

Riscontro di displasia corticale focale in bambina con encefalopatia epilettica farmacoresistente

*Vacchetti M.,*Rampone S.,*Valerio M.,*Gaiotti F.,*Casabianca M.,*Torta F., § Vittorini R., § Rainò E., § Capizzi G.

§ S.C.D.U. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino;

*Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Sezione di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Torino

RAZIONALE E OBIETTIVI

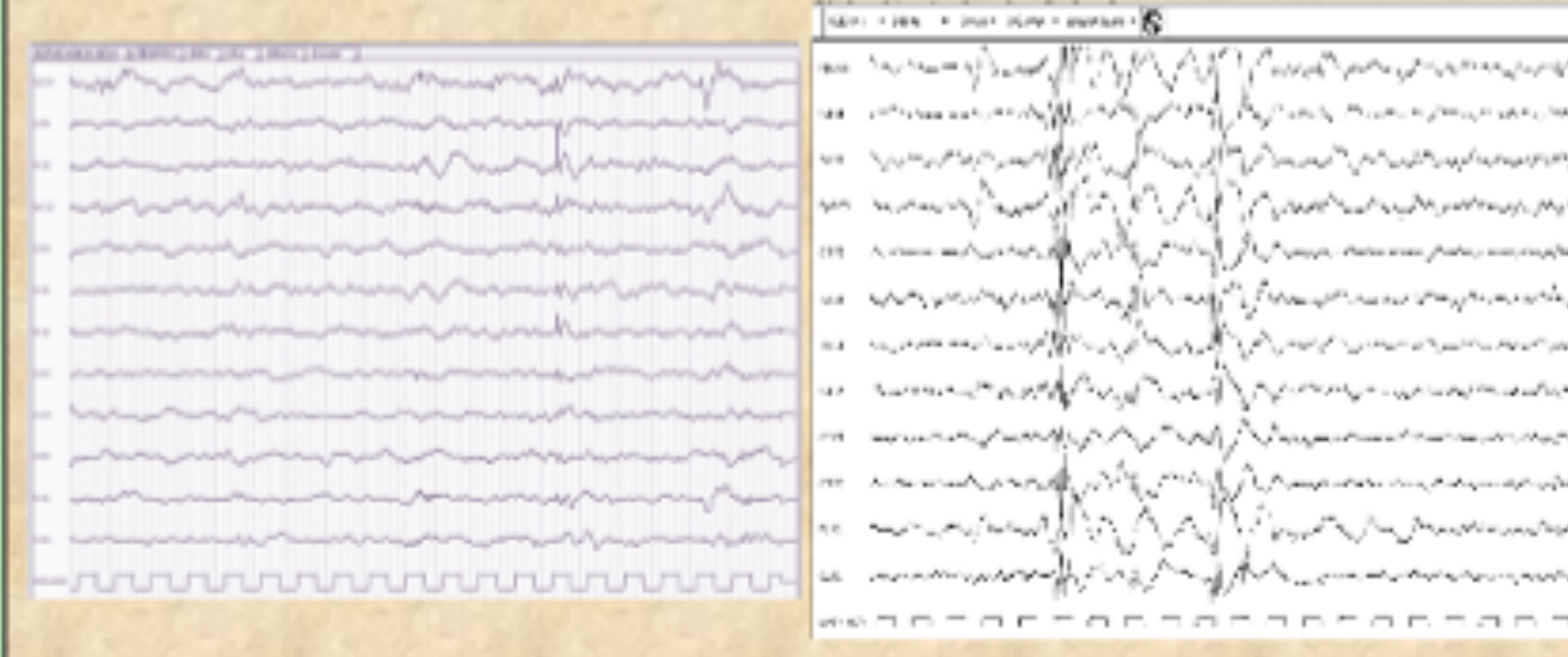
Si presenta il caso di una bambina seguita presso il Servizio di Neuropsichiatria Infantile dell'Ospedale Infantile Regina Margherita di Torino per encefalopatia epilettica farmacoresistente.

Anamnesi familiare: Familiarità in linea paterna per crisi convulsive (crisi convulsive a 1 mese di vita con ipocalcemia, riscontro di focalità EEGrafica fronto-parietale destra, non successivi controlli). Dislessia in una cugina paterna. Familiarità positiva per mancinismo.

