

MONITORAGGIO EEG PROLUNGATO NEI BAMBINI CON RITARDO MENTALE: UTILITÀ NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DELLE MANIFESTAZIONI PAROSSISTICHE

Long-term monitoring in children with mental retardation: usefulness in differential diagnosis of paroxysmal events

C. Zucca
N. Zanotta
R. Epifanio
R. Romaniello*
R. Borgatti*

*U.O. Neurofisiopatologia, I.R.C.C.S. "E. Medea", Bosisio Parini (LC); * U.O. Neuropsichiatria e Neuroriabilitazione Età Evolutiva, I.R.C.C.S. "E. Medea", Bosisio Parini (LC)*

RIASSUNTO

I dati della letteratura sull'utilità diagnostica del monitoraggio prolungato EEG (MP-EEG) confermano che, nella popolazione di età infantile, la percentuale di manifestazioni parossistiche registrate e diagnosticate come non epilettiche (MPNE) sono comprese tra 40 e 50%. Le manifestazioni più spesso in causa sono: le crisi psicogene, gli staring, le startle responses, le parasonnie, i tics, i disturbi del movimento, i movimenti oculari anomali di natura non epilettica, gli stati ipossici o di alterazione dell'omeostasi, i reflussi gastro-esofagei. Nel 45-60% dei casi questi pazienti sono affetti da ritardo mentale (RM), sono particolarmente rappresentati soggetti che presentano sia MPNE che crisi di tipo epilettico o comunque con anomalie epilettiformi sul tracciato EEG. In questi casi la diagnosi differenziale è particolarmente insidiosa ed impegnativa. Le tecniche di MP-EEG e MP-EEG in poligrafia, avvalendosi delle metodiche di registrazione ed archiviazione di tipo di digitale, sono oggi a disposizione del clinico per operare la corretta diagnosi differenziale e la precisa classificazione delle manifestazioni parossistiche anche nei pazienti in età infantile con associato RM evitando così interventi terapeutici scorretti o addirittura dannosi.

SUMMARY

Paroxysmal nonepileptic events (PNEEs) are common in the pediatric population and can result from many medical disorders (i.e., gastrointestinal, cardiac, psychiatric, and sleep disturbances). Behavioral and selfstimulatory activities also can mimic epilepsy. Distinguishing epileptic from PNEEs in patients with cognitive handicaps or mental retardation (MR) is especially challenging. Frequently, cognitively handicapped patients have repetitive or stereotyped behaviors and have verbal skills that limit their ability to report symptoms. In addition, patients with cognitive handicaps have an increased incidence of epilepsy and associated medical conditions that can be confused with epilepsy. In children with concurrent epilepsy and abnormal routine EEG recordings, especially those with MR or those in whom PNEEs are suspected, early use of long-term EEG monitoring may be necessary to establish the diagnosis and avoid unnecessary and potentially harmful AED treatment.

INTRODUZIONE

Il monitoraggio prolungato del tracciato elettroencefalografico (MP-EEG) o EEG-poligrafico (cioè con l'aggiunta di canali di registrazione anche extra cefalici) è una metodica diagnostica che ha avuto in questi ultimi anni sempre più diffuso impiego in neurologia ed in particolare in epilettologia grazie alla possibilità di disporre di strumenti digitali di acquisizione del segnale. Tali strumenti consentono registrazioni con molti canali anche per lunghi periodi di tempo, memorizzando i dati sia di tracciato che eventualmente video all'interno di file archiviabili su personal computer anche per successive elaborazioni.

PAROLE CHIAVE

EEG - Monitoraggio prolungato - Ritardo mentale - Manifestazioni parossistiche - Diagnosi differenziale

KEY WORDS

EEG - Long-term monitoring - Mental retardation - Paroxysmal events - Differential diagnosis

L'esigenza di registrare in modo prolungato il tracciato EEG può nascere essenzialmente da: 1) necessità di acquisizione del pattern poligrafico critico (classificazione della crisi epilettica o della sindrome, quantificazione degli episodi critici, studio pre-chirurgico), 2) monitoraggio circadiano delle scariche intercritiche 3) necessità di registrare un fenomeno parossistico per differenziare la natura epilettica da quella non epilettica dello stesso. 4) monitoraggio poligrafico prolungato negli stati di compromissione della coscienza (comi e stati vegetativi).

Tutte queste indicazioni ricorrono in modo particolarmente frequente nella gestione clinica dei pazienti in età infantile con ritardo mentale (RM) più o meno associata ad altre compromissioni neurologiche. Infatti in questi casi classificare precisamente le crisi e le sindromi epilettiche dei pazienti è significativamente più difficile; dati della letteratura ^{1 2} ci confermano che la sicura classificazione dell'evento critico e della sindrome epilettica si raggiunge solo nel 25-30% dei casi. Nella popolazione in età infantile la percentuale di manifestazioni parossistiche registrate e diagnosticate come non epilettiche (MPNE) sono comprese tra il 40 e il 50%, il 45-60% di questi pazienti è affetto da RM e frequentemente manifesta sia MPNE che crisi di tipo epilettico oppure presenta sul tracciato EEG anomalie epilettiformi ³⁻⁶.

ASPETTI TECNICI

Le tecniche di MP-EEG utilizzano strumenti di acquisizione archiviazione e lettura del segnale di tipo digitale. Le registrazioni avvengono più spesso (preferibilmente sempre) in modo poligrafico: si aggiungono canali dedicati alla registrazione di distretti elettromiografici (EMG) di superficie, elettrocardiografici (ECG), di respirogrammi o di altri parametri elettrofisiologici (Tab. I).

