficiency? - Dr.Oracle, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.droracle.ai/articles/414543/how-to-know-if-he-has-cerebral-folate-deficiency
25. (PDF) Folate receptor alpha autoimmunity and cerebral folate deficiency in autism spectrum disorders - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/279867684_Folate_receptor_alpha_autoimmunity_and_cerebral_folate_deficiency_in_autism_spectrum_disorders
26. FOLR1 gene: MedlinePlus Genetics, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://medlineplus.gov/genetics/gene/folr1/
27. Cerebral Folate Deficiency Syndrome: Early Diagnosis, Intervention ..., accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9370123/
28. FOLR1 Gene Variation With Adult-Onset Cerebral Folate Deficiency and Stable Clinical and MRI Features up to 2 Years | Neurology Genetics, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.neurology.org/doi/10.1212/NXG.0000000000200104
29. FOLR1-Related Cerebral Folate Transport Deficiency ... - NCBI - NIH, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK599286/
30. Cerebral folate deficiency in two siblings caused by biallelic variants including a novel mutation of FOLR1 gene: Intrafamilial heterogeneity following early treatment and the role of ketogenic diet - PMC - PubMed Central, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8260484/
31. A Clinical and Genetic Evaluation of Cases with Folate Receptor α Gene Mutation: A Case Series from Türkiye - MDPI, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.mdpi.com/2075-4418/15/7/892
32. FOLR1 gene - MedlinePlus, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://medlineplus.gov/download/genetics/gene/folr1.pdf
33. Cerebral Folate Deficiency, Folate Receptor Alpha Autoantibodies and Leucovorin (Folinic Acid) Treatment in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis - Semantic Scholar, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.semanticscholar.org/paper/Cerebral-Folate-Deficiency%2C-Folate-Receptor-Alpha-A-Rossignol-Frye/ce10492b902acd515aad9bc0706ccb7913b7e7c5
34. Folate receptor alpha autoimmunity and cerebral folate deficiency in autism spectrum disorders - Thieme Connect, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.3233/JPB-120067.pdf
35. FDA Initiates Approval of Leucovorin for Patients With Cerebral Folate Deficiency, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025,

https://www.pharmacytimes.com/view/fda-initiates-approval-of-leucovorin-calcium-tablets-for-patients-with-cerebral-folate-deficiency
36. (PDF) KDM6B Variants May Contribute to the Pathophysiology of Human Cerebral Folate Deficiency - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/366805581_KDM6B_Variants_May_Contribute_to_the_Pathophysiology_of_Human_Cerebral_Folate_Deficiency
37. Kdm6b Regulates the Generation of Effector CD8+ T Cells by Inducing Chromatin Accessibility in Effector-Associated Genes - PMC - PubMed Central, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11139061/
38. Kdm6b Regulates the Generation of Effector CD8+ T Cells by Inducing Chromatin Accessibility in Effector-Associated Genes | The Journal of Immunology | Oxford Academic, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://academic.oup.com/jimmunol/article-abstract/206/9/2170/7944657
39. Full article: Activation of epigenetic regulator KDM6B by Salmonella Typhimurium enables chronic infections - Taylor & Francis Online, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2021.1986665
40. KDM6B drives epigenetic reprogramming associated with lymphoid ..., accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10686565/
41. A Pan-Cancer Analysis Revealing the Dual Roles of Lysine (K)-Specific Demethylase 6B in Tumorigenesis and Immunity - Frontiers, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2022.912003/full
42. Determining the role of KDM6b in immune cell subsets in naïve mice.... - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/figure/Determining-the-role-of-KDM6b-in-immune-cell-subsets-in-naive-mice-Flow-cytometry_fig4_332357652
43. Knudson's "Two-Hit" Theory of Cancer Causation | Fox Chase Cancer Center - Philadelphia PA, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.foxchase.org/about-us/history/discoveries-fox-chase-research/knudsons-two-hit-theory-cancer-causation
44. Two-hit hypothesis - Wikipedia, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Two-hit_hypothesis
45. Two hits in one – the neurobiology of schizophrenia ..., accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.thesciencebreaker.org/breaks/neurobiology/two-hits-in-one-the-neurobiology-of-schizophrenia
46. What is the mechanism of action of leucovorin (folinic acid)?, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.droracle.ai/articles/350805/how-does-leucovorin-work
47. Study Details | NCT01602016 | A Folinic Acid Intervention for Autism Spectrum Disorders | ClinicalTrials.gov, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025,