Anamnesi personale: Femmina, 4 anni e 6 mesi. Secondogenita, nata a termine da gravidanza decorsa fisiologicamente con TC per pregresso TC. Iniziale sviluppo NPM apparentemente nella norma.

A 13 mesi esordio di crisi a tipo spasmo (flesso-abduzione degli AASS e flessione del capo) talvolta in salve. All'EEG si evidenziava la presenza di sporadiche anomalie focali in sede anteriore destra e di importanti anomalie diffuse con la registrazione di crisi tipo spasmo con PO, PPO e P seguite da desincronizzazione rapida diffusa.

All'E.O.N., compatibilmente con la scarsa collaborazione della paziente, non segni neuropatologici; sviluppo nel tempo di mancinismo.



EEG registrati all'esordio della sintomatologia critica: anomalie focali anteriori destre e complessi PO e PPO diffusi

METODI

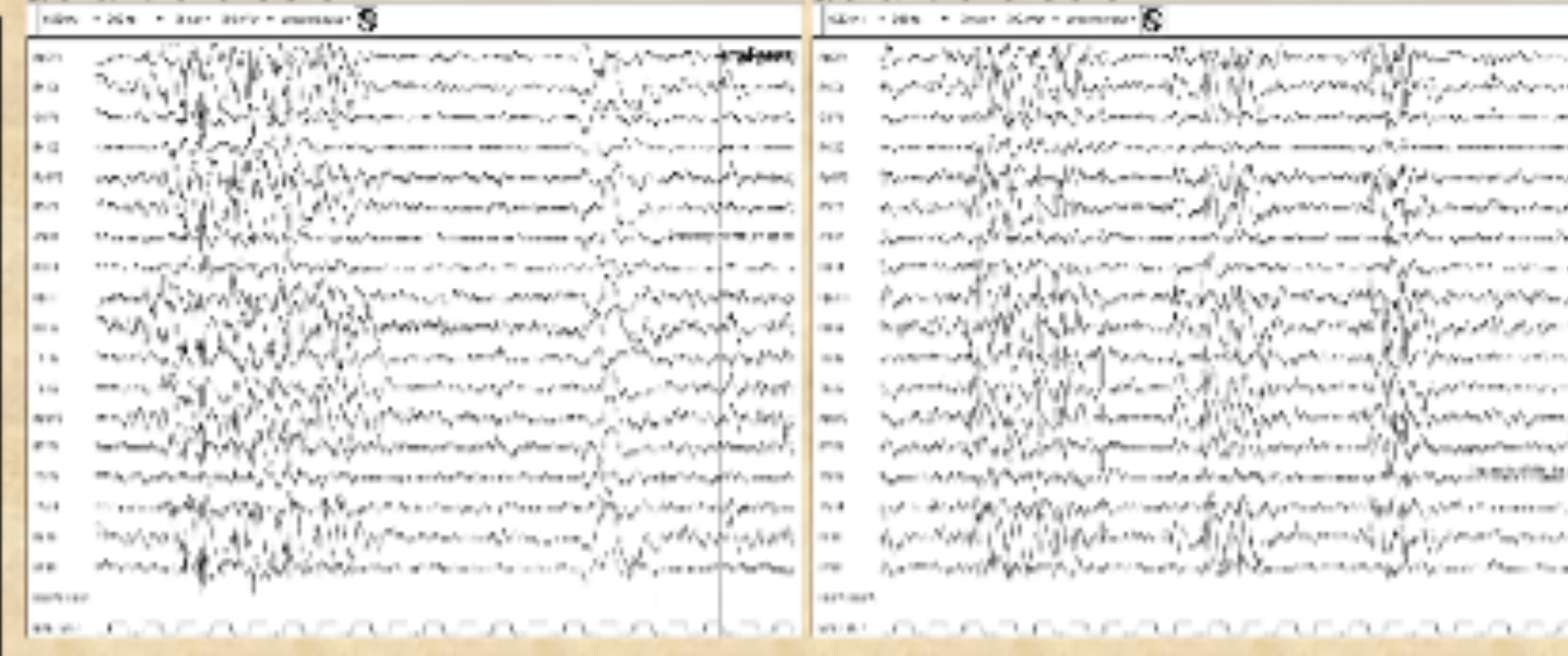
A 15 mesi la bambina eseguiva una prima RM encefalo refertata di norma; eseguito screening metabolico (aminoacidogramma plasmatico, acidi organici urinari e aminoacidogramma urinario) risultato negativo. Sono state eseguite ripetute indagini poligrafiche che evidenziavano una incostante focalità fronto-centrale destra con tendenza alla bisincronia secondaria.