Il MP-EEG può essere video-poligrafico o dinamico. Nel primo caso viene effettuata una simultanea ripresa video del paziente (video-EEG) che consente la contemporanea e sincronizzata acquisizione degli aspetti elettrici e di quelli clinici. In genere i parametri di acquisizione non differiscono da quelli utilizzati per altre registrazioni poligrafiche; la preparazione può essere diversa per la necessità di creare un ambiente di registrazione particolarmente accogliente e rilassato per il paziente con RM e per la necessità di aggiungere personale volto a rassicurare il paziente e compensare la scarsa collaborazione e la scarsa capacità di riferire sensazioni soggettive. Nel caso di registrazioni EEG-poligrafiche dinamiche si utilizzano amplificatori e registratori del segnale di dimensioni ridotte, portatili che consentono di effettuare esami anche di lunga durata (fino a 24-48 ore) mentre il paziente è libero di compiere quasi tutte le normali azioni della vita quotidiana. Il paziente o chi lo assiste possono segnalare una manifestazione clinica sia tramite un pulsante sullo strumento che comanda un marca-eventi sia attraverso la compilazione di un diario clinico. Questa metodica è economica, ben tollerata, agevole presenta però evidenti svantaggi dal punto di vista della correlazione elettro-clinica, e comporta delle difficoltà di lettura relative alla presenza di numerosi artefatti di natura elettrica e meccanica.

La Tabella II tratta da Sillanpaa ⁷ ci propone un elenco di possibili manifestazioni parossistiche non epilettiche che possono presentarsi in pazienti con RM.

PARTE 1: STATI IPOSSICI CEREBRALI

Sincope: È la situazione clinica più spesso confusa con l'epilessia, è più frequente di quest'ultima particolarmente in età infantile. Nei pazienti affetti da cerebropatie alle cause tipiche di sincope si aggiungono quelle secondarie a: eventuali malformazioni cardia-

TAB. I. Parametri di acquisizione poligrafica.

	EEG	ECG	EOG	EMG	Respirogramma toracico
Amplificazione	100 μ V/ cm	800 μ V/ cm	5 μ V/ cm	100 μ V/ cm	70-100 μ V/ cm
LFF	1.6 Hz	0.3 Hz	0.5 Hz	30 Hz	0.16 Hz
HFF	70 Hz	30 Hz	15 Hz	90 Hz	15 Hz

LFF: filtro passa alto, HFF: filtro passa basso.

TAB. II. Diagnosi differenziale dei fenomeni accessuali nei pazienti con disabilità intellettiva.

1	Stati ipossici cerebrali	5	Manifestazioni psicopatologiche in veglia
1.1	Sincope riflessa e meccanica	5.1	Attacchi episodici di ira
1.2	Ischemia globale transitoria	5.2	Sd da iperventilazione
1.3	Cardiogeni	5.3	Masturbazione
1.4	Eemicrania	5.4	Autolesionismo
		5.5	Attacchi di panico
2	Alterazioni dell'omeostasi	5.6	Spasmi affettivi
2.1	Ipoglicemia	5.7	Crisi non epilettiche psicogene
2.2	Alterazioni degli elettroliti		
2.3	Alterazioni della termoregolazione	6	Disturbi gastro-intestinali
		6.1	Rigurgiti
3	Movimenti parossistici involontari	6.2	Reflusso gastro-esofageo
3.1	Distonie e coreoatetosi parossistiche	6.3	Incontinenza
3.2	Discinesie farmaco indotte		
3.3	Risposte patologiche di sobbalzo	7	Altri
3.4	Movimenti oculari patologici	7.1	Staring o non responsività non epilettica
3.5	Tic	7.2	Ipertonie non epilettiche accessuali
3.6	Stereotipie	7.3	Crisi auto-indotte
4	Disturbi del sonno		
4.1	Incubi		
4.2	Pavor nocturnus		
4.3	Head banging		
4.4	REM behaviors		
4.5	Sonnambulismo		
4.6	Micloono ipnico		
4.7	Sleep apnea		

(da Sillanpaa, 1996⁷, mod.)

che e vascolari correlate ad un quadro sindromico, irregolarità delle funzioni vegetative e fenomeni auto-provocati. La diagnosi è innanzitutto clinica (analisi di: fattori scatenanti, durata, caratteristiche della fase di recupero), gli accertamenti più idonei sono quelli cardio-vascolari, gli studi elettrocardiografici e i test di funzionalità autonoma. L'EEG di routine non riveste una grande importanza diagnostica. Il tracciato durante il fenomeno sincopale è tuttavia totalmente diverso rispetto ai pattern critici delle crisi epilettiche⁸. Pre-

senta un progressivo rallentamento diffuso dell'attività, la perdita di contatto coincide con un appiattimento del tracciato della durata di qualche secondo seguito dalla ricomparsa di onde lente che si accompagna alla ripresa di coscienza fino alla normalizzazione del quadro elettro-clinico dopo pochi secondi. Ci possono essere situazioni particolari in cui il monitoraggio video-poligrafico può essere necessario per la precisazione diagnostica⁹. Confusione può essere creata dall'assenza di una fedele descrizione dei

sintomi soggettivi e dalla reversione oculare che può accompagnare la riduzione del tono. Inoltre durante la fase anossica si possono verificare scosse miocloniche solitamente multifocali, raramente ritmiche che possono essere interpretate come epilettiche. Se il recupero dallo stato di ipoperfusione è particolarmente ritardato si possono verificare fenomeni convulsivi anossici in successione che possono rendere complessa la diagnosi differenziale. La registrazione EEG non rileva in questi casi scariche di anomalie epilettiformi in particolare concomitanti con le scosse miocloniche registrate sui distretti EMG. Il MP-EEG si rende particolarmente utile nei casi di asistolia cardiaca mascherati da crisi epilettiche. Viceversa sono possibili aritmie cardiache indotte da crisi epilettiche, a partenza da diversi lobi, che portano ad un episodio sincopale¹⁰; fenomeni come questi possono essere indotti anche dalla stimolazione luminosa intermittente. Aritmie cardiache sono tipicamente descritte nel corso di scariche a partenza dal lobo temporale e sono ritenute tra le cause di improvvisi decessi in corso di crisi epilettica (SUDEP). D'altro canto alcune crisi epilettiche atoniche o focali del lobo frontale, particolarmente frequenti nei pazienti portatori di gravi cerebropatie, possono essere caratterizzate da improvvisa perdita del contatto e caduta a terra anche con successivo rapido recupero.