https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01602016
48. The diagnostic utility of folate receptor autoantibodies in blood - ORBi, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/140487/1/The%20diagnostic%20utility%20of%20folate%20receptor%20autoantibodies%20in%20blood.pdf
49. SLC19A1-Related Folate Transport Deficiency - GeneReviews® - NCBI Bookshelf, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK617054/
50. Folate and Thiamine Transporters mediated by Facilitative Carriers (SLC19A1-3 and SLC46A1) and Folate Receptors - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/236059335_Folate_and_Thiamine_Transporters_mediated_by_Facilitative_Carriers_SLC19A1-3_and_SLC46A1_and_Folate_Receptors
51. Relative expression of the folate transport systems in brain... - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/figure/Relative-expression-of-the-folate-transport-systems-in-brain-parenchymal-cells-A_fig5_365700622
52. (PDF) Cerebral Folate Deficiency, Folate Receptor Alpha ..., accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/355896948_Cerebral_Folate_Deficiency_Folate_Receptor_Alpha_Autoantibodies_and_Leucovorin_Folinic_Acid_Treatment_in_Autism_Spectrum_Disorders_A_Systematic_Review_and_Meta-Analysis
53. Cerebral folate deficiency: Life-changing supplementation with folinic acid - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/7954280_Cerebral_folate_deficiency_Life-changing_supplementation_with_folinic_acid
54. Cerebral-folate-deficiency-presenting-as-refractory-seizures-and-CSWS-in-and-adult-, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://aesnet.org/abstractslisting/cerebral-folate-deficiency-presenting-as-refractory-seizures-and-csws-in-and-adult-
55. Case Report - :: Journal of Epilepsy Research, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.j-epilepsy.org/m/journal/view.php?number=263
56. Leucovorin for Autism - The Autism Community in Action, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://tacanow.org/family-resources/leucovorin-for-autism/
57. What is the dose of Leucovorin (Folinic acid) for cerebral deficit in the brain? - Dr.Oracle, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.droracle.ai/articles/17084/lucovorin-dose-brain-cerebral-deficit
58. leucovorin dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://reference.medscape.com/drug/leucovorin-343736
59. Leucovorin and Autism - Brain Treatment Center of Dallas, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://braintreatmentdallas.com/leucovorin-and-autism/
60. FDA Takes Action to Make a Treatment Available for Autism Symptoms, accesso

eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-action-make-treatment-available-autism-symptoms
61. Folinic acid - Wikipedia, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Folinic_acid
62. 5-Methyltetrahydrofolate, CSF - MLabs, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://mlabs.umich.edu/tests/5-methyltetrahydrofolate-csf
63. 5-methyltetrahydrofolate (CSF) - Synnovis |, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.synnovis.co.uk/our-tests/5-methyltetrahydrofolate-csf
64. 620008: 5-Methyltetrahydrofolate (CSF) - MNG Laboratories, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://mnglabs.labcorp.com/tests/620008/5-methyltetrahydrofolate-csf
65. FAQs - Autism - FRAT ® Test, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.fratnow.com/faqs.php
66. Folate Receptor Alpha Autoantibody Test (FRAT) - Dr. Frye, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://drfryemdphd.com/folate-receptor-alpha-autoantibody-test-frat/
67. Folate Receptor Alpha Autoantibodies in the Pediatric Acute-Onset Neuropsychiatric Syndrome (PANS) and Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections (PANDAS) Population - PubMed Central, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10890663/
68. Understanding FRAT Testing: A New Tool for Children with Autism and Developmental Concerns - Mid City Pediatrics in Shreveport, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://midcitypeds.com/understanding-frat-testing-a-new-tool-for-children-with-autism-and-developmental-concerns/
69. Centro di riferimento per la diagnosi e cura dell'epilessia nel bambino - Burlo Garofolo, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.burlo.trieste.it/content/centro-riferimento-diagnosi-cura-dellepilessia-nel-bambino
70. Fondazione Mondino: riconoscimento dalla Lega Italiana Contro l'Epilessia – LICE, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.mondino.it/fondazione-mondino-riconoscimento-dalla-lega-italiana-contro-lepilessia-lice/
71. Epilessia - Regione Emilia-Romagna Salute, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://salute.regione.emilia-romagna.it/epilessia
72. Centro Epilessia - Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.policlinicocampusbiomedico.it/unita-operativa/neurologia/centro-epilessia
73. Centro di Riferimento per le epilessie rare - Orphanet, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.orpha.net/it/expert-centres/centre/620070?orphaCode=620070
74. Liguria - LICE - Lega Italiana contro l'Epilessia, accesso eseguito il giorno ottobre

