

Il ruolo della consulenza endocrinologica nella diagnosi e nel trattamento dell'epilessia

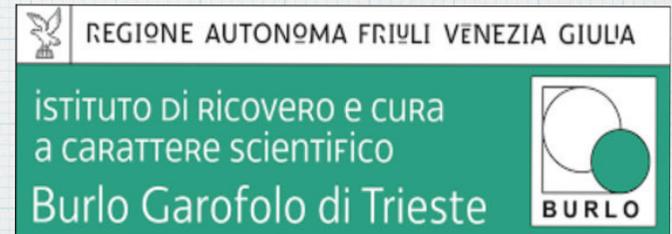


Gianluca Tornese

S.C.U. Clinica Pediatrica

S.S. Endocrinologia, Diabetologia e altre malattie del metabolismo

Istituto per l'Infanzia IRCCS "Burlo Garofolo" - Trieste





Cosa e' entra
l' endocrinologo
con le epilessie?

nella diagnosi

Andata



Ritorno

Quando l'endocrinologo può essere utile nella diagnosi?



Anna



Anna



- * 11 mesi, secondogenita, nata a termine, PN 3090 g, allattata da subito con latte di formula

Anna



- * 11 mesi, secondogenita, nata a termine, PN 3090 g, allattata da subito con latte di formula
- * a 4 mesi: **primo episodio convulsivo** (risveglio improvviso con ipotonia assiale, sguardo fisso e clonie ai 4 arti, durata 5 minuti)

Anna



- * 11 mesi, secondogenita, nata a termine, PN 3090 g, allattata da subito con latte di formula
- * a 4 mesi: **primo episodio convulsivo** (risveglio improvviso con ipotonia assiale, sguardo fisso e clonie ai 4 arti, durata 5 minuti)
- * ricovero nell'ospedale locale: esami ematici nella norma (glicemia 74 mg/dL), RMN encefalo ed EEG sostanzialmente nella norma

Anna



Anna



- * Da allora, **circa un episodio al mese** (sempre risvegli improvvisi, ipotonia assiale, sguardo fisso, qualche clonia) trattate con diazepam rettale su indicazione del curante con risoluzione degli episodi

Anna

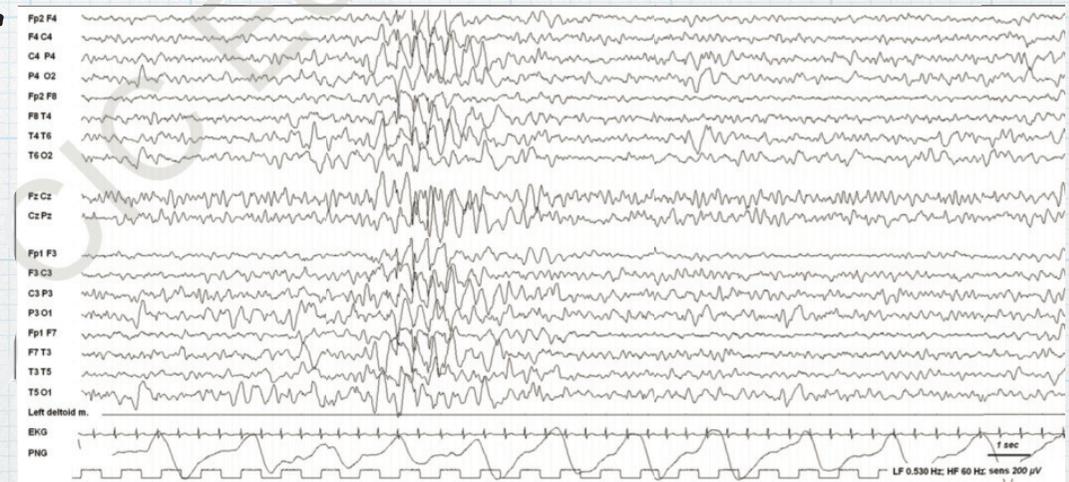


- * Da allora, **circa un episodio al mese** (sempre risvegli improvvisi, ipotonia assiale, sguardo fisso, qualche clonia) trattate con diazepam rettale su indicazione del curante con risoluzione degli episodi
- * Ricovero presso la nostra NPI

Anna



- * **videoEEG e telemetria:** registrati due episodi simili a quelli avvenuti a domicilio, evidenziate anomalie parossistiche “intercritiche” sia in sonno che al risveglio; non registrati sintomi o comportamenti stereotipati.