Attacchi ischemici transitori possono creare problemi di diagnosi differenziale anche in età infantile. In patologie particolari, come la Sd. Moya-Moya ad esempio, possono coesistere manifestazioni cliniche con improvvise compromissioni del contatto causate dal quadro vascolare e crisi di tipo epilettico sintomatiche o altre manifestazioni parossistiche anche non epilettiche.

PARTE 2: ALTERAZIONI DELL'OMEOSTASI

Crisi ipoglicemiche ed alterazioni elettrolitiche possono indurre sia crisi epilettiche che stati confusionali e movimenti involontari patologici anche in modo accessuale ponendo quindi problemi di diagnosi differenziale. Il MPEEG in video-poligrafia consente di rilevare i dettagli clinici delle manifestazioni parossistiche la loro incidenza circadiana e la concomitante presenza o assenza di una scarica di anomalie epilettiformi. Pazienti affetti da estese cerebropatie distruttive possono presentare *disturbi della termoregolazione* con in

particolare crisi ipotermiche scarsa reattività e sopore. Il MPEEG è in grado di confermare in questi casi l'assenza di scariche parossistiche, l'eventuale presenza di un rallentamento ed una diminuzione di voltaggio dell'attività nonché l'alterazione di parametri vegetativi.

PARTE 3: MOVIMENTI PAROSSISTICI INVOLONTARI

I disordini del movimento in età pediatrica sono per la maggior parte di tipo ipercinetico, classificati in base alle caratteristiche cliniche (corea, stereotipie, distonie, tic) e distinti anche in base ai diversi fattori eziologici (genetici, infettivi, metabolici). La registrazione videopoligrafica, associata all'analisi delle caratteristiche cliniche, è stata utilizzata con successo e raccomandata¹¹ per escludere la natura epilettica di questi fenomeni parossistici.

Discinesie parossistiche: si tratta di disordini del movimento ad esordio tipicamente nell'infanzia e possono essere distonici, coreici, atetosici o una combinazione. L'evento precipitante è ritenuto il fattore distintivo e pertanto sono distinte¹² in: *kinesigeniche* (PKD), *nonkinesigeniche* (PNKD) ed *esercizio-indotte* (PED). L'altro elemento di distinzione è la durata: brevi se minore o pari a 5 min, lunghe se maggiore. In base invece all'eziologia si distinguono in primarie (familiari o sporadiche) o secondarie. Forme secondarie sia di PKD che di PKND sono dovute a: paralisi cerebrale infantile, malattie metaboliche, ipoparatiroidismo, traumi cranici e stroke e patologie demielinizzanti. Nel caso delle PED cause secondarie sono riportate occasionalmente e sembrano secondarie a trauma. Da tener presente tre forme fenotipiche di PED: con paraplegia spastica, con emicrania e con epilessia generalizzata, ritardo mentale ed emicrania.

Discinesie indotte da farmaci: tra i più comuni disturbi neurologici indotti da farmaci vi sono i disordini del movimento e la loro frequenza sta incrementando con il crescente utilizzo di farmaci psicoattivi nei bambini, come osservato in una review di Rodnitzky¹³. Alcuni disordini del movimento hanno un esordio precipitoso, evolvono rapidamente, e raggiungono rapidamente la massima severità, richiedendo anche l'ospedalizzazione. La diagnosi nei minori è spesso complicata da circostanze non sempre chiare di assunzione, ad es. ingestione accidentale o uso illecito. In base alla modalità di presentazione si distinguono¹³ in: acute,

continue, persistenti. I disordini del movimento *continui* si possono presentare sottoforma di: parkinsonismo iatrogeno presente nel 34% dei bambini ricoverati in reparti psichiatrici, di acatisia che nei bambini può essere difficile da riconoscere data la possibile difficoltà a comunicare il desiderio irrefrenabile a muoversi, ma anche sottoforma di tremore, corea e mioclono.

I disordini del movimento *persistenti* comprendono la discinesia tardiva, la discinesia da sospensione, l'acatisia tardiva e la distonia tardiva. Il rischio di sviluppare questi stati aumenta non solo in relazione alle alte dosi del farmaco antipsicotico e/o al rapido incremento delle stesse, ma anche alla presenza di patologie organiche del SNC, ed agli effetti extrapiramidali indotti da terapie concomitanti.

Movimenti oculari patologici: i movimenti oculari parossistici sono un evento comune nella pratica neurologica e una frequente indicazione per un EEG di routine, tuttavia solo occasionalmente sono correlati all'epilessia, specie se isolati. Fenomeni oculomotori come l'apertura spontanea degli occhi, le mioclonie palpebrali, i movimenti oculari degli occhi verso l'alto sono ben noti nel contesto delle crisi di assenza infantili; anche il nistagmo epilettico, sebbene raro, è stato descritto come fenomeno critico; la deviazione sostenuta/tonica degli occhi, poi, è comunemente osservata durante le crisi focali. Invece movimenti oculari brevi, non sostenuti, senza coinvolgimento palpebrale sono più probabilmente non epilettici.