24, 2025, https://www.lice.it/LICE_ita/centri/liguria.php
75. Istituto Giannina Gaslini - Ospedale Pediatrico IRCCS - Portale delle Malattie Rare, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/dettaglio/96
76. I migliori ospedali per Epilessia infantile familiare benigna - Micuro, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.micuro.it/strutture?c=malattia-rara&id=325
77. Neuropsichiatria Infantile - GASLINI, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.gaslini.org/reparti/neuropsichiatria-infantile/
78. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.perildono.it/ente/fondazione-irccs-istituto-neurologico-carlo-besta/
79. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - RIN, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.reteneuroscienze.it/Istituto/fondazione-irccs-istituto-neurologico-carlo-besta/
80. SC Neurologia 7 - Epilettologia Clinica e Sperimentale - www.istituto-besta.it, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.istituto-besta.it/so-epilettologia-clinica-e-sperimentale
81. SS Diagnostica Epilettologica Integrata - www.istituto-besta.it, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.istituto-besta.it/ss-diagnostica-epilettologica-integrata
82. Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano - Portale delle Malattie Rare, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/dettaglio/49
83. EPILESSIE - Meyer - Azienda Ospedaliero Universitaria, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.meyer.it/cura-e-assistenza/attivita-sanitarie/185-epilessie
84. NEUROLOGIA PEDIATRICA - Meyer - Azienda Ospedaliero Universitaria, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.meyer.it/cura-e-assistenza/attivita-sanitarie/76-neurologia-pediatrica
85. Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer - Portale delle Malattie Rare, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.malattierare.gov.it/centri_cura/dettaglio/148
86. Centri di riferimento per l'epilessia, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.fiepilessie.it/centri-di-riferimento/
87. Meyer centro internazionale degli studi sull'epilessia pediatrica - Nove da Firenze, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.nove.firenze.it/b109271955-meyer-centro-internazionale-degli-studi-sull-epilessia-pediatrica.htm
88. La Federazione – UNIAMO, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://uniamo.org/la-federazione/
89. UNIAMO FEDERAZIONE ITALIANA MALATTIE RARE ONLUS | UNIAMO F.I.M.R. ONLUS Scheda Verificata - Italia non profit, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025,

https://italianonprofit.it/scheda-ente/uniamo-federazione-italiana-malattie-rare-onlus-uniamo-f.i.m.r.-onlus/
90. Uniamo Federazione Italiana Malattie Rare - Aisphem, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.aisphem.it/index.php/unisciti-a-noi/donazioni/item/266-uniamo-federazione-italiana-malattie-rare
91. Rai per il Sociale - UNIAMO - Federazione Italiana Malattie Rare - Rai.it, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.rai.it/dl/sociale/website/ContentItem-92eeea38-8b06-4351-aa2e-ff6da96f05a7.html
92. UNIAMO -Federazione Italiana Malattie Rare - Associazione Italiana per la Ricerca sulla Distonia, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.distonia.it/uniamo-federazione-italiana-malattie-rare/
93. Rai per il Sociale - Federazione Italiana Epilessie - Rai.it, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.rai.it/dl/sociale/website/ContentItem-6d5ab383-94fc-4793-92bc-10b6acd23a3f.html
94. FIE - Federazione Italiana Epilessie - Trenta Ore per la Vita, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.trentaore.org/associazioni/fie-federazione-italiana-epilessie/
95. Federazione Italiana Epilessie, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.fiepilessie.it/
96. OSSERVATORIO EPILESSIA 2024 - Senato, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg19/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/430/021/Presentazione_FIE.pdf
97. Organizzazione e Statuto - Federazione Italiana Epilessie, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.fiepilessie.it/organizzazione-e-statuto/
98. KDM6B Variants May Contribute to the Pathophysiology of Human Cerebral Folate Deficiency - MDPI, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.mdpi.com/2079-7737/12/1/74/review_report
99. KDM6B Variants May Contribute to the Pathophysiology of Human Cerebral Folate Deficiency - PubMed, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36671766/
100. Cerebral folate deficiency: A report of two affected siblings - ResearchGate, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.researchgate.net/publication/370323323_Cerebral_folate_deficiency_A_report_of_two_affected_siblings
101. Case Report: Cerebral folate deficiency caused by FOLR1 variant - Frontiers, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2024.1434209/full
102. Disease Development - Autoimmune Disease | Johns Hopkins Pathology, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pathology.jhu.edu/autoimmune/development

103. Exploring the “Multiple-Hit Hypothesis” of Neurodegenerative Disease: Bacterial Infection Comes Up to Bat - PubMed Central, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6546885/
104. Two-Sample Mendelian Randomization Study Identifies Tissue-Dependent Risk Genes in Autoimmune Diseases - MDPI, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.mdpi.com/1467-3045/46/11/731
105. Folate deficiency in women with epilepsy: a scoping review | Brain - Oxford Academic, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awaf298/8280061?searchresult=1
106. Cerebral Folate Deficiency Syndrome: Early Diagnosis, Intervention and Treatment Strategies - MDPI, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.mdpi.com/2072-6643/14/15/3096
107. Leucovorin, MTHFR, and Mental Health: Understanding the Connection Between Folate Metabolism and Brain Function - Open Road Psychiatric Services, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://www.openroadpsych.com/blog/leucovorin-mthfr-and-mental-health-understanding-the-connection-between-folate-metabolism-and-brain-function
108. Cerebral folate deficiency - Wikipedia, accesso eseguito il giorno ottobre 24, 2025, https://en.wikipedia.org/wiki/Cerebral_folate_deficiency