

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.