Un recente studio ¹⁴ ha mostrato che l'apertura degli occhi avviene in oltre il 93% delle crisi in età infantile; pertanto la chiusura degli occhi mantenuta durante un evento sospetto ne rende poco probabile la natura epilettica.

Va tenuto presente che tra i bambini affetti da ritardo psicomotorio i movimenti oculari parossistici sono una comune manifestazione non epilettica, possibile espressione di malattie neurodegenerative/metaboliche; inoltre possono essere anche fenomeni paraneoplastici (sindrome opsoclonio-mioclono). Conoscere i vari tipi di movimenti oculari parossistici (es. "tonic upgaze", spasmus nutans, tic) può aiutare a ridurre il numero di esami richiesti in questi bambini.

Un recente studio ¹⁵ sul ruolo di EEG e Video-EEG nella diagnosi di movimenti oculari parossistici isolati nei bambini piccoli ha documentato in tutti i 21 casi analizzati (età mediana 9 mesi), di cui almeno la metà

cognitivamente normali, eventi di natura non epilettica, pur essendo presenti in 6 esami anomalie epilettiformi intercritiche. I fenomeni oculari erano di tipo diverso nei bambini normali, in cui prevaleva il blinking, e in quelli con compromissione psicomotoria, in cui prevaleva la deviazione laterale di sguardo, sia tonica che saccadica (non presentata da alcuno dei bambini normali). Lo studio ha concluso che i movimenti oculari parossistici come evento clinico isolato non sono di natura epilettica nella prima infanzia e pertanto il valore dell'EEG in questi casi è piuttosto scarso. È stata sottolineata comunque l'importanza della Video-registrazione nel documentare i fenomeni e raccomandata in ogni caso una dettagliata descrizione degli eventi e della storia clinica prima di stabilire la non necessità dell'EEG.

Tic: in genere non pongono significativi problemi di diagnosi differenziale, talvolta però i tic cronici (durata superiore ad un anno) possono essere associati a situazioni di comorbidità come Sd di Tourette, ADHD, disturbo ossessivo-compulsivo, disturbo della condotta, depressione, ansietà, disturbi dell'apprendimento, disturbo pervasivo dello sviluppo.

Stereotipie: sono movimenti involontari ripetitivi, ritmici, con pattern e localizzazione prevedibile, non finalizzati; tendono ad essere prolungati e possono essere soppressi. Includono movimenti complessi come sfarfallamento delle mani, dondolamento del capo o del corpo. Si presentano tipicamente nei bambini con autismo, ritardo mentale ed una varietà di sindromi come ad esempio la sindrome di Rett. Proprio in queste situazioni la presenza di altre manifestazioni parossistiche può richiedere il MPEEG per la corretta classificazione diagnostica.

Altri movimenti parossistici involontari

a) *Sindrome delle gambe senza riposo*: anche se più nota e più rappresentata nella popolazione adulta (5-15%), è sorprendentemente comune anche nei bambini (2% circa tra 8 e 17 anni). Si associa frequentemente a parasonnie, ADHD, ansietà e depressione. Sono stati anche rilevati una predisposizione genetica e livelli di ferritina significativamente più bassi ¹⁶.

b) *Corea e PANDAS*: la corea è un movimento irregolare che fluttua tra diverse aree del corpo in maniera imprevedibile, asimmetrica e asincrona; la corea di Sydenham è la sequela neurologica della febbre reumatica su base immunologia ¹⁷. Il termine PANDAS

(pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection) è stato coniato da Swedo per descrivere l'esacerbazione ricorrente, acuta di tic o sintomi ossessivo-compulsivi in associazione temporale con infezione da Streptococco beta-emolitico di gruppo A¹⁸. Successivamente sono stati associati a questo termine altre manifestazioni post-streptococciche come distonia, mioclono, parkinsonismo, opsoclono-mioclono, coreoatetosi distonica parossistica, stereotipie. Per questi disturbi i criteri necessari per confermare il ruolo patogenetico degli autoanticorpi non sono stati ancora precisamente stabiliti, la varietà ed il carattere accessuale delle manifestazioni richiede spesso la registrazione poligrafica per il corretto inquadramento¹⁹.

PARTE 4: DISTURBI PAROSSISTICI DEL SONNO

Gli eventi parossistici durante sonno richiedono frequentemente una registrazione video-poligrafica, infatti non è sempre agevole la distinzione tra crisi epilettiche notturne e disturbi parossistici del sonno. Le maggiori incertezze diagnostiche riguardano la distinzione tra crisi frontali e le parasonnie dell'arousal dal sonno NREM²⁰. Le parasonnie, definite come "fenomeno comportamentale o esperienziale spiacevole o indesiderabile ad occorrenza predominante o esclusiva in sonno", sono principalmente distinte in base all'associazione con il sonno NREM o REM. Quelle NREM sono attribuite a compromissione dei meccanismi dell'arousal con conseguente incapacità a mantenere stabile il sonno ad onda lente, esordiscono nell'infanzia e si risolvono generalmente in adolescenza.

Disordini del movimento sonno-relati più caratteristici dei pazienti con ritardo mentale²⁰

a) *Disordini ritmici del movimento*: sono un disordine del movimento²¹ della fase di transizione veglia-sonno e comprendono: *head banging*, *head rolling* e *body rocking*. Questi fenomeni iniziano di solito nel primo anno di vita, mediamente a 9 mesi, anche nei bambini normali, e terminano spontaneamente entro i 4 anni; sono comunque più frequenti, con persistenza anche in età giovanile-adulta nei soggetti affetti da ritardo mentale e autismo. Tipicamente i movimenti occorrono in prossimità dell'inizio del sonno o nel sonno leggero, anche

ripetutamente nel corso della notte, in maniera stereotipata. La durata varia da molti minuti ad ore. Durante gli episodi i bambini non sono responsivi e il giorno successivo non serbano ricordo dell'evento; può residuare irritabilità e sonnolenza diurna. All'EEG si registra risveglio poco prima dell'inizio dei movimenti e veglia attiva frammentata ad artefatti muscolari e da movimento durante l'episodio.