Nei primi anni di vita, parallelamente alla presenza di epilessia farmacoresistente, ha iniziato a strutturarsi un quadro di ritardo delle acquisizioni neuropsicomotorie evidenziato con valutazione cognitiva effettuata all'età di 2 anni e 10 mesi mediante scala Bayley ove ha ottenuto un punteggio composito di 65, corrispondente a un ritardo cognitivo di grado lieve.

Pertanto, l'evoluzione del dato clinico ed elettroencefalografico sembravano deporre per un'encefalopatia epilettica Lennox-like meritevole di indagini genetiche: si eseguivano Arrays-CGH che evidenziavano una duplicazione parziale della regione 17p13.1-p12, ereditata dalla madre e a incerto significato patogenetico, e pannello genetico per encefalopatia epilettica (Gaslini-Galliera), comprendente i geni ALDH7A1, PNPO, ARHGFB9, SLC25A22, PLCB1, TBC1D24, PNKP, KCNT1, KCNQ2, SCN2A, SCN8A, STXBPI, SCN1A, PCDH19, CDKL5, SPTAN1, SLC2A1, ST3GAL3, GRIN2A, che risultava di norma.

Nel corso degli anni sono stati eseguiti tentativi terapeutici con ACTH, valproato, clonazepam, levetiracetam. All'ultimo follow up, la bambina era in terapia con idrocortisone, topiramato, vigabatrin, clobazam e lamotrigina. Tutti i farmaci provati, in varie associazioni, sono risultati inefficaci nel controllo delle crisi che sono persistite sino ad oggi e che avvengono a cadenza pressochè quotidiana caratterizzandosi come crisi tipo spasmo al cingolo superiore con flessione del capo, spesso in clusters.

All'età di 3 anni e 10 mesi si eseguiva una video-EEG prolungata per 48 ore che evidenziava un quadro di encefalopatia epilettica notevolmente attiva, in veglia e soprattutto in sonno, con attività parossistica e maggior espressione fronto-centrale bilaterale, ma prevalente a destra, con la registrazione di crisi cliniche a tipo spasmo in flessione.