Anna



Anna



* glicemia in benessere: 28 mg/dL

Anna



- * glicemia in benessere: 28 mg/dL
- * chetoni assenti

Anna



- * glicemia in benessere: 28 mg/dL
- * chetoni assenti
- * insulinemia 9.55 microUI/mL (vn <5 per glicemie <40 mg/dl)

Anna



CHI

- * glicemia in benessere: 28 mg/dL
- * chetoni assenti
- * insulinemia 9.55 microUI/mL (vn <5 per glicemie <40 mg/dl)

Anna



CHI

- * glicemia in benessere: 28 mg/dL
- * chetoni assenti
- * insulinemia 9.55 microUI/mL (vn <5 per glicemie <40 mg/dl)

la glicemia post-critica a 74 mg/dl era normale?

Iperinsulinismo congenito (CHI)

Iperinsulinismo congenito (CHI)

* **incidenza 1:20.000-1:50.000**

Iperinsulinismo congenito (CHI)

- * **incidenza 1:20.000-1:50.000**
- * **50% dei casi: mutazioni in 8 geni**

Iperinsulinismo congenito (CHI)

- * incidenza 1:20.000-1:50.000
- * 50% dei casi: mutazioni in 8 geni

Table 2 Summary of genetic causes of isolated HI

	Gene	Protein	Inheritance	Diazoxide-Resp.	Histology
K_{ATP} Channel	ABCC8	SUR1	AR	No	F or D
			AD	Usually	D
Enzymes/Transporters	KCNJ11	Kir6.2	AR	No	F or D
	GLUD1	GDH	AD or DN	Yes	D
	GCK	GCK	AD or DN	Usually	D
	HADH	SCHAD	AR	Yes	D
	SLC16A1	MCT1	AD	Usually	D
	UCP2	UCP2	AD	Yes	D
Transcription Factor	HNF4A	HNF4A	AD or DN	Yes	D

Iperinsulinismo congenito (CHI)

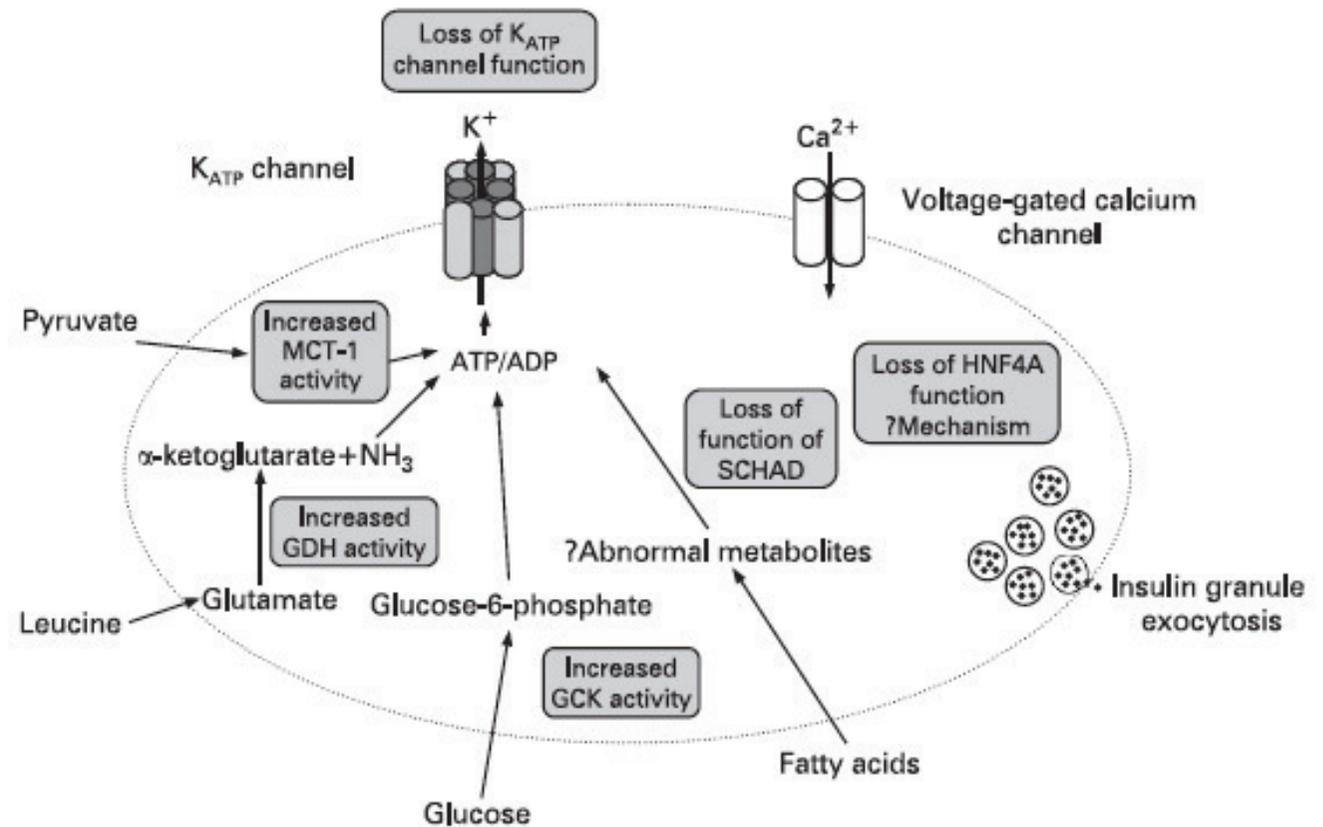
- * incidenza 1:20.000
- * 50% dei casi: mutazioni