- b) *Bruxismo*: il digrignamento dei denti durante sonno, potenzialmente dannoso per la dentatura e l'articolazione temporo-mandibolare, è più frequente nell'età infantile ma spesso persiste nell'età adulta soprattutto nei pazienti con insufficienza mentale. Non vi è coscienza da parte del paziente del disturbo, che avviene di solito in fase 2 NREM. Può essere precipitato o aggravato da alcuni farmaci, inclusi SSRI e L-dopa.
- c) *Movimenti periodici degli arti in sonno (PLMS)*: si tratta di movimenti ripetitivi e stereotipati prevalentemente durante sonno NREM. Il movimento interessa tipicamente gli arti inferiori distalmente, ma talvolta gli arti superiori. Può essere uni- o bilaterale e ricorre quasi periodicamente ad intervalli di 20-40 sec. Raramente entrano in diagnosi differenziale con l'epilessia, spesso vi è associazione con la Sindrome delle gambe senza riposo; questo disturbo è stato segnalato in associazione alla Sindrome di Williams associato a frequenti risvegli e difficoltà all'addormentamento.

Altri disturbi parossistici sonno-relati di particolare interesse nell'infanzia²¹

- a) *Mioclono ipnico benigno neonatale*: caratterizzato da fenomeni mioclonici ripetitivi durante sonno NREM in neonati sani.
- b) *Sleep starts o Mioclono ipnico o ipnagogico*: si tratta di un mioclono bilaterale, breve, all'inizio del sonno o meglio nella fase di transizione da veglia a sonno. Se eccessivo configura un vero e proprio disturbo del sonno con frequenti risvegli e difficoltà ad addormentarsi. L'occorrenza ripetitiva di questo mioclono è stata descritta e viene osservata spesso in bambini affetti da tetraparesi o diparesi spastica o spastico-distonica con deficit cognitivo e anche epilessia spesso nel primo anno di vita. L'esordio dei fenomeni mioclonici ripetitivi è nel secondo anno di vita. Alla Video-poligrafia si registrano cluster di contrazioni miocloniche/toniche nella fase di

transizione veglia-sonno senza correlato EEGrafico significativo. I cluster durano da pochi a 15 minuti. La durata di ciascuna contrazione è compresa tra i 500 msec e i 5 sec. La contrazione muscolare è massiva, coinvolgente più il tronco che gli arti, di solito spontanea ma anche evocabile con stimoli acustici o tattili. Il fenomeno può essere limitato dalla posizione prona.

Nei pazienti di età infantile con disturbi neurologici occorre *considerare altre possibili fonti di disturbo del sonno*, oltre all'epilessia e alle parasonnie, anche non strettamente di tipo motorio parossistico (ad es. insonnia, disturbi del ritmo sonno/veglia in particolare nei soggetti affetti da cecità, cefalea, disturbi dell'umore²²). In particolare vanno tenuti presenti i disturbi respiratori in sonno, associati frequentemente a malattie muscolari (distrofia muscolare, distrofia miotonica, miastenia grave), a patologie malformative (acondroplasia, malformazione di Chiari) e a diverse sindromi (Down, Prader-Willi). La registrazione poligrafica con i parametri adeguati (Flusso oro-nasale, Respirogramma toracico e addominale, saturimetria, ECG) può documentare le apnee, distinte in ostruttive o centrali, monitorati i valori di saturazione di ossigeno, valutate le variazioni del ritmo cardiaco. Va ricordato che questi disturbi sono a loro volta fattori scatenanti per le parasonnie dell'arousal.

Attacchi di panico notturni: possono porre problemi di diagnosi differenziale con le crisi epilettiche frontali²⁰. Nei pazienti con RM si possono avere risvegli improvvisi associati ad atteggiamento spaventato, movimenti afinalistici del tronco e degli arti e vocalizzazioni. In genere non sono stereotipati e sono associati ad altri disturbi parossistici del sonno.

PARTE 5: MANIFESTAZIONI PSICOPATOLOGICHE IN VEGLIA

Attacchi episodici di ira: possono essere frequenti a partire dall'età scolare anche in bambini con ritardo mentale o sindrome autistica, soprattutto nei maschi²³; in questi casi possono essere presenti anche fenomeni di autolesionismo. L'assenza di altri sintomi associati come alterazioni del colorito cutaneo, deviazioni oculari e tremori o mioclonie, orientano maggiormente verso episodi di natura non epilettica²⁴.

Alterazioni del ritmo respiratorio: possono far parte del quadro clinico di alcune cerebropatie ad esempio: sindrome di Rett, sindrome di Joubert, sindrome di Pitt Hopkins. L'utilizzo di un monitoraggio MPEEG associato ad una corretta poligrafia può essere utile nel non sovrastimare tali episodi come di natura epilettica (in particolare quando anche le crisi epilettiche possono essere associate a queste patologie). Il monitoraggio utile prevede la registrazione EEG-poligrafica in veglia e sonno con distretti EMG, respirogramma toracico, ECG ed eventuale concomitante ripresa video. Alcuni soggetti con compromissione neurologica nel corso della prova di attivazione EEG mediante iperventilazione (la possibilità di effettuare tale prova implica una discreta capacità di collaborazione e pertanto si parla di soggetti con ritardo mentale moderato) possono presentare episodi analoghi ad "assenze" o simili a lipotimie senza che si registrino concomitanti scariche di anomalie epilettiformi²⁵; si ipotizza in questi casi una anomala risposta ad un accumulo di CO₂.

