

CARATTERISTICHE EEG E LORO EVOLUZIONE NELLA LISSENCEFALIA CLASSICA

EEG features and evolution in classic lissencephaly

F. Teutonico
S. Cardinali
G. Savino
F. Brustia
P. Veggjotti
U. Balottin

Dipartimento di Clinica Neurologica e Psichiatrica dell'Età Evolutiva, Fondazione Istituto Neurologico "Casimiro Mondino", Pavia

RIASSUNTO

Obiettivo. Valutare le caratteristiche elettroencefalografiche e la loro evoluzione nel tempo in pazienti con Lissencefalia classica.

Materiali e metodi. 105 tracciati EEG di 9 pazienti con Lissencefalia classica sono stati rivisti per valutare nel tempo l'andamento dell'attività di fondo, le anomalie intercritiche, i pattern critici e la reattività alla SLI.

Risultati. L'attività di fondo presenta notevoli modificazioni nel tempo sia in termini di frequenza che in termini di ampiezza. Le anomalie intercritiche, inizialmente sporadiche e focali divengono prevalentemente diffuse e subcontinue. Tra i pattern critici prevalgono le crisi toniche e le crisi parziali motorie e/o parziali complesse. La SLI induce la comparsa di anomalie e/o crisi in pazienti con gradiente postero-anteriore.

Conclusioni. Il pattern caratterizzato da "attività rapida di grande ampiezza" considerato tipico è in realtà un pattern età dipendente e perde di specificità nel corso del tempo. Le crisi parziali a partenza occipitale sembrano essere marker clinici nei pazienti con lissencefalia a gradiente postero-anteriore.

SUMMARY

Objectives. To evaluate EEG features and their evolution in patients with Classic Lissencephaly.

Aim and methods. 109 EEG recordings belonging to 9 patients with Classic Lissencephaly have been reviewed in order to evaluate: background activity, interictal anomalies, ictal pattern, SLI reactivity.

Results. Background activity showed evident changes longwhile, both in frequency and in amplitude. Interictal anomalies, initially focal and rare, became diffuse and subcontinuos. Prominent ictal pattern were tonic and partial seizures. SLI induced anomalies appearance and/or seizure in patients with postero-anterior gradient.

Conclusions. The so called "typical" pattern with "high amplitude and rapid activity" is an age dependant pattern that loss its specificity during time. Occipital partial seizures seem to be an important clinical marker in lissencephalic patients with postero-anterior gradient.

INTRODUZIONE

I disordini conseguenti all'alterazione della migrazione neuronale rappresentano un gruppo importante nell'ambito delle malformazioni dello sviluppo corticale. Con il termine "Lissencefalia classica" si definisce il gruppo malformativo dello spettro "Lissencefalia-eterotopia a banda sottocorticale" secondo la classificazione introdotta da Barkovich nel 2001¹. Nella Lissencefalia classica la corteccia si presenta ispessita e con scarse (pachigira) o assenti (agiria) circonvoluzioni. Il grado di severità della malformazione è definibile utilizzando il sistema proposto da Dobyns² che prevede 6 gradi di severità (dalla completa assenza di solchi cerebrali corrispondenti al grado 1, alla presenza di una banda di sostanza grigia eterotopica sottocorticale, grado 6). Viene inoltre valutata la distribuzione del pattern malformativo lungo l'asse antero-posteriore dell'encefalo, al

PAROLE CHIAVE

EEG - Lissencefalia classica - Epilessia

KEY WORDS

EEG - Classic Lissencephaly - Epilepsy

fine di definire il "gradiente" di malformazione: quello postero-anteriore (maggiore compromissione delle aree posteriori dell'encefalo, come si riscontra nelle Lissencefalie legate al cromosoma 17) e quello antero-posteriore (maggiore compromissione delle regioni anteriori dell'encefalo, quadro riscontrabile nelle Lissencefalie legate al cromosoma X) ³.

