

Sindrome di West ed epilessia mioclonica giovanile: una coincidenza?

West Syndrome followed by Juvenile Myoclonic Epilepsy: a coincidental occurrence?

G. Giordano^a, R. Nardello^a, G. Tripi^a, C. Spitaleri^a, G.R. Mangano^b, A. Fontana^a, S. Mangano^a

^aDipartimento Materno Infantile e di Andrologia e Urologia, Unità di Neuropsichiatria Infantile, Università di Palermo, Italy

^bDipartimento di Psicologia, Università di Palermo, Italy

Summary

West syndrome (WS) is an age-dependent epilepsy with onset peak in the first year of life, whose aetiology may be symptomatic or cryptogenic. Long-term cognitive and neurological prognoses are usually poor and seizure outcome is also variable. Over the past two decades a few patients with favourable cognitive outcome and with total recovery from seizures were identified among the cryptogenic group suggesting an idiopathic aetiology. Recent research has described two children with idiopathic WS who later developed a childhood absence epilepsy (CAE). We report a child with WS with onset at 8 months of age followed by some clusters of bilateral, arrhythmic myoclonic jerks of the upper limbs, mainly on

awakening, synchronous with the generalized discharges of 4 Hz spike-wave occurring at 12 years of age and sensitive to Levetiracetam suggesting a juvenile myoclonic epilepsy (JME). This unusual evolution, which was never reported previously, suggests that both seizure types may share some genetically determined pathophysiological processes which produce a susceptibility to seizure and emphasizes that the transition between different age-related epileptic phenotypes may involve also the WS.

Key words: west syndrome, juvenile myoclonic epilepsy, idiopathic epilepsy, infantile spasms, hairy elbows syndrome

Introduzione

La Sindrome di West (WS) è una sindrome epilettica età dipendente che generalmente esordisce, entro il primo anno di vita. La WS si caratterizza per la presenza di spasmi, che spesso si presentano in clusters, ritardo o deterioramento psicomotorio ed uno specifico quadro elettroencefalografico interictale chiamato ipsaritmia⁽¹⁾.

Secondo la classificazione dell'ILAE delle Epilessie e delle Sindromi epilettiche, la WS può essere sintomatica nell'80% dei casi, o criptogenetica nel restante 20%.

Dal momento che solo in pochi casi è possibile identificare i fattori etiologici, eccetto che per una predisposizione familiare, un'origine idiopatica deve essere inoltre considerata^(2,3). Di solito la WS è legata ad una prognosi a lungo termine infausta sia da punto di vista neurologico che cognitivo e solo dal 9 al 24 % dei pz. ha un livello intellettuale normale o leggermente deficitario⁽⁴⁻⁵⁾.

L'outcome delle crisi è variabile. Un dettagliato studio a lungo termine riporta che su 147 pz con WS, 143 avevano un'interruzione degli spasmi prima dei tre anni; un terzo

dei paz. rimaneva libero da crisi, un altro terzo presentava crisi giornalmente o mensilmente, ed il restante numero aveva crisi meno di frequente. Le crisi erano parziali o focali e spesso secondariamente generalizzate nel 27% dei pz. Nel 18% dei pz. evolveva nella sindrome di Lennox Gastaut⁽⁵⁾. Di recente, sono stati descritti due bambini che all'età di 8 e 3 mesi svilupparono una WS idiopatica e successivamente, all'età di 6 e 4 anni rispettivamente, da un'epilessia assenza⁽⁶⁾. Riportiamo il caso di un bambino con WS esordita all'età di 8 mesi, seguita da Epilessia mioclonica giovanile all'età di 12 anni. Questa evoluzione inusuale, mai descritta in passato, suggerisce che entambe le epilessie potrebbero condividere un substrato patofisiologico e genetico che determina una suscettibilità a convulsivare età dipendente.