Table 2 Summary of

K_{ATP} Channel

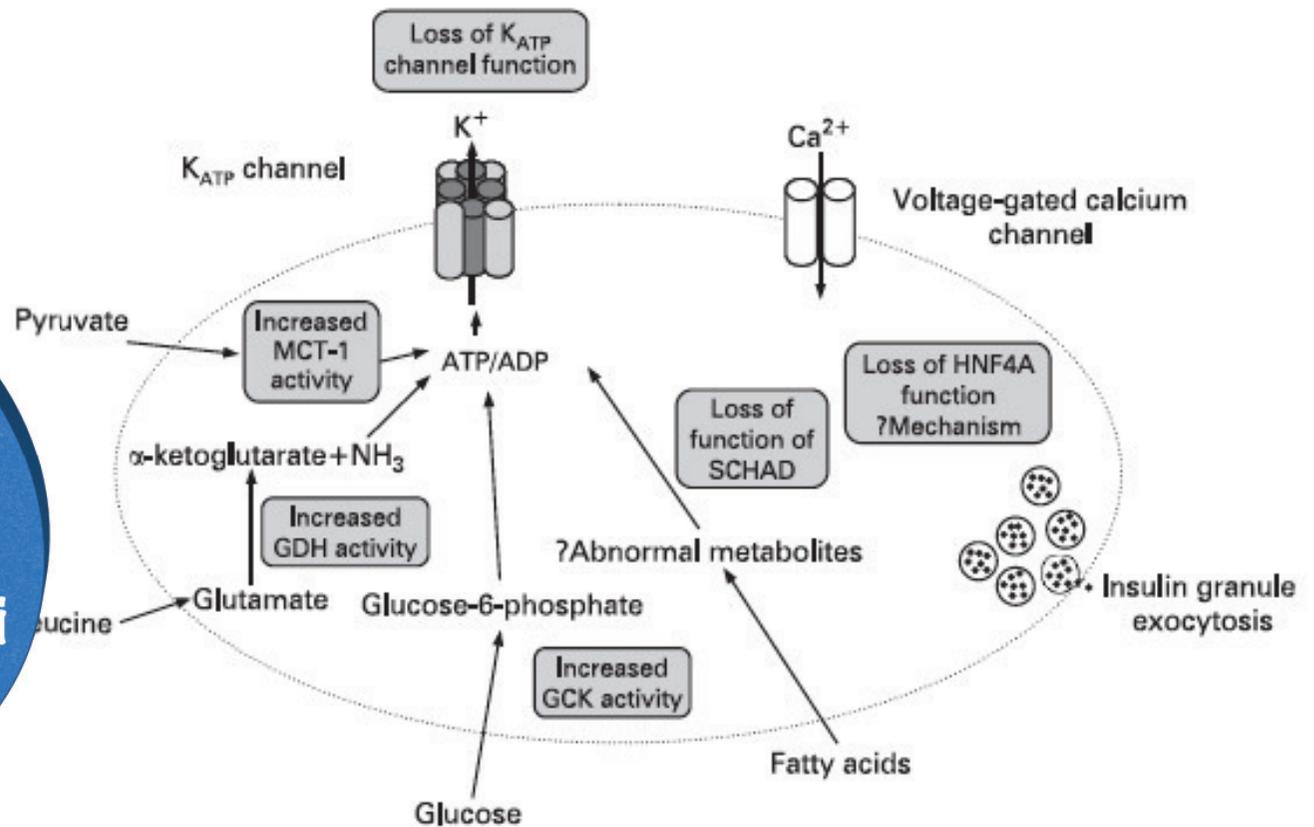
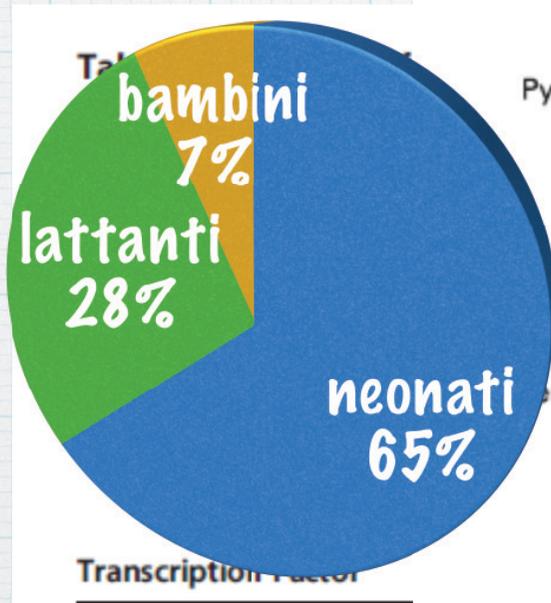
Enzymes/Transporters