Le caratteristiche elettroencefalografiche riscontrabili in questi pazienti sono state studiate da più autori. Sforzo comune di questi lavori è stato quello di delineare i pattern EEG prevalenti.

Il pattern più frequentemente descritto nei pazienti con Lissencefalia è quello caratterizzato dalla presenza di "attività rapida di grande ampiezza diffusa" ⁴⁻⁹. Altri autori hanno descritto pattern con complessi onda lenta-onda puntata di grande ampiezza, pattern alternanti (bouffée di onde puntute seguite da depressioni dell'attività elettrica) ¹⁰, pattern con attività predominante di banda delta o theta di grande ampiezza ¹¹.

Mancano però le correlazioni tra i pattern descritti e l'età dei pazienti, ovvero una precisa descrizione dell'evoluzione del quadro nel corso degli anni. Molti di questi lavori inoltre, sono antecedenti alle recenti acquisizioni genetiche e neuroradiologiche per cui mancano le correlazioni tra pattern descritti e caratterizzazione neuroradiologica-genetica dei singoli pazienti.

Scopo del nostro studio è quello di valutare i tracciati EEG di nove pazienti con Lissencefalia classica per analizzarne le caratteristiche e l'evoluzione nel tempo dei principali parametri. Valuteremo inoltre le correlazioni tra reperti EEG e gradiente malformativo (gradiente antero-posteriore o postero-anteriore) alla ricerca di possibili caratteristiche distintive dei due gruppi.

MATERIALI E METODI

Il campione preso in esame è costituito da 9 pazienti seguiti presso il Dipartimento di Clinica Neurologica e Psichiatria dell'Età Evolutiva della Fondazione "Istituto Neurologico C. Mondino", Università di Pavia dal 1988 al 2003. Si tratta di 6 maschi e 3 femmine, età media 9 anni 4 mesi (range: 12 mesi-22 anni); età media alla prima consultazione 35 mesi (range 5 mesi-16 anni). Tutti i pazienti presentano un quadro

di Lissencefalia classica di severità variabile (grado di severità definito secondo il sistema di Dobyns ²) dal grado 2 al grado 3. Utilizzando lo stesso sistema classificatorio abbiamo diviso i nostri pazienti in due gruppi in base al gradiente malformativo: gruppo A costituito dai 7 casi con gradiente postero-anteriore; gruppo B costituito dai 2 pazienti con gradiente antero-posteriore.

Tutti i pazienti selezionati erano stati sottoposti a regolari controlli clinici ed elettroencefalografici nel corso di un periodo di follow-up medio di 3 anni-7 mesi (range 6 mesi-10 anni).

Sono stati analizzati circa 105 tracciati elettroencefalografici eseguiti presso questo Dipartimento e, per quelli eseguiti altrove, ci si è basati sull'analisi dei referti forniti. I tracciati eseguiti presso il nostro Dipartimento sono stati eseguiti per il 92% sia in veglia che in sonno, con poligrafia, utilizzando un EEG computerizzato a 18 canali (i montaggi utilizzati sono stati riportati a fianco di ciascuna pagina EEG selezionata). Nel 95% dei tracciati registrati dopo il 1998 è stata inoltre effettuata concomitante videoregistrazione.

Per ciascun tracciato sono stati valutati i seguenti parametri e la loro evoluzione nel tempo:

- la presenza dell'attività di fondo, ovvero dell'attività prevalente, e la reattività della stessa all'apertura chiusura degli occhi; la sua ampiezza e la sua frequenza;
- la presenza, il tipo, la sede e la frequenza delle anomalie intercritiche;
- la presenza di eventuali episodi critici registrati e l'analisi del correlato clinico-elettroencefalografico nei casi in cui fossero state registrate tramite video-EEG;
- le caratteristiche elettroencefalografiche in fase di addormentamento e sonno per stabilire la presenza/assenza delle figure fisiologiche del sonno e/o eventuali modificazioni significative del tracciato EEG rispetto alla veglia;
- le modificazioni provocate dalle prove di attivazione ed in particolare dalla Stimolazione Luminosa Intermittente.