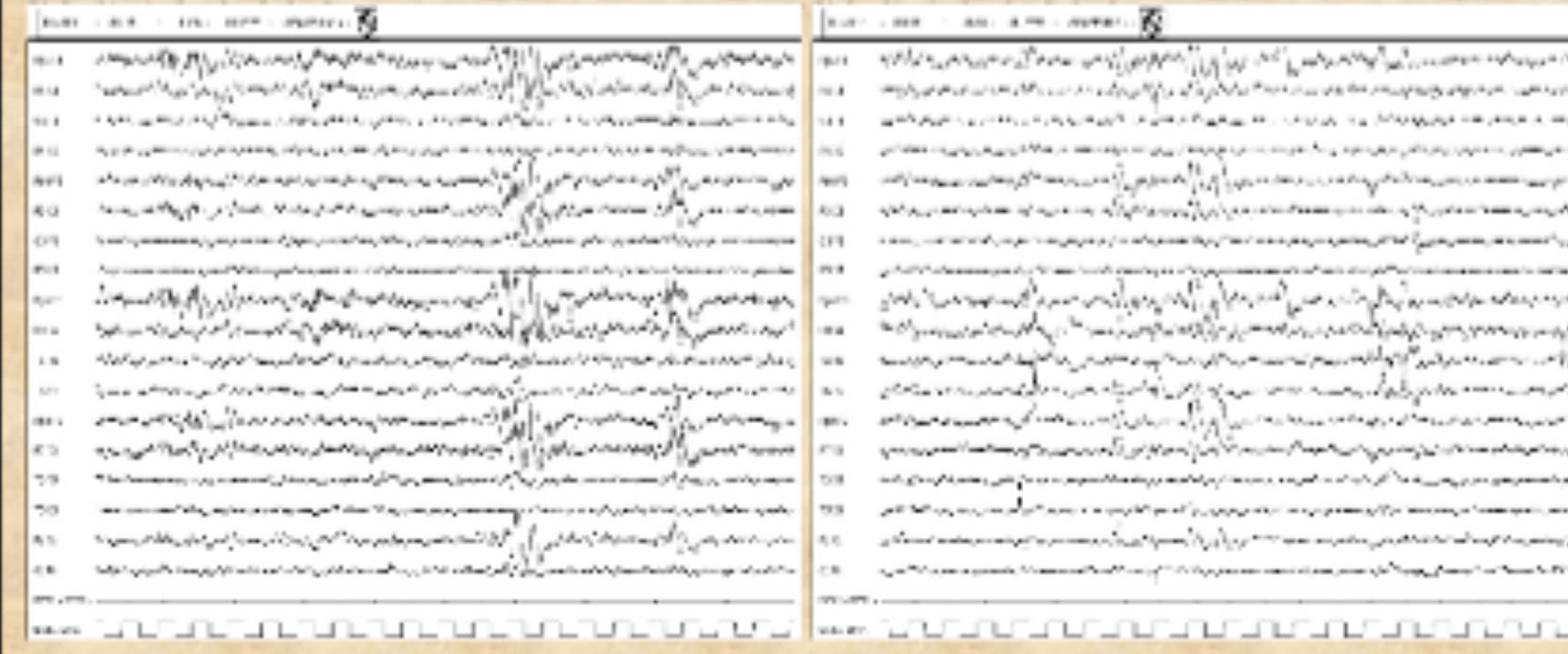


EEG che evidenziano il delinarsi di un quadro di encefalopatia epilettica con complessi PO e PPO diffusi.