Fenomeni epilettici o sincopali autoindotti: pazienti in età infantile con gravi cerebropatie ad eziologie polimorfe associate a psicosi possono presentare irregolarità del ritmo respiratorio caratterizzate da polipnee-apnee ricorrenti²⁶. Questi pazienti alternano ad apnee di durata fino a 120 secondi atti respiratori particolarmente ampi e frequenti. In concomitanza con l'arresto respiratorio si può osservare un arresto motorio, reversione oculare, fissità dello sguardo, rottura del contatto con risoluzione del tono di grado variabile fino alla caduta al suolo. La comparsa e l'intensità di questi sintomi sembrano essere correlati non tanto alla durata della singola apnea quanto al ripetersi delle stesse con il raggiungimento di un più alto livello di anossia cerebrale. Questo tipo di manifestazioni si presentano unicamente in veglia e possono essere frequentemente scambiate per crisi epilettiche creando complessi problemi di diagnosi differenziale; inoltre nei casi in cui la cerebropatia è associata ad epilessia i pazienti possono autoindursi con questo meccanismo dei fenomeni critici. Anche in questo caso la registrazione video-poligrafica del fenomeno consente di distinguere l'inizio della irregolarità del ritmo respiratorio dalle modificazioni del tracciato EEG ed analizzare se queste ultime siano un diffuso rallentamento dell'attività conseguente all'anossia o una scarica di anomalie epilettiformi.

Masturbazione o condotte di auto stimolazione: sono manifestazioni in generale più frequenti nella prima infanzia (soprattutto nel primo anno di vita) ma presenti anche nel bambino con insufficienza mentale e frequentemente confuse con fenomeni epilettici. Gli episodi possono presentarsi fino a più volte al giorno, di durata variabile e spesso appaiono correlati a precise situazioni ambientali (il seggiolino in macchina, il seggiolone), in momenti di noia, sonnolenza, davanti alla televisione. Importante notare che regrediscono quando il bambino viene coinvolto in altre attività, anche se può apparirne molto infastidito. Talvolta appaiono associati a modificazione del colorito cutaneo, sudorazione, sonno successivo. La difficoltà diagnostica appare legata all'assenza di una stimolazione genitale manuale e alla presenza invece di movimenti ritmici e ripetitivi spesso a carico degli arti inferiori o del bacino²⁷. Utile la richiesta di una videoregistrazione casalinga del fenomeno oltre che una precisa indagine anamnestica sulle caratteristiche degli episodi. Talvolta comunque può essere necessaria la conferma diagnostica mediante registrazione video-poligrafica in veglia durante la quale ricreare il più possibile situazioni analoghe a quelle che favoriscono gli episodi, le derivazioni EMG riguarderanno la muscolatura coinvolta nei movimenti ritmici e ripetitivi.

Crisi non epilettiche psicogene (pseudocrisi): sono episodi che mimano le crisi epilettiche senza presentare una sottostante causa organica e pertanto senza presentare un correlato EEGrafico, vengono comprese nei disturbi da conversione. È opportuno utilizzare il termine di crisi non epilettiche psicogene o attacchi non epilettici per evitare la connotazione di falso o di non reale riconoscimento di una patologia psichiatrica con il termine di pseudocrisi. In generale sono situazioni più frequenti negli adolescenti e adulti, soprattutto nel sesso femminile, esistono segnalazioni di episodi nei bambini²⁸. Più rare, anche se possibilmente riscontrabili e quindi da tenere in considerazione, nei soggetti con ritardo mentale medio-lieve²⁹. Più frequentemente viene "mimata" una crisi tonico-clonica, oppure un episodio clonico focale o una crisi "acinetica"; nel complesso la durata appare più prolungata di un reale episodio epilettico; la frequenza appare spesso plurisettimanale. Non sono presenti morsicatura della lingua, traumi, perdita di urine e attacchi durante il sonno. Nel caso dei bambini la durata

dei sintomi in generale prosegue per alcuni mesi e il più delle volte i soggetti interessati hanno assistito ad una crisi epilettica in un parente o un compagno di scuola. Frequente la comorbidità con disturbi psichiatrici: ansia di separazione e fobia scolare, disturbi dell'umore (depressione, ansia, attacchi di panico), disturbo post-traumatico da stress²⁸. Nei diversi studi è riportata una percentuale variabile dal 20 al 72% di pazienti nei quali coesiste una reale epilessia³⁰. Il monitoraggio prolungato video-poligrafico, nel tentativo di registrare un episodio, è necessario soprattutto nei pazienti con RM³¹. In questi pazienti è invece controverso l'utilizzo di metodiche di suggestione. È importante mostrare l'episodio a parenti e familiari, se non presenti alla registrazione, in modo da esplicitarne le caratteristiche. Parra³² sottolinea come in questi casi un monitoraggio di 48 ore può essere sufficiente per l'acquisizione di dati significativi, frequentemente anche studi più brevi (2-6 ore) appaiono sufficienti in soggetti con ritardo mentale²⁹ in alcuni casi tuttavia può essere utile prolungare la registrazione utilizzando l'EEG-dinamico.

PARTE 6: DISTURBI GASTRO-INTESTINALI

Reflusso gastro-esofageo (RGE): può essere responsabile della *Sindrome di Sandifer*, condizione generalmente piuttosto rara spesso confusa con episodi di natura epilettica, presente nel bambino nel primo anno di vita. Nei pazienti con danno neurologico le alterazioni del tono e le difficoltà di alimentazione possono rendere questa situazione molto più frequente e causare problemi di diagnosi differenziale. La sindrome di Sandifer infatti associa RGE ad irritabilità e posture distoniche parossistiche del corpo con torsione del capo e del collo, talvolta anche deviazioni oculari e spasmi in estensione. In generale gli episodi avvengono più volte al giorno, in questi casi la registrazione poligrafica deve comprendere i muscoli deltoidi ed eventualmente nuca e/o sternocleidomastoidei.