Transcription Factor



Iperinsulinismo congenito (CHI)

- * incidenza 1:20.0
- * 50% dei casi: mu



Meissner T, et al. Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. Eur J Endocrinol. 2003;149(1):43.

Quante epilessie sono in realtà CHI?

Quante epilessie sono in realtà CHI?



coorte nati 1989-2007:

289 epilessie

incidenza annuale

38/100.000

incidenza cumulativa

0.7%

Quante epilessie sono in realtà CHI?



coorte nati 1989-2007:
289 epilessie
incidenza annuale
38/100.000
incidenza cumulativa
0.7%

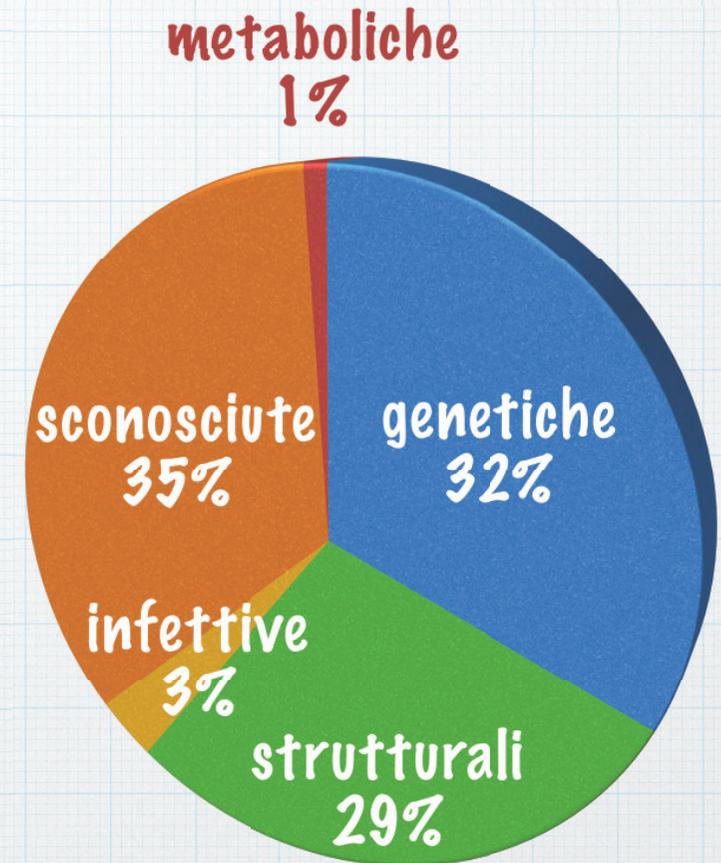
3 CHI

Quante epilessie sono in realtà CHI?



coorte nati 1989-2007:
289 epilessie
incidenza annuale
38/100.000
incidenza cumulativa
0.7%

3 CHI



Quanti CHI esordiscono con epilessia?

Quanti CHI esordiscono con epilessia?

