

# Terapia ormonale nella gestione acuta dei cluster di crisi nell'epilessia secondaria a mutazione del gene PCDH-19.

C. Spagnoli, G. Bertani, A. Iodice, G.G. Salerno, D. Frattini, C. Fusco

U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio nell'Emilia

## RAZIONALE E OBIETTIVI

L'epilessia associata a mutazioni del gene PCDH19 (PCDH19-FE) si caratterizza per crisi prevalentemente focali motorie o ipomotorie con sintomi affettivi, che si verificano in cluster con e senza febbre (1). Processi di tipo infiammatorio, con conseguente danno della barriera emato-encefalica, sono indicati come possibile meccanismo patogenetico (2). A supporto dell'esistenza di un razionale specifico nell'uso della terapia ormonale, è da segnalare il riscontro, nei fibroblasti di pazienti con PCDH19-FE, di bassi livelli di allopregnanolone (modulatore dei recettori GABA con azione anti-convulsiva) e di un'alterata espressione dell'aldo-keto reduttasi 1C1-3 (3).

I dati clinici di letteratura relativi all'esistenza e all'efficacia di strategie terapeutiche specifiche per il controllo dei cluster di crisi in queste pazienti sono ancora scarsi (4).

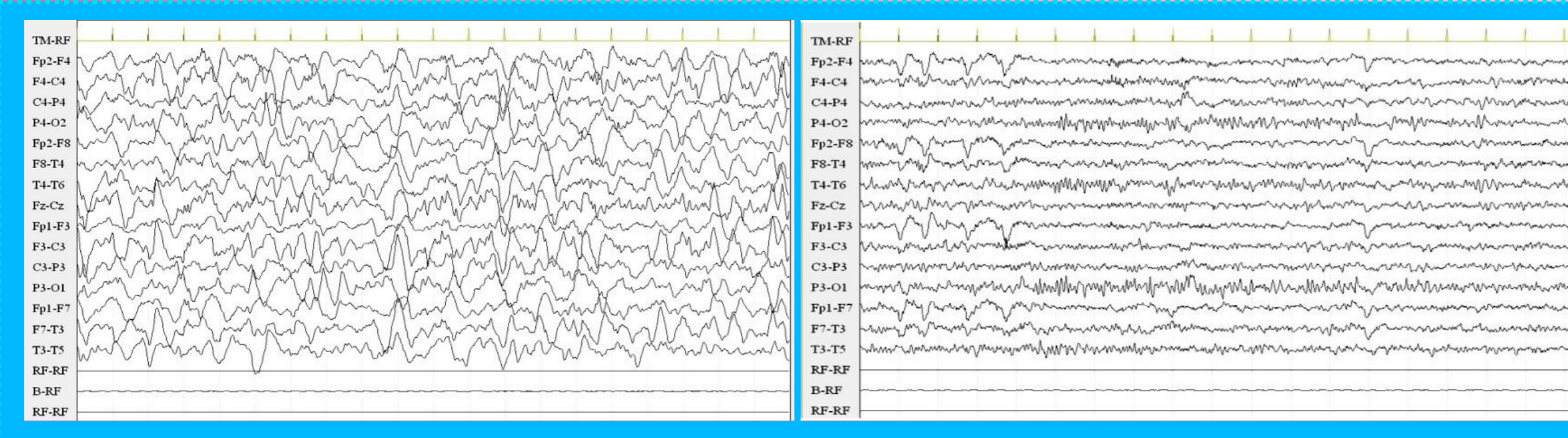
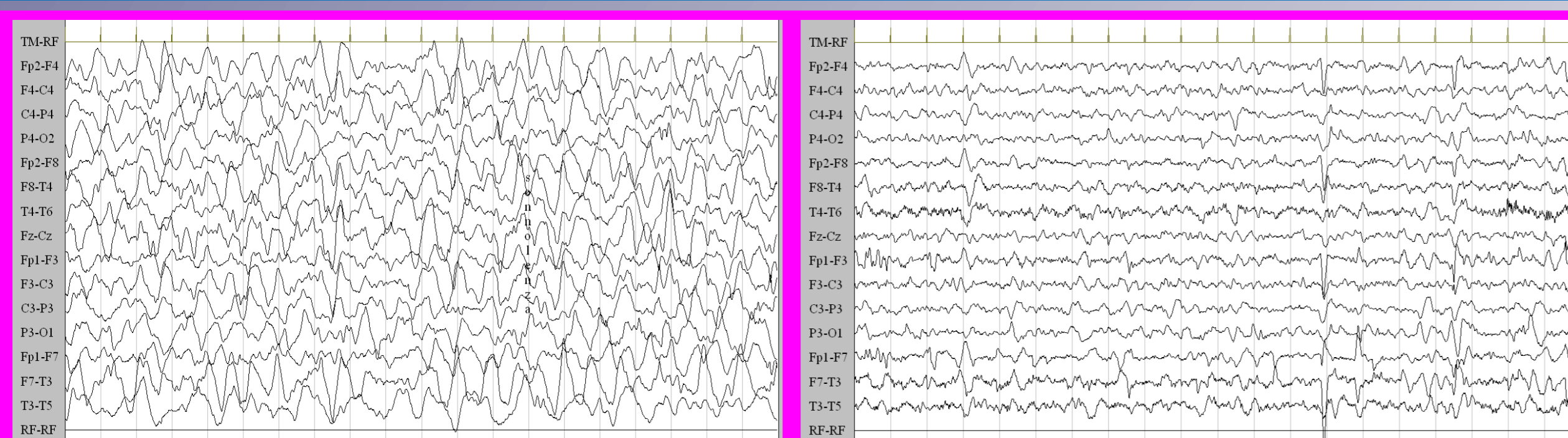
## METODI

Analisi dei dati elettroclinici di due pazienti con PCDH19-FE sottoposte a terapia ormonale per il controllo di cluster critici.