Incontinenza urinaria: Nel bambino con ritardo mentale frequenti episodi di enuresi possono indurre a pensare alla presenza di fenomeni epilettici misconosciuti, più spesso nel corso della notte. Importante cercare di indagare nei genitori se si tratta di un'incontinenza primaria o secondaria, con che frequenza accade

ed escludere la natura neurologica e/o organica del disturbo. La registrazione poligrafica in sonno o una registrazione prolungata con EEG-dinamico possono contribuire a chiarire la natura del fenomeno.

PARTE 7: ALTRE MANIFESTAZIONI PAROSSISTICHE:

Staring: sono caratterizzati da arresto motorio, espressione "assente", riduzione degli ammiccamenti con talvolta latenza nell'esecuzione di compiti anche elementari. Nelle casistiche di monitoraggi video-poligrafici, effettuati per sospette crisi epilettiche in pazienti con RM, questo tipo di fenomeni è presente in oltre il 40% dei casi. Il monitoraggio video-poligrafico, con personale esperto di supporto tecnico, è particolarmente indicato anche per evitare provvedimenti terapeutici impropri.

Risposte patologiche di sobbalzo: Il sobbalzo o "startle", come ricordato in un recente lavoro di Meinck³³, è una risposta stereotipata ed esagerata conseguente ad uno stimolo improvviso, inaspettato, talvolta debole e banale. Lo stimolo è generalmente acustico, ma può essere anche tattile, visivo o vestibolare. La risposta ha diverse componenti: motoria, autonoma, emotiva. La componente motoria è di tipo mioclonico e il sobbalzo può essere considerato il prototipo del mioclono reticolare riflesso. Il sobbalzo patologico fa frequentemente parte del quadro clinico di cerebropatie a diversa eziologia. Esistono anche startle psicogeni.

Hyperekplexia: è una sindrome infrequente, su base genetica o acquisita. La forma ereditaria (*startle disease*) si manifesta poco dopo la nascita e comporta violenti sobbalzi al rumore o al tatto, irrigidimenti massivi e sostenuti del tronco e degli arti, attacchi di tremore ad alta frequenza che possono assomigliare a crisi epilettiche. L'EEG è normale e nel sonno cessano sia l'irrigidimento che i sobbalzi. Con il passare dei mesi, la rigidità scompare ma i sobbalzi agli stimoli persistono. Le tappe di sviluppo motorio possono essere lievemente ritardate, ma il livello intellettuale è normale. Nei bambini con questo disturbo con stimoli tattili sul naso e il labbro superiore si può evocare il riflesso di retrazione del capo, spesso associato alla retropulsione del tronco, con scarso fenomeno dell'abitudine al ripetersi dello stimolo. All'EMG il pattern del riflesso assomiglia al blink reflex, con due componenti riflesse, la prima sincronizzata alla

latenza di 15-20 ms, la seconda desincronizzata a 30-50 ms. Vi sono forme sintomatiche in cui la risposta patologica di sobbalzo si associa a cerebropatie ad eziologia varia, in questi casi si può porre il problema della diagnosi differenziale con la startle epilepsy in cui il sobbalzo evoca una crisi epilettica di tipo tonico. La registrazione video-poligrafica è in questi casi necessaria anche se le alterazioni EEG nel corso della video-poligrafia possono essere oscurate dagli artefatti muscolari, il tracciato EMG rileva dopo una breve pausa dallo startle un'attività tonica.

MONITORAGGIO DEL COMA E DELLO STATO VEGETATIVO

Pazienti affetti da cerebropatie gravi a diversa eziologia possono presentare stati comatosi ed in uscita da questi stati vegetativi. Il monitoraggio prolungato EEG-poligrafico in questi casi può consentire non solo lo studio delle caratteristiche EEG del coma e delle sue fluttuazioni ma anche precisare i dettagli poligrafici degli eventi accessuali di natura non epilettica, ad esempio: movimenti involontari, crisi vegetative, crisi ipertoniche, alterazioni del ritmo respiratorio, cardiaco e dell'ossimetria che possono essere frequenti in questi pazienti.

CONCLUSIONI

Il 71% di pazienti con RM studiati in video-poligrafia ed in trattamento con farmaci antiepilettici in realtà presenta fenomeni critici epilettici in meno del 40% dei casi³⁴. Questa panoramica delle numerose e polimorfe manifestazioni parossistiche non epilettiche che possono presentarsi nel quadro clinico di un paziente affetto da cerebropatia e RM vuole sottolineare come il precoce utilizzo del MP-EEG sia necessario anche in questi pazienti per operare una diagnosi corretta ed in particolare per evitare trattamenti inutili, talvolta dannosi, con farmaci antiepilettici.