	Neonatal manifestation (<i>n</i> = 74)	Infantile manifestation (<i>n</i> = 32)	Childhood manifestation (<i>n</i> = 8)
Age of first symptoms			
Mean	2nd day	5 months	8.3 years
Median	1st day	5 months	7 years
Range	1–21 days	2–10 months	13 months–17 years
Clinical symptoms			
Seizure	35 (47.3%)	27 (84%)	6 (75.0%)
Apnea	20 (27.0%)	1 (3.1%)	—
Hypotonia	20 (27.0%)	8 (25%)	—
Tremors	19 (25.7%)	9 (28.1%)	1 (12.5%)
Cyanosis	13 (17.6%)	3 (9.4%)	1 (12.5%)
Irregular respiration	12 (16.2%)	—	—
Lethargy/changes in level of consciousness	11 (14.9%)	14 (43.8%)	4 (50.0%)
Sweating	8 (10.8%)	6 (18.8%)	—
Poor sucking	8 (10.8%)	—	—
Irritability	4 (5.4%)	1 (3.1%)	—
Bradycardia	1 (1.4%)	—	—

Quanti CHI esordiscono con epilessia?

	Neonatal manifestation (n = 74)	Infantile manifestation (n = 32)	Childhood manifestation (n = 8)
Age of first symptoms			
Mean	2nd day	5 months	8.3 years
Median	1st day	5 months	7 years
Range	1–21 days	2–10 months	13 months–17 years
Clinical symptoms			
Seizure	35 (47.3%)	27 (84%)	6 (75.0%)
Apnea	20 (27.0%)	1 (3.1%)	—
Hypotonia	20 (27.0%)	8 (25%)	—
Tremors	19 (25.7%)	9 (28.1%)	1 (12.5%)
Cyanosis	13 (17.6%)	3 (9.4%)	1 (12.5%)
Irregular respiration	12 (16.2%)	—	—
Lethargy/changes in level of consciousness	11 (14.9%)	14 (43.8%)	4 (50.0%)
Sweating	8 (10.8%)	6 (18.8%)	—
Poor sucking	8 (10.8%)	—	—
Irritability	4 (5.4%)	1 (3.1%)	—
Bradycardia	1 (1.4%)	—	—

Quanti CHI avranno epilessia?

Quanti CHI avranno epilessia?

Table 5 Management and outcome in patients with respect to onset of symptoms.

	Neonatal (<i>n</i> = 74)	Infantile (<i>n</i> = 32)	Childhood (<i>n</i> = 8)	Total (<i>n</i> = 114)
Operative treatment	70%	25%	38%	55%
Non-surgical treatment	30%	75%	62%	45%
Neuro-developmental retardation	34%	63%	50%	44%
Mild	20%	40%	25%	26%
Severe	14%	23%	25%	18%
Epilepsy	22%	27%	50%	25%

Quanti CHI avranno epilessia?

Table 5 Management and outcome in patients with respect to onset of symptoms.

	Neonatal (<i>n</i> = 74)	Infantile (<i>n</i> = 32)	Childhood (<i>n</i> = 8)	Total (<i>n</i> = 114)
Operative treatment	70%	25%	38%	55%
Non-surgical treatment	30%	75%	62%	45%
Neuro-developmental retardation	34%	63%	50%	44%
Mild	20%	40%	25%	26%
Severe	14%	23%	25%	18%
Epilepsy	22%	27%	50%	25%

Quanti CHI avranno epilessia?

Table 5 Management and outcome in patients with respect to onset of symptoms.

	Neonatal (<i>n</i> = 74)	Infantile (<i>n</i> = 32)	Childhood (<i>n</i> = 8)	Total (<i>n</i> = 114)
Operative treatment	70%	25%	38%	55%
Non-surgical treatment	30%	75%	62%	45%
Neuro-developmental retardation	34%	63%	50%	44%
Mild	20%	40%	25%	26%
Severe	14%	23%	25%	18%
Epilepsy	22%	27%	50%	25%

Quanti CHI avranno epilessia?

Table 5 Management and outcome in patients with respect to onset of symptoms.

	Neonatal (<i>n</i> = 74)	Infantile (<i>n</i> = 32)	Childhood (<i>n</i> = 8)	Total (<i>n</i> = 114)
Operative treatment	70%	25%	38%	55%
Non-surgical treatment	30%	75%	62%	45%
Neuro-developmental retardation	34%	63%	50%	44%
Mild	20%	40%	25%	26%
Severe	14%	23%	25%	18%
Epilepsy	22%	27%	50%	25%

Quanti CHI avranno epilessia?