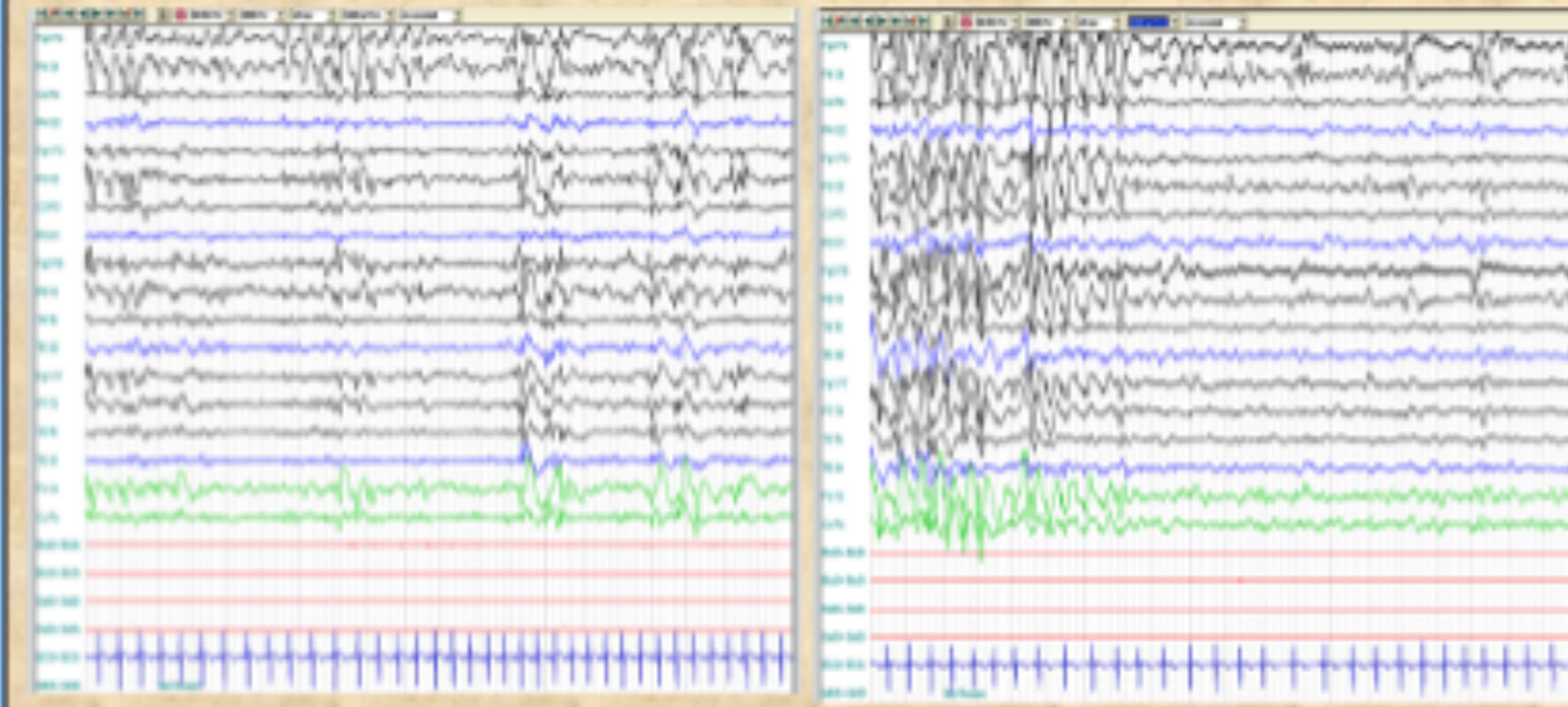
RISULTATI

Sulla base della farmacoresistenza e dell'attività parossistica registrata in corso di VEEG prevalente in sede fronto-centrale destra, all'età di 4 anni, la bambina effettuava una seconda RM encefalo T 1,5 che evidenziava un abnorme ispessimento corticale a carico della II e III circonvoluzione frontale di destra, compatibile con un quadro di displasia corticale. In base al reperto neuroradiologico, alla sede della lesione, che dovrebbe situarsi anteriormente rispetto alle vie motorie e all'ipotetica sede dell'area del linguaggio in caso di emisfero destro dominante in mancina, e al dato clinico ed elettroencefalografico della bambina, si poneva indicazione al trattamento di chirurgia dell'epilessia con lesionectomia dell'area displasica.

Pertanto, al momento la bambina sta eseguendo iter pre-chirurgico per cui eseguirà ulteriori indagini tra cui RM Encefalo con trattografia e arteriografia c/o Centro di Chirurgia dell'Epilessia Claudio Munari dell'Ospedale Niguarda di Milano ove effettuerà l'intervento. Sono inoltre in corso valutazioni neuropsicologiche pre-chirurgiche secondo linee guida LICE per la Chirurgia dell'Epilessia (effettuata valutazione cognitiva con scala WPPSI all'età di 4 anni e 6 mesi con QI totale di 53).



Sul quadro di encefalopatia epilettica si delinea la presenza di anomalie focali prevalenti sulle derivazioni frontali, più ampie a destra.



EEG registrato durante LTM: EEG destrutturato con presenza di anomalie diffuse a prevalenza frontale bilaterale, ma più evidenti a destra.