Caso clinico

Il probando è secondogenito di genitori non consanguinei, nato da gravidanza decorsa fisiologicamente ed esitata a termine in parto spontaneo. Il peso alla nascita era di 3820 gr. Il gentilizio negativo per patologia neurologica. È giunto per la prima volta al nostro Dipartimento all'età di 8 mesi per la presenza, di spasmi simmetrici (3-4 al giorno) in cluster, soprattutto in veglia. All'esame neurologico presentava una lieve ipotonia, mancato controllo del capo, perdita del sorriso ed indifferenza all'ambiente circostante. La registrazione EEG interictale mostrava punte diffuse ed asincrone ad alto voltaggio ed onde lente (Fig 1). Posta diagnosi di WS, fu iniziato l'ACTH che determinò il controllo delle crisi e la risoluzione del quadro ipsartimico all'EEG in circa dieci giorni.

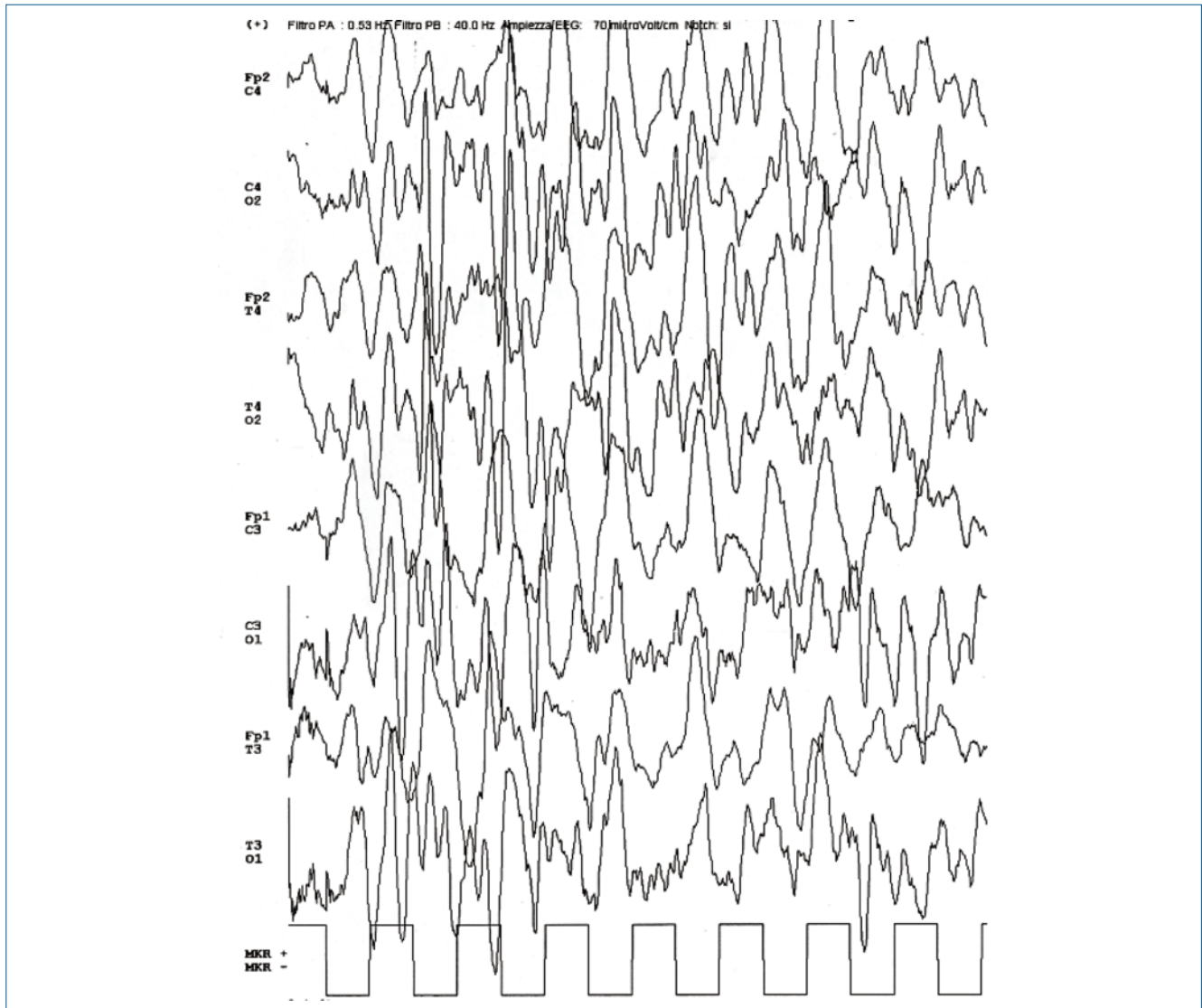


Fig. 1 - EEG interictale con punte diffuse ed asincrone ad alto voltaggio ed onde lente.

