

¹ U.O. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna e Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna;

² U.O. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna e Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Università di Bologna

PREMESSA:

Un po' di storia...

• **1942 Kennedy e Hill:** *dementia dysrhythmica infantum* (deterioramento mentale associato ad attività corticale anomala durante il sonno lento)

• **1957 Landau e Kieffner:** afasia acquisita associata ad epilessia

• **1971 Patry et al.:** il limite per definire continue le anomalie in sonno è l'occupazione dell'85% del sonno NREM

• **1977 Tassinari et al.:** definizione dell'electrical status epilepticus during sleep (ESES)

• **1989 Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE):** introduzione del termine «*continuous spikes and waves during slow sleep*» (CSWS – in italiano POCs)

• **2001 ILAE Classification:** CSWS e Sindrome di Landau-Kieffner appartengono al gruppo delle encefalopatie epilettiche

• **2011 Loddenkemper et al.:** miglior quantificazione delle punte onda con un valore di frequenza piuttosto che percentuale

In letteratura è noto il legame tra POCs e disturbi cognitivi. Dopo la remissione delle POCs è possibile un recupero cognitivo, ma non sempre completo. Deterioramento e recupero cognitivo dipendono da svariati fattori, solo parzialmente conosciuti. In letteratura vi sono pochi studi con follow-up a lungo termine che si focalizzano sugli aspetti cognitivi e comportamentali di pazienti con POCs. Il termine «*continuo*», in caso di anomalie parossistiche <85%, andrebbe trasformato in «*punte onda frequenti durante il sonno*» (POFS).

SCOPO DELLO STUDIO:

• Ricercare correlazioni tra caratteristiche cliniche e strumentali da una parte e funzioni neuropsicologiche dall'altra in pazienti con marcata attivazione delle anomalie EEG in sonno

• Ricercare variabili associate ad un peggior outcome dal punto di vista neuropsicologico

MATERIALI E METODI:

Considerati 61 pazienti (33 M e 28 F) con un'età di esordio media delle anomalie EEG di 6 anni e 1 mese, osservati presso il Servizio di Neuropsichiatria Infantile della Clinica Neurologica dell'Università di Bologna dal 1992 al 2012, che presentavano:

• EEG con indice di frequenza di punte onda (IFPO – numero medio di punte onda al minuto durante il sonno NREM) ≥ 25

• Almeno un test del quoziente intellettivo (QI) o dello sviluppo psicomotorio (in base all'età) durante la fase delle anomalie EEG

Variabili cliniche e strumentali analizzate:

- sesso
- periodo pre-peri-postnatale
- sviluppo psicomotorio precedente alla diagnosi
- tipologia e frequenza delle crisi epilettiche (se presenti)
- farmacoresistenza delle anomalie EEG
- età di esordio delle anomalie EEG
- durata delle anomalie EEG
- entità dell'IFPO in sonno
- RM encefalo
- esame obiettivo neurologico

Variabili neuropsicologiche analizzate sia durante la fase attiva delle anomalie EEG che al termine:

- QI (totale, di performance e verbale) o test dello sviluppo psicomotorio (in base all'età)
- linguaggio (fluenza verbale e Test del Gettoni)
- ragionamento astratto (Matrici Progressive di Raven)
- abilità visuo-costruttive e visuo-spaziali (Figura Complessa di Rey)
- apprendimento (abilità di lettura, di scrittura e matematiche)

Utilizzato il test di Spearman per determinare l'eventuale correlazione tra alcuni parametri clinici e strumentali e risultati neuropsicologici durante la fase attiva delle anomalie EEG e al termine. Ricercate anche correlazioni tra caratteristiche cliniche e strumentali.

E' stata poi effettuata analisi multivariata per escludere variabili confondenti che potessero aver influenzato le correlazioni risultate significative. Le variabili considerate nell'analisi multivariata sono: farmacoresistenza delle anomalie EEG e/o delle crisi epilettiche, frequenza delle crisi durante POCs/POFS, esame obiettivo neurologico patologico, distress perinatale, ritardo psicomotorio pre diagnosi, RM encefalo, sesso, IFPO, età di esordio delle anomalie EEG, durata delle anomalie EEG.

RISULTATI:

- 61 pazienti (33 maschi e 28 femmine)
- In 46 casi remissione durante il follow-up delle POCs/POFS, ancora presenti in 15 casi all'ultimo controllo
- Correlazioni tra età di esordio delle POCs/POFS e QI (totale, performance e verbale): non significative
- Durata di POCs/POFS: correlazione inversa con il ragionamento astratto durante le anomalie EEG ($p < 0.05$)
- Durata di POCs/POFS: correlazione inversa con QI verbale e di performance dopo la scomparsa delle anomalie EEG ($p < 0.0001$)
- IFPO: correlazione inversa con QI verbale e di performance durante le anomalie EEG ($p < 0.05$)
- Dall'analisi multivariata è emerso che altre variabili possono influenzare l'outcome dal punto di vista cognitivo, in particolare: distress perinatale, esame obiettivo neurologico patologico e farmacoresistenza.

CONCLUSIONI:

- Le correlazioni e l'analisi multivariata riguardanti l'età di esordio di POCs/POFS non hanno rispecchiato le nostre aspettative; ciò potrebbe essere dovuto al fatto che in molti casi è difficile stabilire quando realmente siano comparse le anomalie EEG, poiché la prima registrazione coincide in pochi casi con il reale esordio
- La nostra ipotesi è che IFPO condizioni maggiormente le prestazioni neuropsicologiche durante le anomalie EEG, mentre la durata di POCs/POFS condizioni principalmente l'aspetto cognitivo dopo la remissione delle anomalie EEG
- IFPO e durata di POCs/POFS sono i parametri che sembrano condizionare maggiormente l'evoluzione cognitiva. Ciò sottolinea l'importanza di effettuare un EEG durante il sonno in ogni bambino con un disturbo dello sviluppo, anche se non vi sono crisi epilettiche
- Questo studio sottolinea inoltre l'importanza di considerare alcuni fattori prognostici quando si esamina per la prima volta un paziente con POCs/POFS: distress perinatale, età di esordio delle anomalie EEG, esame obiettivo neurologico, farmacoresistenza
- Bisogna poi considerare l'importanza di una terapia efficace precocemente tenuto conto del valore prognostico di IFPO e durata delle anomalie EEG
- Condizioni che non sono classicamente codificate sono di difficile gestione poiché non sempre è semplice decidere quando e fino a che punto trattare farmacologicamente considerando i possibili effetti collaterali
- Concordiamo con Caraballo e al. (2014) che l'attuale criterio elettro-clinico di definizione di POCs debba essere rivisto, considerando con particolare attenzione la percentuale di occupazione del sonno che a nostro parere potrebbe essere inferiore all'85%; proponiamo inoltre di utilizzare IFPO per una migliore definizione dell'occupazione da parte delle anomalie parossistiche del sonno NREM.