RISULTATI

In tutti i pazienti abbiamo registrato attività di ampiezza anormale (rispetto a quella tipica dell'attività

di fondo occipitale dell'infanzia che è pari a 50-75 μV), ma di differente entità nei diversi pazienti e con andamento variabile nel tempo e a seconda degli stati di vigilanza.

Nei primi mesi di vita, fino all'anno di età, l'ampiezza è elevata e si modifica con lo stato di vigilanza (aumenta durante le registrazioni in sonno): range, in veglia: da 75 a 300 μV ; in sonno da 100 a 350 μV . Abbiamo evidenziato inoltre una variabilità dell'ampiezza nei diversi pazienti, non dipendente dall'età (Fig. 1).

L'ampiezza tende a ridursi nel tempo, fino a normalizzarsi dopo il secondo o terzo anno di vita.

La frequenza delle attività registrate tende ad aumentare con l'aumentare dell'età. Se infatti nei primi tre mesi si può registrare attività da banda theta, dai sei ai dieci mesi l'attività prevalente è quella di banda alfa a cui è frammista attività di banda beta che diviene quella predominante dopo i dieci mesi di vita (Fig. 1).

Dopo il primo anno, si assiste ad una progressiva (e con tempi variabili nei diversi pazienti) riduzione dell'attività rapida, che in una prima fase si arricchisce di anomalie epilettiformi (Fig. 2) e viene poi sostituita da attività lenta prevalente con anomalie epilettiformi diffuse (Fig. 3).

Per quel che concerne la distribuzione topografica dell'attività prevalente, essa tende ad essere diffusa a tutte le derivazioni, senza significative correlazioni con il gradiente malformativo. Anzi, in quattro pazienti del

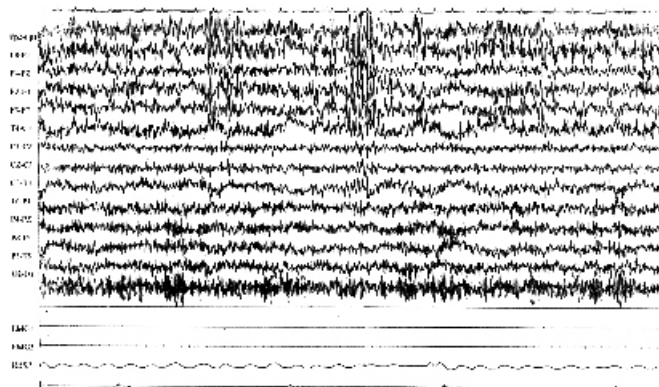


FIG. 2. Paziente n. 8 (età 3 anni): a quest'età è ancora ben evidente l'attività rapida diffusa. Sono presenti anomalie focali prevalenti sulle aree anteriori.

gruppo A, dopo i dieci mesi, abbiamo evidenziato una maggior espressività sulle regioni frontocentrali (Fig. 1).

La presenza delle anomalie intercritiche tende ad aumentare con l'aumentare dell'età, soprattutto dopo l'anno, mostrando un andamento progressivo sia in termini di tipologia che in frequenza: inizialmente prevalgono onde puntute raggruppate in sequenze e tendenti alla focalità (Fig. 2) o rare punte-punte onda. Successivamente si evidenziano anomalie a tipo onde lente di grande ampiezza, punte, punte e polipunte onda lenta generalizzate talora seguite da depressione dell'attività elettrica (Fig. 3, 4).