Successivamente lo sviluppo mentale e motorio è stato nel range della normalità. Ad un anno di età è stata posta inoltre diagnosi di Hair elbow Sindrome. La RMN mostrava un lieve aumento dell'emisfero posteriore destro (Fig 2). Il cariotipo era normale e la ricerca di mutazioni per il gene ARX, e l'analisi molecolare delle regioni subtelomeriche era negativa. Test di laboratorio e metabolici risultarono nella norma. All'età di 4 anni il QI era di 47 (Stanford - Binet Intelligence scale Form). Durante il follow-up l'esame neurologico era nella norma e l'EEG adeguato per l'età. All'età di 12 anni il ragazzo ha presentato mioclonie bilaterali agli arti superiori spesso in cluster, soprattutto in veglia, sincrone con scariche di P-O a 4 c/s. Il trattamento con Levetiracetam ha permesso un controllo parziale delle crisi. Le sue performance scolastiche sono risultate mediocri e ha necessitato di un sostegno educativo. A 12 anni e 6 mesi mostrava un ritardo mentale moderato (Wechsler Intelligence Scale for Children WISC-III; Full scale IQ = 38, Verbal IQ = 44, Performance IQ = 45).

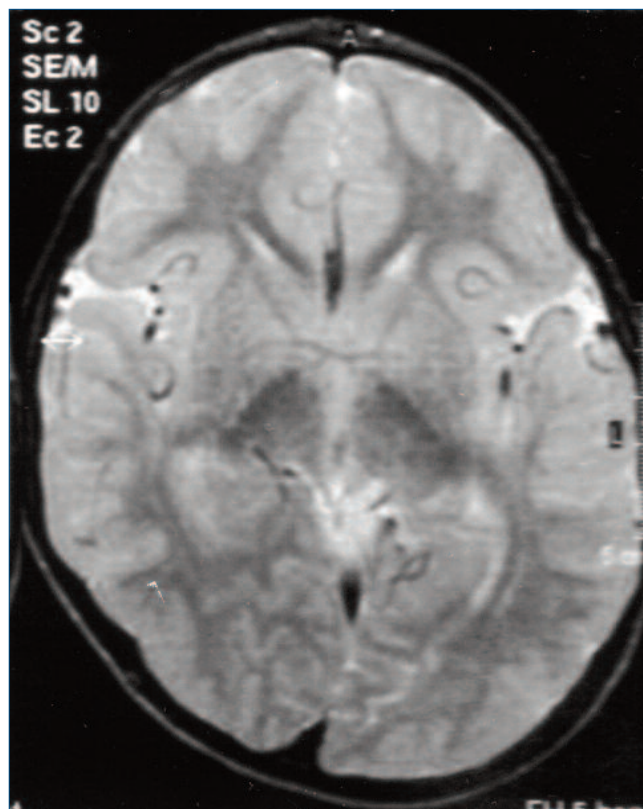