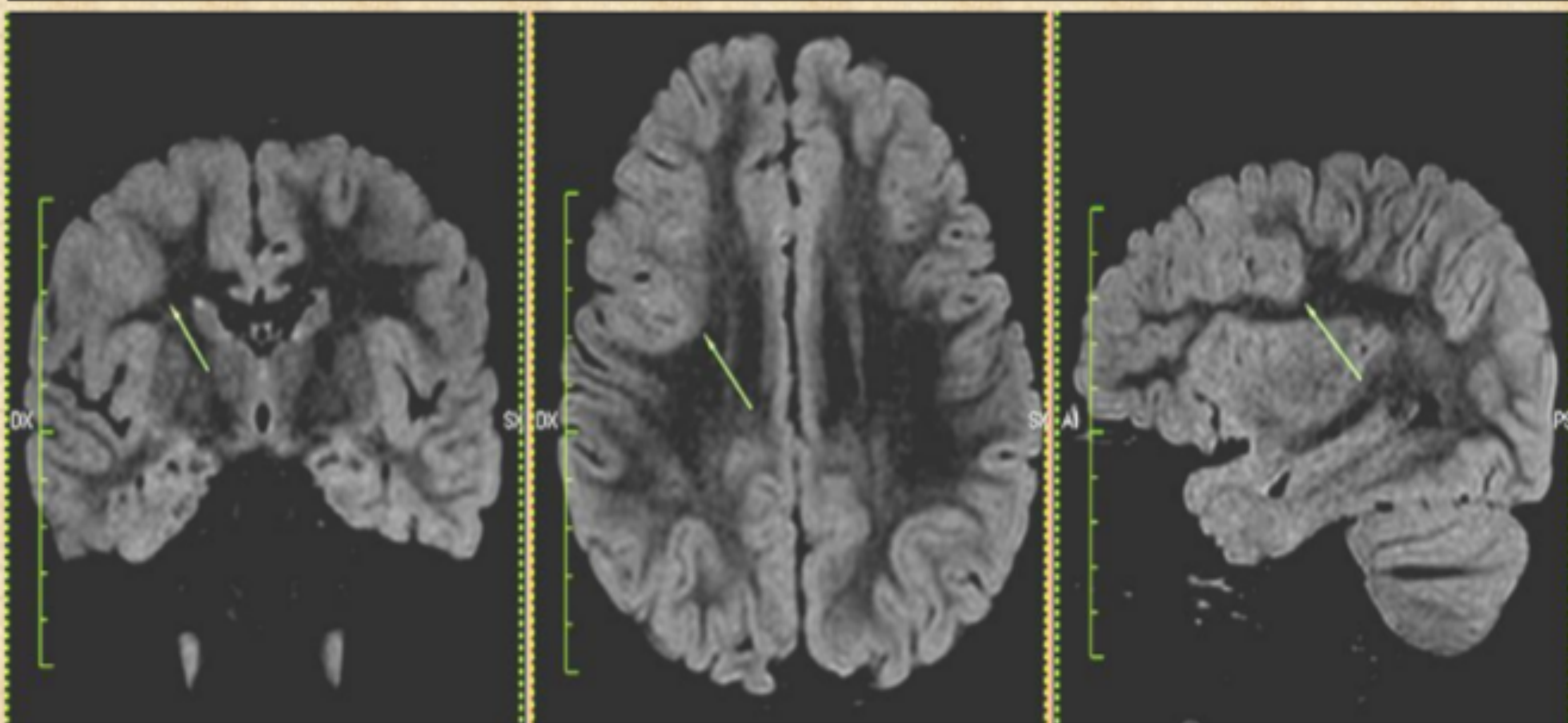


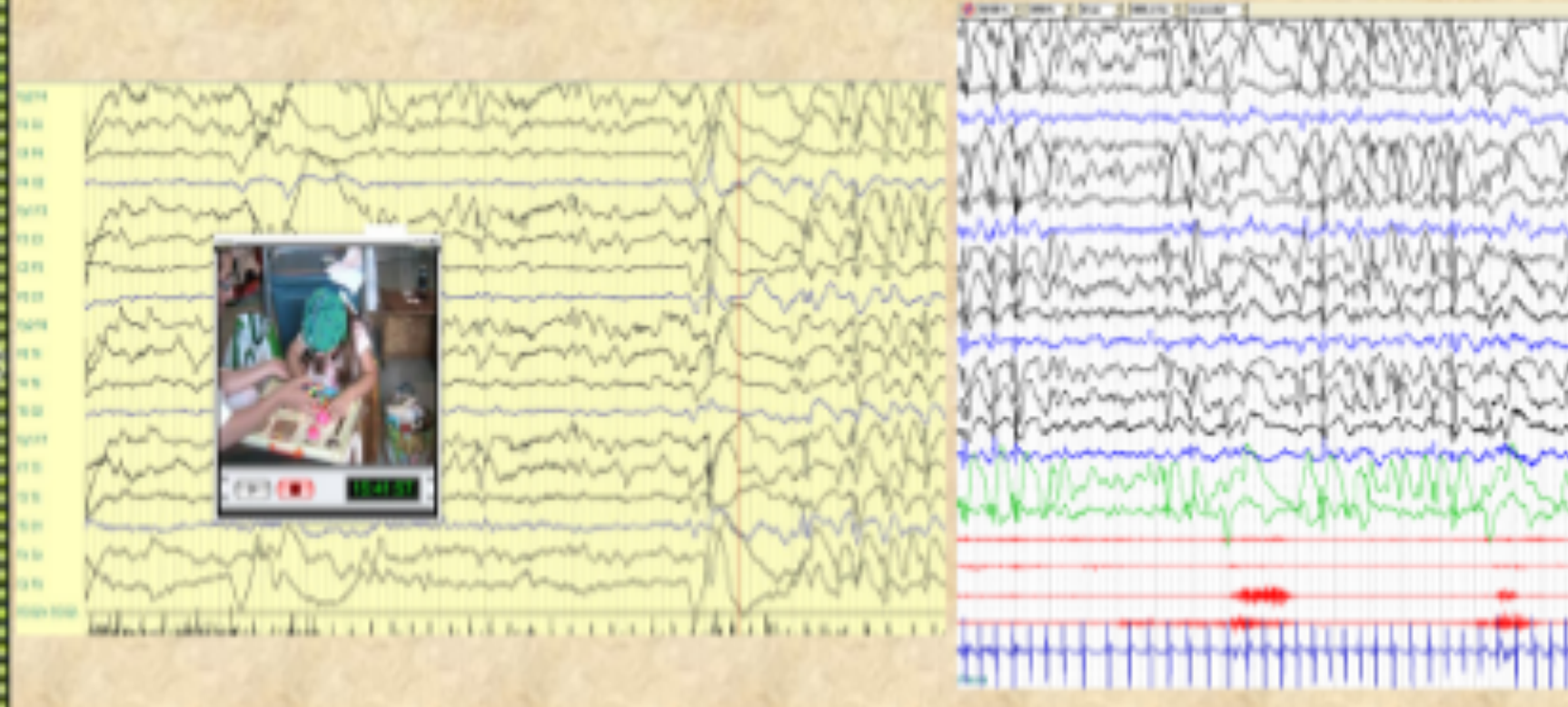
Fig. 1 Sequenze FLAIR RM encefalo nelle tre sezioni (coronale, assiale e sagittale); la freccia indica la sede della lesione displasica.