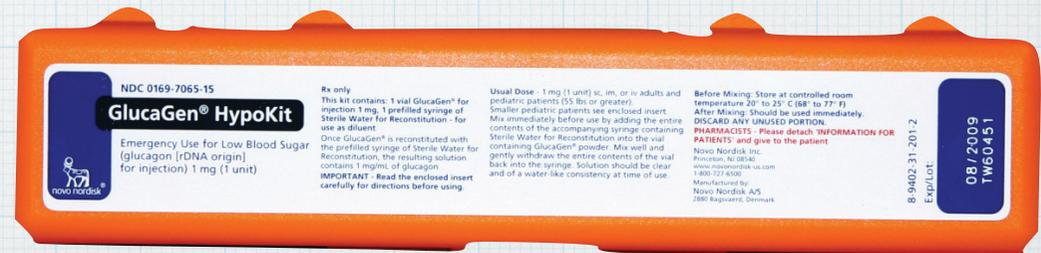
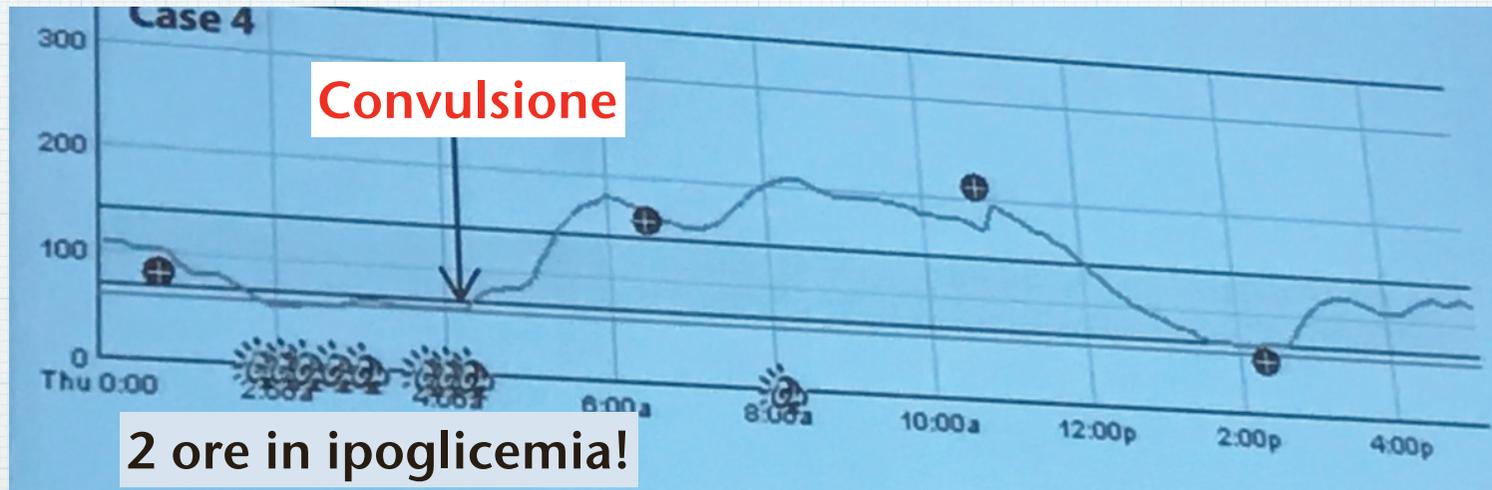
Table 5 Management and outcome in patients with respect to onset of symptoms.

	Neonatal (<i>n</i> = 74)	Infantile (<i>n</i> = 32)	Childhood (<i>n</i> = 8)	Total (<i>n</i> = 114)
Operative treatment	70%	25%	38%	55%
Non-surgical treatment	30%	75%	62%	45%
Neuro-developmental retardation	34%	63%	50%	44%
Mild	20%	40%	25%	26%
Severe	14%	23%	25%	18%
Epilepsy	22%	27%	50%	25%