## RISULTATI

**Paziente 1** Esordio a 18 mesi, in corso di febbre, con cluster di crisi a semeiologia polimorfa. All'EEG rallentamento dell'attività di fondo. Progressivo deterioramento comportamentale e della vigilanza, tendenza al mutacismo nonostante tentativi terapeutici con lorazepam e fenitoina e.v. e carbamazepina. Introdotto ACTH i.m. a basse dosi (0,0125 mg/kg/die per 15 giorni, poi a scalare) con progressivo controllo delle crisi entro una settimana e successivo miglioramento dell'elettrogenesi corticale. Diagnosi di PCDH19-FE con mutazione frameshift pLeu807Profs\*6 in duplicazione eterozigote c.2406\_2419 dup. In terapia con valproato, a 8 anni viene ricoverata per cluster di crisi afebrili cloniche focali e toniche generalizzate. All'EEG: attività di fondo delta non reagente, massima sulle regioni fronto-centro-temporali bilaterali. Clinicamente: letargia alternata a brevi periodi di veglia in cui appariva apatica e mutacica. Alla luce del dato di encefalopatia epilettica acuta, intrapresa terapia con metil-prednisolone endovena (20 mg/kg/die) per 3 giorni, seguito da deflazacort orale, con cessazione quasi immediata delle crisi, normalizzazione del livello di vigilanza e del comportamento sociale in 2 giorni e ritorno delle funzioni verbali al livello precedente in 6 giorni, parallelamente alla normalizzazione dell'EEG, con ritorno ad un'attività di fondo alpha nel controllo a 2 settimane (5).

**Paziente 2** Esordio a 15 mesi con cluster di crisi polimorfe in apiressia, non responsive a diazepam, midazolam in infusione continua né fenitoina e.v. All'EEG: marcato rallentamento diffuso, a prevalenza P-O-T bilaterale (dx > sin). Con la somministrazione di ACTH i.m. a basse dosi (0,0125 mg/kg/die per 15 giorni, poi a scalare): rapida riduzione della frequenza delle crisi (controllo entro 10 giorni) e significativo miglioramento EEG e cognitivo-relazionale dopo 2 settimane. Successivo riscontro all'analisi molecolare del gene PCDH19 di sostituzione nucleotidica in eterozigosi c.1078G>C, sostituzione aminoacidica .Glu360Gln. In seguito, crisi isolate o in grappoli di 2-4, di breve durata, a ricorrenza semestrale-annuale, generalmente concomitanti a processi flogistici febbrili/gastroenterite, trattati con benzodiazepine. A 4 anni di età, recidiva di cluster di crisi polimorfe, con frequenza elevata, per 4 giorni, inizialmente con normale livello di vigilanza e comportamento, non responsive all'infusione di midazolam in pompa. All'EEG attività lenta inizialmente emisferica destra (> in C-P), poi diffusa, con associata modificazione del comportamento (agitazione psicomotoria), configurante encefalopatia epilettica acuta. Introdotto metil-prednisolone (20 mg/kg/die per 3 giorni) con remissione degli episodi critici entro 36 ore, seguito da deflazacort orale. Al controllo EEG in 10ma giornata: riduzione significativa della componente di onde lente e ripresa di ritmi fisiologici.



## CONCLUSIONI

Come segnalato in precedenza (2, 5, 6), la terapia ormonale risulta efficace nel controllo dei cluster di crisi nelle pazienti con PCDH19-FE.

Nella nostra esperienza la risposta al metilprednisolone e.v. è risultata più rapida rispetto all'ACTH i.m. nel controllo delle crisi, mentre risultano maggiormente sovrapponibili i tempi di recupero degli aspetti neurofisiologici e cognitivo-comportamentali.

I nostri dati suggeriscono l'ipotesi di un approccio terapeutico iniziale con metilprednisolone e.v. nella PCDH19-FE in corso di cluster protratti configuranti una possibile evoluzione in encefalopatia epilettica acuta, anche in considerazione dell'assenza di effetti collaterali rilevanti.

### Bibliografia

1. Marini C, Darra F, Specchio N, Mei D, Terracciano A, Parmeggiani L, et al. Focal seizures with affective symptoms are a mayor feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:2111-2119.
2. Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, Sugawara Y, Sakuma H, Tomonoh Y, et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH-19 female epilepsy. *Seizure* 2015;27:1-5.
3. Tan C, Shard C, Ranieri E, Hynes K, Pham DH, Leach D, et al. Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Hum Mol Genet* 2015 Jun 29. pii: ddv245.
4. Lotte J, Bast T, Bursiak P, Coppola A, Cross JH, Dimova P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*. 2016 Feb;35:106-10. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.006.
5. Bertani G, Spagnoli C, Iodice A, Salerno GG, Frattini D, Fusco C. Steroids efficacy in the acute management of seizure clusters in one case of PCDH19 female epilepsy. *Seizure*. 2015;32:45-6.
6. Higurashi N, Nakamura M, Sugai M, Ohfu M, Sakauchi M, Sugawara Y, et al. PCDH19-related female-limited epilepsy: further details regarding early clinical features and therapeutic efficacy. *Epilepsy Res* 2013;106:191-199.