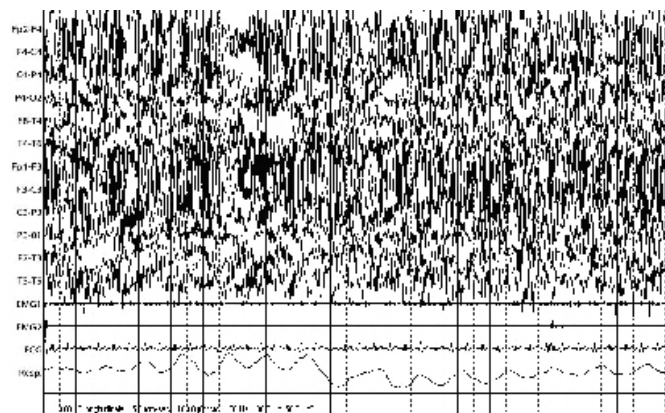


FIG. 1. Paziente n. 3 (età 10 mesi): si noti l'attività rapida di grandissima ampiezza prevalente sulle regioni frontocentrali.

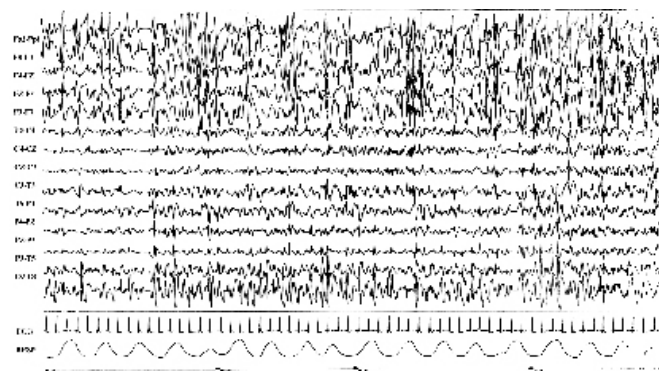


FIG. 3. La stessa paziente della fig. precedente all'età di 5 anni: si noti la scomparsa dell'attività rapida e la presenza di anomalie subcontinue.

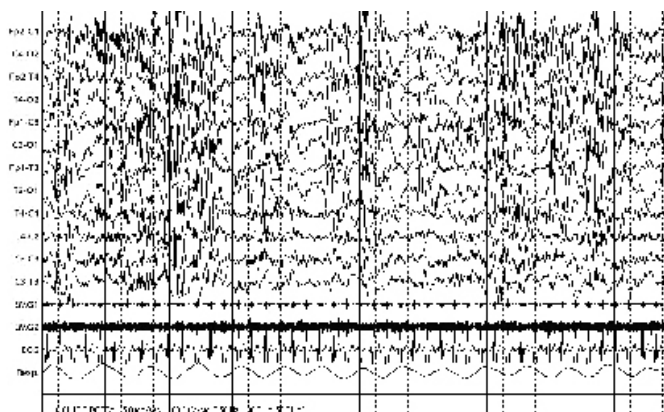


FIG. 4. Paziente n. 1 (età 5 mesi): tracciato registrato all'esordio degli spasmi: quadro di ipsaritmia modificata.

Rispetto ai pattern critici, l'analisi dei tracciati di quattro pazienti registrati nel periodo in cui sono comparsi gli spasmi infantili (tutti del gruppo A), ha messo in evidenza un'importante eterogeneità del pattern elettroencefalografico in questa fase.

In tutti i casi non è riconoscibile un quadro di ipsaritmia classica.

In una paziente, abbiamo registrato sequenze di onde lente diffuse intercalate da depressione dell'attività con attività rapida di bassa ampiezza. Negli altri pazienti il tracciato ipsaritmico mostrava frammista all'attività lenta e ampia diffusa, attività di banda alfa o beta e parossismi focali (prevalentemente posteriori). Nel corso del follow up dei nostri pazienti, abbiamo registrato numerosi episodi critici. Quelli di più frequente riscontro sono le crisi toniche, sia spontanee che evocate da stimoli, come la stimolazione luminosa intermittente (Fig. 5): in tali occasioni abbiamo registrato una brusca depressione dell'attività elettrica con comparsa di attività rapida di basso voltaggio, talvolta preceduta da un complesso punta-polipunta onda lenta di grande ampiezza. Clinicamente il paziente presentava deviazione dei globi oculari verso l'alto/di lato e aumento di tono generalizzato. Tale componente iniziale è stata riscontrata solo nei pazienti del gruppo A. Un altro pattern critico peculiare e riscontrato in due pazienti del gruppo A è quello degli spasmi periodici (Fig. 6): in tali episodi l'EEG si caratterizza per la presenza di un'attività parossistica costituita da un'onda lenta difusiva di grande ampiezza, diffusa, talora seguita da