Fig. 2 - RMN: lieve aumento dell'emisfero posteriore destro

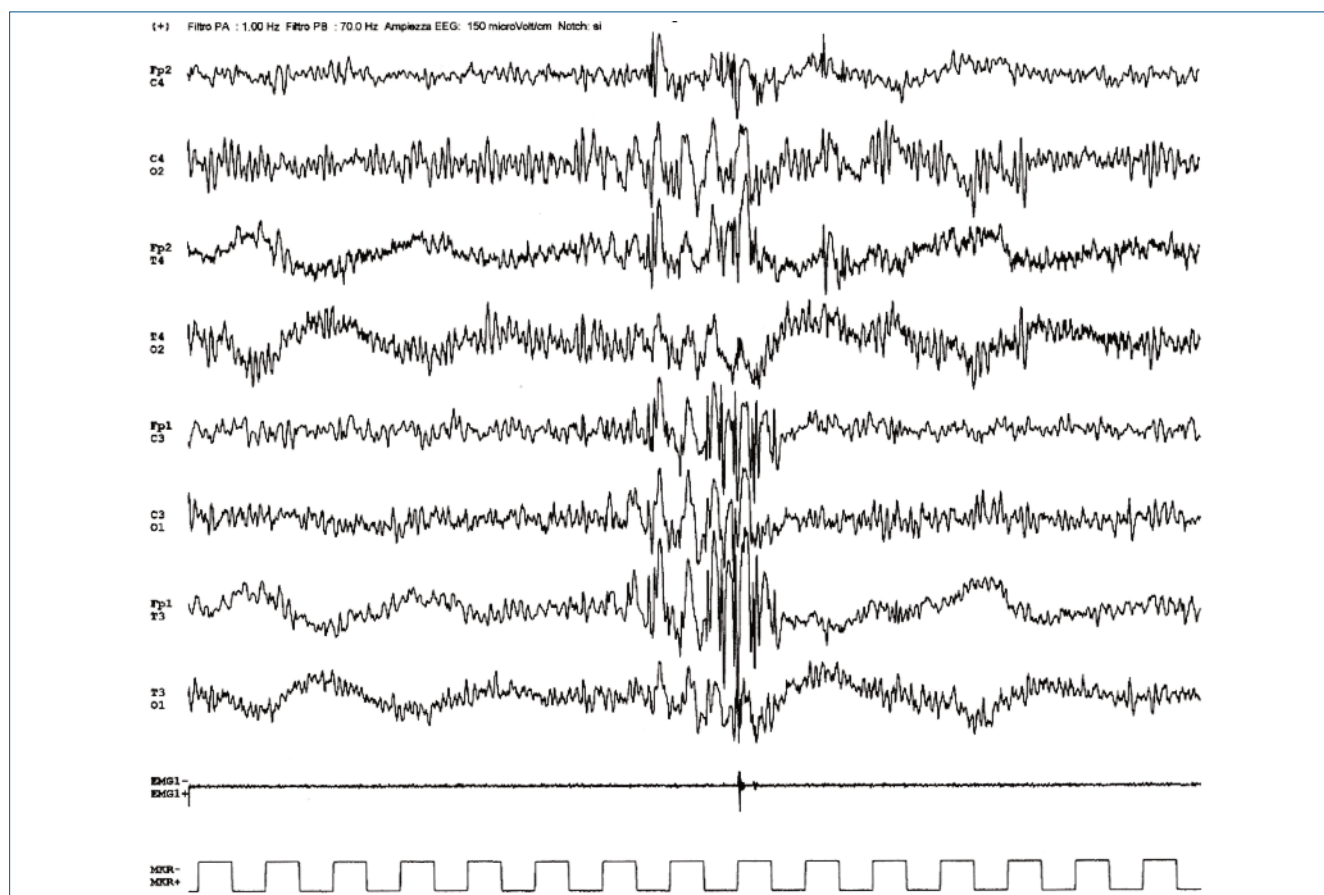


Fig. 3 - EEG critico: scossa mioclonica degli arti superiori, sincrona con le scariche generalizzate punta-onda a 4 Hz.

Discussione

La presenza della triade tipica della WS ha permesso di porre diagnosi di WS. Inoltre, le anomalie somatiche, hanno permesso di porre diagnosi aggiuntiva di “Hairy Elbows Syndrome” un disordine ad eziologia sconosciuta, ma frequentemente associato a ritardo mentale e del linguaggio^(7,8). L'aumento volumetrico dell'emisfero destro alla RMN encefalo e il primitivo ritardo di sviluppo, deposero inizialmente per una forma sintomatica di WS. Nonostante ciò, la rapida e completa remissione degli spasmi, la scomparsa del pattern ipsaritmico, il miglioramento del quadro psicomotorio dopo trattamento con ACTH, ed l'intervallo libero da crisi fino ai 12 anni, hanno permesso una prognosi più favorevole di quanto previsto all'esordio. La comparsa a 12 anni di mioclonie agli arti superiori sincrone con tipiche scariche di P-O a 4 c/s, sensibili al trattamento con LEV, soddisfaceva i criteri di una JME, una “epilessia idiopatica generalizzata”.

