

# CRISI CONVULSIVE E ANOMALIE EEG in PAZIENTI CON MICRODELEZIONE INTERSTIZIALE 22q11.2: DESCRIZIONE DI DUE CASI

L. Siri, R. Gaggero, G. Fichera, L. Maritano, G. Brisca, A. Antolini, A. Cohen  
Ambulatorio di Neuropsichiatria Infantile e Neuropediatria, Ambulatorio di Endocrinologia  
SC Pediatria e Neonatologia Ospedale San Paolo Savona

## Pz 1

F.V. ♀ 30 anni. Unigenita di genitori sani non consanguinei. Familiarità per patologia psichiatrica e insufficienza mentale nel ramo paterno.  
Nata a post-termine da TC, plodidramnios, PN 2450, Appar 9-10.  
Nel periodo neonatale riscontro di difficoltà di suzione-deglutizione e all'auscultazione cardiaca di un soffio sistolico 3/6 → *agenesia palato molle e DIV*.  
La pz ha presentato  *RPM*: deambulazione autonoma a 26m, prime parole dopo i 2 anni, frasi dopo i 3anni, controllo sfinterico a 4 anni; frequenza scolastica con insegnante di sostegno dalla I elementare e successivo inserimento lavorativo protetto dopo i 16 anni.  
Dopo la pubertà la ragazza ha manifestato disturbo d'ansia generalizzata.  
**Storia epilettologica**: all'età di 5 anni prima *CGTC* in iperpiressia durante il sonno seguita dopo 10 giorni da analogo episodio in apiressia. Dai 6 ai 12 anni *CGTC* in veglia con frequenza annuale in normocalcemia.  
A 12 anni, in concomitanza con il menarca, 3 episodi critici (*CGTC*) ravvicinati.  
Dai 12 anni fino al momento attuale le *CGTC* si ripresentano con frequenza sporadica (1 ogni 3-5anni) mentre sono comparse con frequenza plurimensile mioclonie localizzate agli AASS al risveglio.  
**AED**: dai 5 ai 12 anni terapia con PB; a 12 anni inserita CBZ, sospesa per eccessiva sedazione; inserito VPA, sospeso per massiccio incremento ponderale. Inserita a 13 anni LMT.  
Terapia attuale LMT 150mgx2/die; calcio carbonato+calcitriolo

## Esami clinici e strumentali:

**Esame somato-neurologico**: Cc55,5cm, h 1,45 m, P 64. BMI 30,5. Dismorfismi della facies (ipertelorismo, orecchie a basso impianto e antiverse, naso a bulbo, micrognatia). Rinolalia aperta. Assenti turbe della MOE. Assenti deficit focali e stenici. Impaccio motorio globale prevalente nella motricità fine e nelle prove di coordinazione segmentaria.  
**Diagnosi genetica** (FISH: delezione banda q11.2 cr 22) effettuata a 12 anni a seguito del riscontro di ipocalcemia; la calcemia in precedenza era nella norma (vn 8,5-10,5mg/dl) → ipocalcemia late-onset?  
**RM encefalo**: minima ectasia simmetrica delle cavità ventricolari sopratentoriali.  
**Valutazione psicometrica**: matrici progressive di Raven 10% percentile per l'età cronologica (RM medio-grave)  
**EEG**: i controlli EEG effettuati dal 2003 ad oggi sono sostanzialmente sovrapponibili.

Fig 1 EEG veglia: attività alpha bilaterale e simmetrica su cui si inscrivono sharp-waves sulle derivazioni anteriori, brevi sequenze di onde angolari posteriori e isolate bouffées di PO degradate esacerbate in corso di Hp.



Fig 2 EEG veglia: anomalie del ritmo di fondo con sovrapposte sporadiche alterazioni epilettiformi multifocali a prevalenza posteriore destra

## Pz 2

C.G. ♀ 11 anni. Familiarità per patologie NP negativa.  
Nata Alla 37 sett da TC per IURG, PN 2500, Appar 8-10.  
Nel periodo neonatale riscontro all'auscultazione cardiaca di un soffio sistolico 3/6 → *DIV*.  
La pz ha presentato  *RPM*: deambulazione autonoma a 2a, ritardo nel linguaggio con percorso logopedico; frequenza scolastica con insegnante di sostegno.  
**Storia epilettologica**: dai 3 ai 4 anni 3 episodi di convulsioni febbrili complesse. A 9 anni prima *CGTC* con riscontro di ipocalcemia. Seconda breve crisi generalizzata a distanza di due mesi in normocalcemia. Non avviata terapia AED. In atto calcio carbonato+calcitriolo