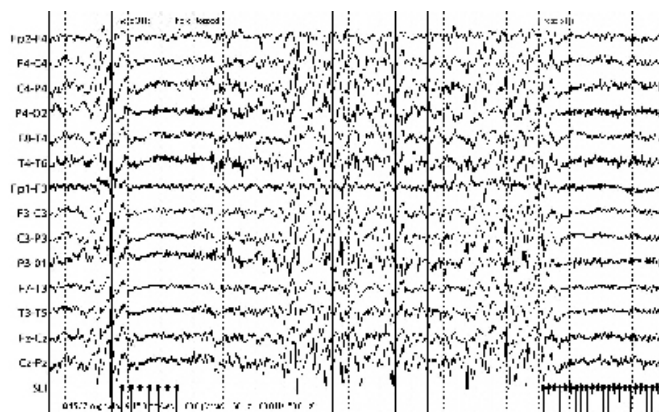


FIG. 5. Paziente n. 7 (età 17 anni): crisi tonica con deviazione dei globi oculari scatenata dalla Stimolazione Luminosa Intermittente.

un ritmo rapido. Tali episodi si presentano in grappoli con andamento periodico. Altri episodi di frequente riscontro in questi pazienti sono le crisi parziali: spesso in tali episodi i pazienti presentano "sguardo fisso", arresto del contatto cui corrisponde la comparsa di onde triangolari di media ampiezza, ritmiche, sulle regioni centrotemporali e sul vertice.

In tutte le epoche analizzate abbiamo riscontrato una modificazione del tracciato durante il sonno e l'assenza delle figure fisiologiche del sonno. Nei primi dodici-venti mesi la modificazione più evidente è quella a carico dell'attività prevalente che tende ad aumentare in ampiezza e a ridursi in frequenza. Si registra inoltre

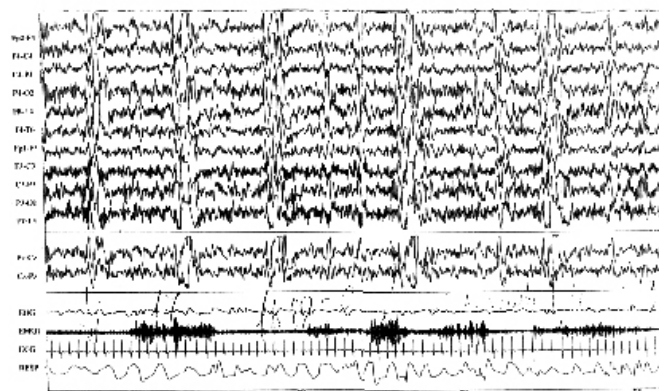


FIG. 6. Paziente n. 8 (età 3 anni): grappolo di spasmi periodici.

produce una differenza di potenziale molto maggiore con conseguente maggior ampiezza dell'attività elettrica registrata. Seguendo tale ipotesi, abbiamo correlato lo spessore della corteccia agrica e del primo strato misurato dal punto di vista neuroradiologico (che corrisponde ai primi due strati istopatologici e quindi comprende anche lo strato con cellule piramidali) con l'ampiezza dell'attività prevalente nel primo anno di età, aspettandoci una corrispondenza tra maggior spessore (e quindi più cellule piramidali con orientamento parallelo) e maggior ampiezza. Non abbiamo però constatato una correlazione positiva tra entità dello spessore e ampiezza registrata.