CONCLUSIONI

La paziente risultava di difficile collocazione nosografica, in quanto all'esordio non presentava un quadro clinico ed EEGrafico tipico della sindrome di West (esordio tardivo degli spasmi, tracciato con desincronizzazioni rapide diffuse, ma privo di franca ipsaritmia) e in seguito si delineava un quadro Lennox-like senza soddisfare pienamente i criteri clinici della sindrome di Lennox-Gastaut (esclusiva presenza di crisi a spasmo). Il quadro EEGrafico che mostrava bisincronia secondaria deponeva per una verosimile origine focale della sintomatologia critica, come ampiamente descritto in letteratura (Mahmoud Mohammadi, 2014; Tomoyuki Akiyama, 2011).

Inoltre, il delinarsi di una focalità parossistica più netta e maggiormente evidente sulle regioni anteriori di destra, seppur sempre con forte tendenza alla diffusione, come evidenziato nel corso dell'ultima VEEG LTM, ha indotto ad effettuare la seconda RM Encefalo con studio mirato sulla regione corticale corrispondente al focus epilettogeno evidenziato in corso di VEEG, che permetteva di individuare la presenza di una displasia corticale. Dato il sospetto lesionale, qualora anche la seconda RM Encefalo basale fosse risultata negativa, la paziente sarebbe stata inviata ad effettuare ulteriori indagini quali RM Encefalo 3T e PET Encefalo.

Nei pazienti con riscontro di displasia corticale focale, che anche si collochi in un contesto clinico globale di encefalopatia epilettica, è descritto che il trattamento chirurgico della lesione sia caratterizzato da un outcome favorevole con una riduzione, o scomparsa, delle crisi e con un miglioramento del funzionamento prestazionale globale (Joon Won Kang, 2013; Yoshiko Iwatani, 2011; Su Jeong You, 2006).



Crisi tipo spasmo registrate durante LTM.

BIBLIOGRAFIA

- Joon Won Kang, 2013. Seizures outcome of infantile spasm with focal cortical dysplasia. Brain & Development.
- Yun Jin Lee, 2009. Resective Pediatric Epilepsy Surgery in Lennox-Gastaut Syndrome. Pediatrics.
- LICE, 2010. Percorsi diagnostico-terapeutici in chirurgia dell'epilessia.
- Mahmoud Mohammadi, 2014. Asymmetrical generalized paroxysmal fast activities in children with intractable localization-related epilepsy. Brain & Development.
- Su Jeong You, 2006. Epilepsy surgery in a patient with Lennox-Gastaut syndrome and cortical dysplasia. Brain & Development.
- Joanna Kabat, 2012. Focal cortical dysplasia-review. Polish Journal of Radiology.
- Tomoyuki Akiyama, 2011. Focal-onset myoclonic seizures and secondary bilateral synchrony. Epilepsy Research.
- Yoshiko Iwatani, 2011. Long-term developmental outcome in patients with West syndrome after epilepsy surgery. Brain & Development.