## Esami clinici e strumentali:

**Esame somato-neurologico**: Dismorfismi della facies (ipertelorismo, orecchie a basso impianto e antiverse, naso a bulbo, micrognatia). Non segni neuropatologici. Segni dismaturativi. Obesità ed ipostatulismo.  
**Diagnosi genetica** (FISH: delezione banda q11.2 cr 22) effettuata a 3 anni in merito al quadro di  *RPM*; la calcemia in precedenza era nella norma (vn 8,5-10,5mg/dl) → ipocalcemia late-onset?  
**RM encefalo**: asimmetria dei VL per prevalenza sx, dilatazione del IV ventricolo per riduzione del parenchima cerebellare.  
**Valutazione psicometrica**: RM lieve-medio  
**EEG**: vd fig 2

## Uno sguardo alla letteratura:

La sindrome da **microdelezione 22q 11.2** (1/4000 nati vivi) è una delle più comuni sindromi da delezione e può dare vita ad un'ampia varietà di fenotipi clinici: s. velo-cardio-faciale, s. di Di George, cono-truncal anomaly face syndrome, vari difetti cardiaci isolati di tipo tronco-conale e CHARGE  
Il fenotipo clinico è variabile e comprende: difetti cardiaci, anomalie del palato, ipoparatiroidismo secondario a ipoplasia delle paratiroidi, a/ipoplasia del timo, dismorfismi facciali, disabilità intellettiva, dist. dell'apprendimento, dist. psichiatrici (ansia e psicos), crisi convulsive prevalentemente secondarie ad ipocalcemia ma anche in condizioni di normocalcemia.  
Kao et al riportano nella loro casistica una prevalenza di crisi non provocate dall'ipocalcemia del 7%. Ryan et al riportano una prevalenza di crisi del 21% con 1/3 di pazienti con crisi in normocalcemia; Robin et al. descrivono 15/32 pazienti con crisi di cui 6 in normocalcemia.  
In numerosi case-reports sono descritti casi di microdelezione 22q11.2 con crisi "primitive" ed anomalie EEG inquadabili in diverse forme di epilessia generalizzata idiopatica (epilessia rolandica, assenze atipiche, crisi generalizzate, epilessia mioclonica giovanile con fotossensibilità). Quindi l'epilessia sembra fare parte del fenotipo clinico della sindrome da microdelezione 22q11.2. In effetti, l'epilessia è una delle condizioni più frequentemente associate ad anomalie cromosomiche come avviene nella 1p36 deletion, 4p deletion, s. di Angelman, trisomia 21, trisomia 12p, trisomia 8q, cromosoma 14 ad anello, inv-dup 15

## Conclusioni:

✓ Le due pz hanno presentato un'ipocalcemia late-onset; nella pz 1 questo dato ha consentito, unitamente agli altri elementi clinici, di arrivare alla diagnosi di microdelezione 22q11.2  
✓ Il fenotipo delle nostre pz è caratterizzato da: anomalie cardiache, dismorfismi della facies, bassa statura, disabilità intellettiva, disturbo d'ansia, ipocalcemia da ipoparatiroidismo (non neonatale ma late-onset) ed epilessia. Nella pz 1 il quadro clinico è più grave per presenza anche di schisi palatina, ritardo cognitivo più severo e disturbo psichiatrico d'impianto  
✓ La pz 2 sembra rientrare nei rari casi descritti in letteratura in cui la microdelezione 22q11.2 si associa ad epilessia generalizzata idiopatica  
avendo presentato crisi convulsive anche in condizioni di normocalcemia ed essendo stato necessario per garantire un buon controllo delle crisi introdurre terapia con AED  
✓ La pz 2 ha verosimilmente presentato crisi secondarie ad ipocalcemia, tuttavia vi sono alterazioni EEG grafiche e vi è stato un secondo episodio critico anche in normocalcemia. Necessario follow-up epilettologico  
✓ Questi casi, come altri riportati in letteratura, dimostrano come sia possibile ipotizzare una relazione causale tra i geni coinvolti nella delezione 22q11.2 e i loci implicati nella patogenesi di alcune forme di epilessia generalizzata idiopatica