Tale riscontro dunque, sembra non avvalorare nel caso dei nostri pazienti, l'ipotesi introdotta da Gastuat. La scarsa correlazione tra spessore della corteccia agrica e ampiezza dell'attività registrata fa supporre la presenza di fattori maturativi età-dipendenti coinvolgenti la corteccia e le vie cortico-sottocorticali alla base della modificazione nel tempo delle caratteristiche EEG. Sono dunque necessari altri studi per meglio comprendere la genesi dell'attività elettrica che si origina dalla corteccia malformata di questi pazienti.

Come precedentemente sottolineato, il nostro studio ha messo in evidenza che il pattern "attività rapida di grande ampiezza diffusa" è età specifico e si modifica nel tempo. Tale quadro, infatti, dopo il secondo-terzo anno di vita tende a modificarsi e viene sostituito da un'attività di fondo di banda theta-theta lento. Parallelamente il tracciato tende ad arricchirsi di anomalie epilettiformi che inizialmente sono prevalentemente focali. Da questo punto di vista, sempre nei primi anni di vita è possibile rilevare una differenza tra i pazienti del gruppo A e quelli del gruppo B in quanto a sede delle anomalie: abbiamo infatti riscontrato anomalie epilettiche prevalenti sulle regioni posteriori nei pazienti del gruppo A e in sede frontocentrale nei pazienti del gruppo B. Tale dato sembra correlabile con il gradiente della malformazione, visto che le anomalie focali, in entrambi i casi, si presentano nelle aree con maggior compromissione della girazione, rispettivamente regioni occipitotemporali e regioni frontocentrali.

Successivamente il tracciato si arricchisce di anomalie epilettiformi sia in termini di tipologia che in termini di frequenza e localizzazione: prevalgono infatti anomalie a tipo punta, polipunta, polipunta onda lenta che si presentano in bouffée generalizzate con

un andamento subcontinuo e che si inscrivono su un'attività lenta diffusa. Tale quadro domina i tracciati elettroencefalografici entro i 4 anni di età e presenta caratteristiche che potremmo definire Lennox-like, vista la somiglianza di questo tracciato con quello che si registra nei pazienti con sindrome di Lennox-Gastaut. Si sottolinea inoltre che in tale fascia d'età i tracciati dei pazienti dei due gruppi presentano caratteristiche sostanzialmente sovrapponibili.

Altro importante riscontro, è quello delle modificazioni dei pattern EEG in sonno nelle diverse epoche della vita. Abbiamo infatti riscontrato, una modificazione del tracciato rispetto alla veglia nelle varie fasce d'età. Tale dato si contrappone con quanto riportato in letteratura dove viene descritta una scarsa modificazione del tracciato rispetto alle diverse fasi di vigilanza. Nel nostro studio invece i tracciati in sonno nei primi anni di vita mostrano una riduzione della frequenza dell'attività prevalente e ad un netto aumento in ampiezza. Si registra inoltre molto precocemente attività fusiforme a 10-14 Hertz sulle regioni frontocentrali sia nei pazienti del gruppo A che del gruppo B.

Nelle fasi successive, in sonno si assiste a una netta sincronizzazione delle anomalie epilettiformi con presenza di bouffées di anomalie a tipo punta-punta onda, polipunta onda lenta talvolta intercalate da brusche depressioni dell'attività elettrica (definendo un quadro Lennox-like).

Per quel che concerne i pattern critici, sia nei pazienti del gruppo A che in quelli del gruppo B, quello di più frequente riscontro è quello correlato alle crisi toniche generalizzate ovvero il pattern con "ritmi rapidi di bassa ampiezza diffuso a tutte le derivazioni". Il tracciato all'esordio degli spasmi conferma i dati della letteratura in quanto anche nei nostri pazienti abbiamo riscontrato quadri di ipsaritmia modificata, in cui sull'attività lenta diffusa con anomalie multifocali, si inscrivono attività rapida in sequenza e parossismi focali.