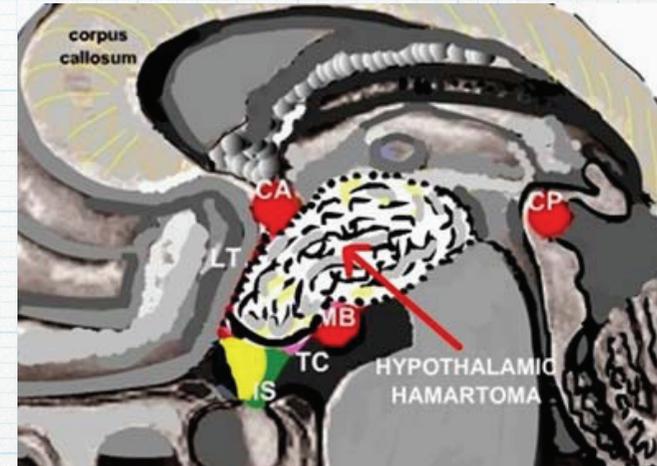
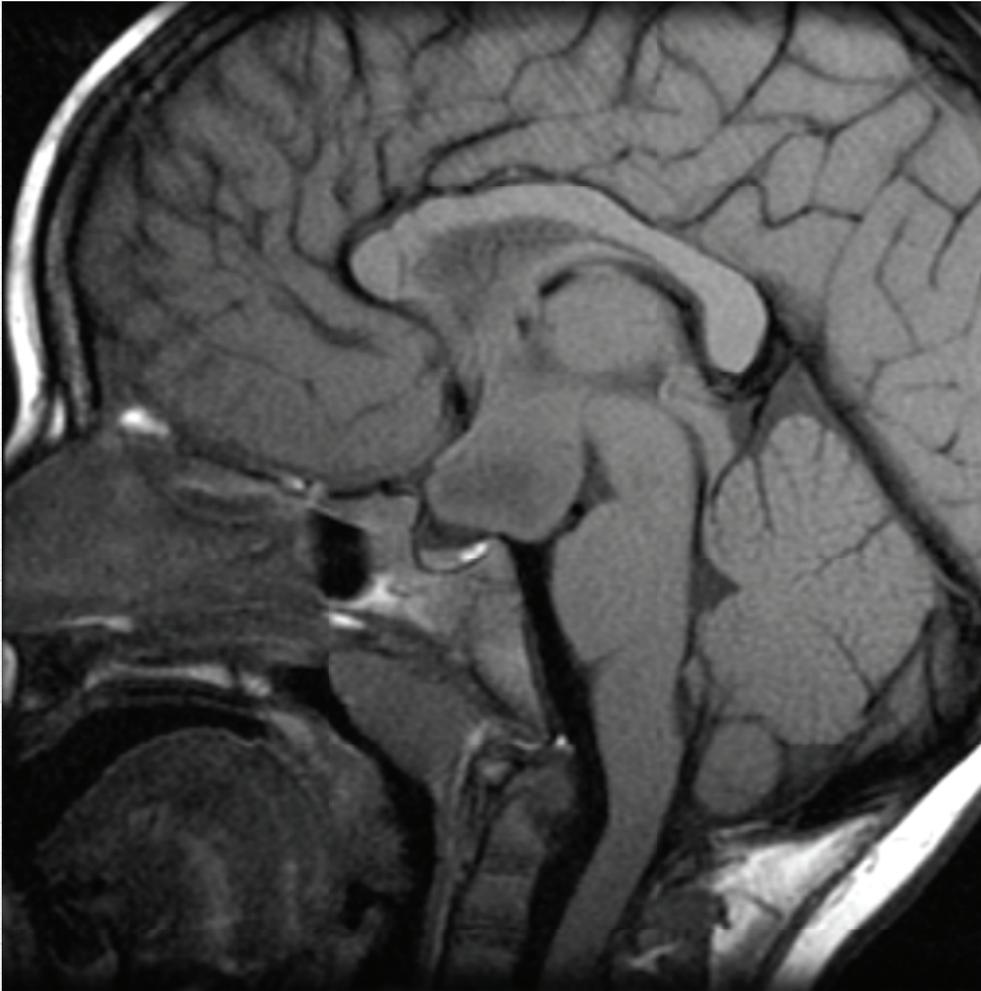
Qual è l'incidenza delle crisi epilettiche nelle patologie endocrinologiche?