Poiché la relazione tra la HSE e la WS/JME è sconosciuta, abbiamo ipotizzato che questa occorrenza possa essere una coincidenza o possa essere legata ad alcuni meccanismi

patogenetici comuni che determinano un qualche cambiamento nella maturazione dell'encefalo. Inoltre, il decorso clinico del nostro paz. è stato caratterizzato dalla transizione da una forma di epilessia età dipendente (WS) ad un'altra (JME). La transizione tra le più comuni forme di epilessia idiopatica è documentata in letteratura e sono stati ipotizzati diversi fattori patofisiologici e genetici comuni⁽⁹⁾. Secondo i dati riportati il decorso clinico del nostro paziente suggerisce una nuova tipo di transizione da una forma di epilessia ad un'altra ed aumenta le nostre conoscenze sullo spettro di suscettibilità a convulsivare. È inoltre possibile che altri fattori genetici ancora da scoprire, o influenze epigenetiche, epistatiche o fattori ambientali possano giocare un ruolo nella predisposizione a convulsivare.

Conclusioni

Il nostro studio indica la necessità di maggiori ricerche riguardo la relazione tra queste due sindromi nel tentativo di chiarire i meccanismi patogenetici, neurobiologici e genetici, di questa evoluzione.

BIBLIOGRAFIA

- 1 International League Against Epilepsy. *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes*. *Epilepsia* 30: 389-99, 1989.
- 2 Dulac O, Plouin P, Jambaque I. *Predicting favorable outcome in idiopathic West syndrome*. *Epilepsia* 34: 747-56, 1993.
- 3 Vigeveno F, Fusco L, Cusmai R, Claps D, Ricci S, Milani L. *The idiopathic form of West syndrome*. *Epilepsia* 34: 743-6, 1993.
- 4 Hrachovy RA, Glaze DG, Frost JD Jr. *A retrospective study of spontaneous remission and long-term outcome in patients with infantile spasms*. *Epilepsia* 32: 212-4, 1991.
- 5 Riikonen R. *Long-Term Outcome of West Syndrome: A Study of Adults with a History of Infantile Spasms*. *Epilepsia* 37: 361-72, 1996.
- 6 Specchio N, Trivisano M, Vigeveno F, Fusco L. *Idiopathic West syndrome followed by childhood absence epilepsy*. *Seizure* 19: 597-601, 2010.
- 7 Polizzi A, Pavone P, Ciancio E, La Rosa C, Sorge G, Ruggieri M. *Hypertrichosis cubiti (hairy elbow syndrome): a clue to a malformation syndrome*. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 18: 1019-25, 2005.
- 8 Nardello R, Mangano S, Fontana A, Tripi G, Didato MA, Di Pace M et al. *The hairy elbows syndrome: clinical and neuroradiological findings*. *Pediatr Med Chir*. 30: 262-4, 2008.
- 9 Koutroumanidis M. *Panayiotopoulos syndrome: an important electro-clinical example of benign childhood system epilepsy*. *Epilepsia* 48: 1044-53, 2007.
- 10 Dulac O, Feingold J, Plouin P, Chiron C, Pajot N, Ponsot G. *Genetic predisposition to West syndrome*. *Epilepsia* 34: 732-7, 1993.
- 11 Reiter E, Tiefenthaler M, Freilinger M, Bernert G, Seidl R, Hauser E. *Familial idiopathic West syndrome*. *J Child Neurol* 15:249-252, 2000.
- 12 Coppola G, Grosso S, Verrotti A, D'Aniello A, Pascotto A. *Simultaneous onset of infantile spasms in monozygotic twins*. *Pediatr Neurol* 43: 127-30, 2010.