Altro dato significativo, mai segnalato in precedenza, è la registrazione in alcuni pazienti del gruppo A di crisi evocate dalla Stimolazione Luminosa Intermittente, sia in epoche precoci (spasmi provocati dalla SLI all'età di sei mesi) che più tardivamente (crisi toniche scatenate dalla SLI). In entrambi i casi la videoregistrazione ha permesso di identificare una fase critica precoce caratterizzata da deviazione dei globi oculari. Tale dato, mai descritto in precedenza sembra

indicare una propensione in questi pazienti con grave malformazione nelle aree posteriori a sviluppare crisi a partenza occipitale e potrebbe essere considerato un marker elettroclinico di rilievo per questo gruppo di pazienti.

CONCLUSIONI

Il nostro studio ha messo in evidenza una netta modificazione delle caratteristiche EEG nei pazienti con lissencefalia classica con il passare del tempo. Tale dato non è mai stato sottolineato in letteratura, dove ci si è

concentrati sulla definizione dei pattern presenti senza però chiarire il loro rapporto rispetto alle età dei pazienti analizzati. Tale riscontro è rilevante poiché in pazienti dopo i 2-3 anni l'assenza del quadro con attività rapida diffusa di grande ampiezza non deve portare ad escludere un quadro di lissencefalia. Altro dato rilevante è la presenza di elementi caratterizzanti i pazienti con gradiente opposto. In particolare la presenza di anomalie epilettiformi con focalità corrispondente alle aree a maggior gravità malformativa e il riscontro di crisi a partenza occipitale e scatenate dalla SLI nei pazienti con gradiente postero-anteriore permette una miglior definizione clinica-strumentale di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, et al. *Classification system for malformations of cortical development Update 2001*. Neurology 2001;57:2168-78.
- ² Dobyns WB, Truwit CL, Ross ME, et al. *Differences in the gyral pattern distinguish chromosome 17 linked and X-linked lissencephaly*. Neurology 1999;53:270.
- ³ Pilz DT, Matsumoto N, Minnerath S, et al. *LIS1 and XLIS (DCX) mutations cause most classical lissencephaly, but different pattern of malformation*. Hum Mol Genet 1998;7:2029-37.
- ⁴ Dericoglu N, Oguz KK, Ergun EL, et al. *Ictal/interictal eeg patterns and functional neuroimaging findings in subcortical band heterotopia report of three cases and review of the literature*. Clin EEG Neurosci 2008;39:43-9.
- ⁵ Gastaut H, Pinard N, Raybaud C, et al. *Lissencephaly (Agyria-Pachygyria): clinical findings and serial EEG studies*. Dev Med Child Neurol 1987;29:167-80.
- ⁶ Guerrini R, Carrozzo R. *Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing*. Seizure 2001;10:532-47.
- ⁷ Hakamada S, Watanabe K, Hara K, et al. *The evolution of electroencephalographic features in lissencephaly syndrome*. Brain Dev 1979;1:277-83.
- ⁸ Hodgkins PR, Kriss A, Boyd S, et al. *A study of EEG, electroretinogram, visual evoked potential and eye movements in classical lissencephaly*. Dev Med Child Neurol 2000;42:48-52.
- ⁹ Leventer RG, Guerrini R, Dobyns WB. *Malformations of cortical development and epilepsy Dialugeus*. Clin Neurosci 2008;10:47-62.
- ¹⁰ de Rijk-van Andel JF, Arts WFM, et al. *EEG and Evoked Potentials in a series of 21 patients with lissencephaly type I*. Neuropediatrics 1992;23:4-9.
- ¹¹ Quirk JA, Kendall B, Kingsley DPE, et al. *EEG features of cortical dysplasia in children*. Neuropediatrics 1993;24:193-9.

Corrispondenza: Pierangelo Veggiotti, Laboratorio EEG dell'Età Evolutiva, Dipartimento di Clinica Neurologica e Psichiatrica dell'Età Evolutiva, Fondazione Istituto Neurologico "Casimiro Mondino", via Mondino 2, 27100 Pavia - Tel. +39 0382 380344 - E-mail: pveggiot@unipv.it