Ringraziamenti

Si ringrazia il personale tecnico dell'UO di Neurofisiopatologia dell'IRCCS "E. Medea": Elena Vassena (Coordinatrice tecnica), Lorena Fumagalli ed Annarita Parracino per la competenza e l'attenzione con cui quotidianamente effettuano i complessi monitoraggi descritti in questo lavoro.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Manford M, Hart YM, Sander JW, et al. *The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of the International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population.* Arch Neurol 1992;49:801-8.
- 2 Mariani E, Ferini-Strambi L, Sala M, et al. *Epilepsy in institutionalized patients with encephalopathy: clinical aspects and nosological considerations.* Am J Ment Retard 1993;98(Suppl):27-33.
- 3 Bye AM, Kok DJ, Ferenschild FT, et al. *Paroxysmal non-epileptic events in children: a retrospective study over a period of 10 years.* J Paediatr Child Health 2000;36:244-8.
- 4 Carmant L, Kramer U, Holmes GL, et al. *Differential diagnosis of staring spells in children: a video-EEG study.* Pediatr Neurol 1996;14:199-202.
- 5 Duchowny MS, Resnick TJ, Deray MJ, et al. *Video EEG diagnosis of repetitive behavior in early childhood and its relationship to seizures.* Pediatr Neurol 1988;4:162-4.
- 6 Neill JC, Alvarez N. *Differential diagnosis of epileptic versus pseudoepileptic seizures in developmentally disabled persons.* Appl Res Ment Retard 1986;7:285-98.
- 7 Sillanpaa M. *Epilepsy in the mentally retarded.* In: Wallace S. *Epilepsy in children.* London: Chapman & Hall 1996, pp. 417-427.
- 8 Schmidt D. *Syncope and seizures.* Curr Opin Neurol 1996;9:78-81.
- 9 Lempert T, Bauer M, Schmidt D. *Syncope: a videometric analysis of 56 episodes of transient cerebral hypoxia.* Ann Neurol 1994;36:233-7.
- 10 Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, et al. *Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features.* Epilepsia 2003; 44:179-85.
- 11 Watemberg N, Tziperman B, Dabby R, et al. *Adding video recording increases the diagnostic yield of routine electroencephalograms in children with frequent paroxysmal events.* Epilepsia 2005;46:716-9.
- 12 Mink JW. *Paroxysmal dyskinesias.* Curr Opin Pediatr 2007;19:652-6.
- 13 Rodnitzky RL. *Drug-induced movement disorders in children and adolescents.* Expert Opin Drug Saf 2005;4:91-102.
- 14 Korff CM, Nordli DR Jr. *Paroxysmal events in infants: persistent eye closure makes seizures unlikely.* Pediatrics 2005;116:e485-6.
- 15 Watemberg N, Lerman-Sagie T, Kramer U. *Diagnostic yield of electroencephalograms in infants and young children with frequent paroxysmal eye movements.* J Child Neurol 2008;23:620-3.
- 16 Wolf DS, Singer HS. *Pediatric movement disorders: an update.* Curr Opin Neurol 2008; 21:491-6.
- 17 Kirvan CA, Swedo SE, Kurahara D, et al. *Streptococcal mimicry and antibody-mediated cell signaling in the pathogenesis of Sydenham's chorea.* Autoimmunity 2006;39:21-9.
- 18 Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al. *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases.* Am J Psychiatry 1998;155:264-71.
- 19 Di Fazio MP, Morales J, Davis R. *Acute myoclonus secondary to group A beta-hemolytic streptococcus infection: a P ANDAS variant.* J Child Neurol 1998;13:516-8.
- 20 Derry CP, Duncan JS, Berkovic SF. *Paroxysmal motor disorders of sleep: the clinical spectrum and differentiation from epilepsy.* Epilepsia 2006;47:1775-91.
- 21 Fusco L, Specchio N. *Non-epileptic paroxysmal manifestations during sleep in infancy and childhood.* Neurol Sci 2005;26(Suppl 3):s205-9.
- 22 Kohrman MH, Carney PR. *Sleep-related disorders in neurologic disease during childhood.* Pediatr Neurol 2000;23:107-13.
- 23 Kotagal P, Costa M, Wyllie E, et al. *Paroxysmal nonepileptic events in children and adolescents.* Pediatrics 2002;110(4): e46.
- 24 Montenegro MA, Sproule D, Mandel A, et al. *The frequency of non-epileptic spells in children: results of video-EEG monitoring in a tertiary care center.* Seizure 2008;17:583-7.
- 25 North KN, Ouvrier RA, Nugent M. *Pseudoseizures caused by hyperventilation resembling absence epilepsy.* J Child Neurol 1990;5:288-94.
- 26 Magaudda A, Tassinari CA, Bureau M, et al. *Awake Apneas syndromes. Differential Diagnosis with epileptic seizures. Correlation with the Rett syndrome. Report of 28 cases.* In: Wolff P, Dam M, Janz D, Draifuss E, eds. *Advances in Epileptology.* New York: Raven Press 1987.
- 27 Nechay A, Ross LM, Stephenson JB, et al. *Gratification disorder ("infantile masturbation"): a review.* Arch Dis Child 2004;89:225-6.
- 28 Bhatia MS, Sapra S. *Pseudoseizures in children: a profile of 50 cases.* Clin Pediatr 2005;44:617-21.
- 29 Thirumalai S, Abou-Khalil B, Fakhoury T, et al. *Video-EEG in the diagnosis of paroxysmal events in children with mental retardation and in children with normal intelligence.* Dev Med Child Neurol 2001;43:731-4.
- 30 Silva W, Giagante B, Saizar R, et al. *Clinical features and prognosis of nonepileptic seizures in a developing country.* Epilepsia 2001;42:398-401.
- 31 Kirkham F. *Epilepsy and mental retardation.* In: Hopkins A, Shorvon S, Cascino G. *Epilepsy.* London: Chapman & Hall 1995, pp. 503-520.
- 32 Parra J, Kanner AM, Iriarte J, et al. *When should induction protocols be used in the diagnostic evaluation of patients with paroxysmal events? Epilepsia 1998;39:863-7.*
- 33 Meinck HM. *Startle and its disorders.* Neurophysiol Clin 2006;36:357-64.
- 34 Donat JF, Wright FS. *Episodic symptoms mistaken for seizures in the neurologically impaired child.* Neurology 1990;40:156-7.

Corrispondenza: Claudio Zucca, UO di Neurofisiopatologia IRCCS "E. Medea", via Don L. Monza 20, 23842 Bosisio Parini (LC) - Tel. +39 031 8771111; 877344 - Fax +39 031-877499 - E-mail: claudio.zucca@bp.lnf.it