	Incidenza
Iperglicemia non chetotica	20-25%
Ipoglicemia	
diabete mellito	7%
iperinsulinismo	12%
insufficienza surrenalica	20%
Ipertiroidismo	10%
Ipotiroidismo	20-25%
Feocromocitoma	5%
Ipoparatiroidismo	30-70%
Amartoma ipotalamico	ND

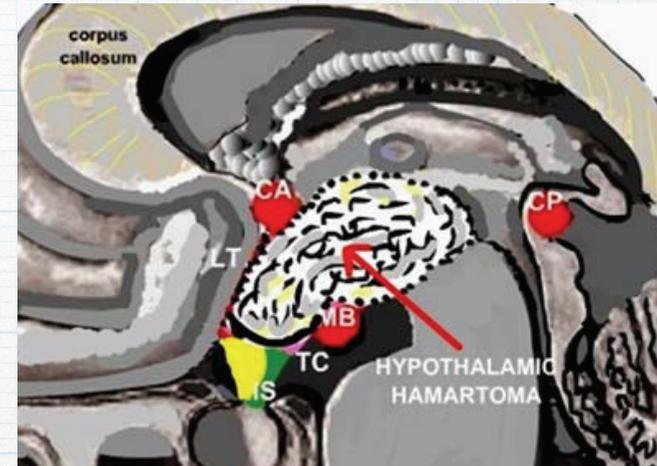
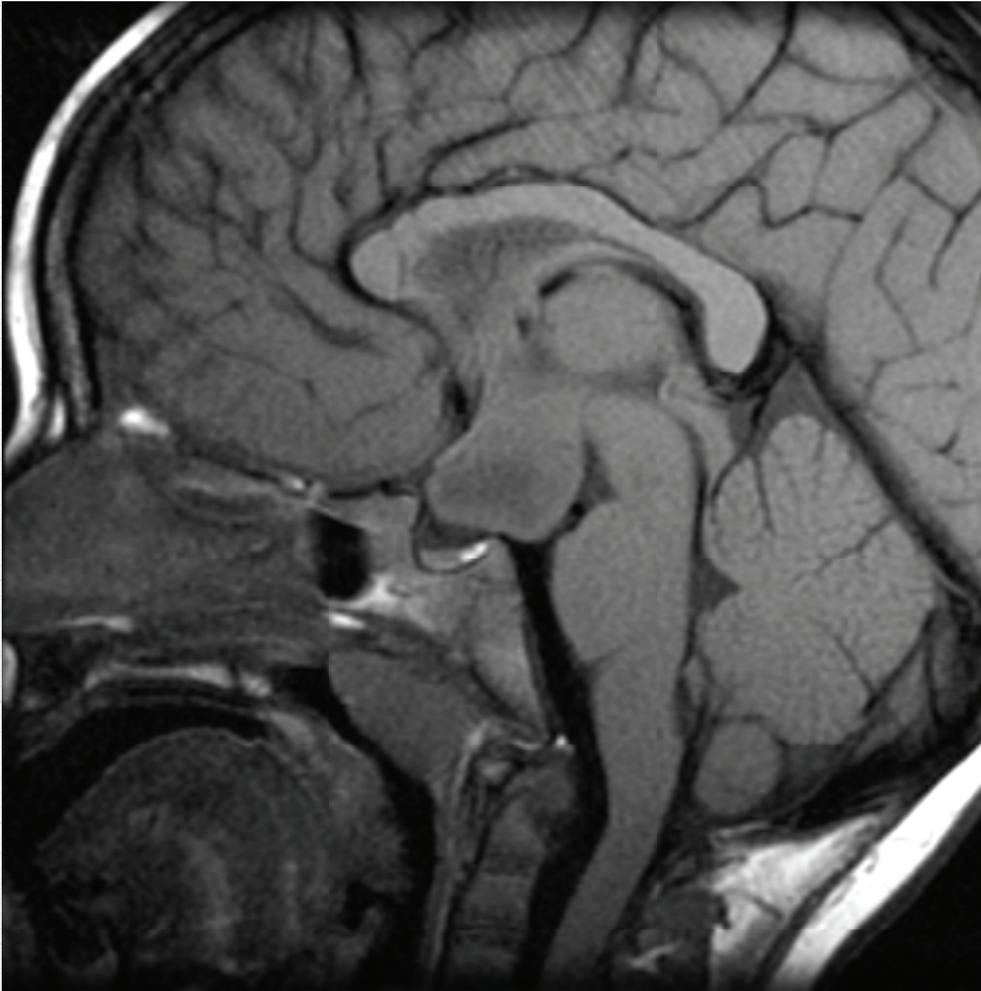
Ipoglicemie nel diabete mellito di tipo 1



Amartoma ipotalamico



Amartoma ipotalamico



alterazione nella maturazione intrauterina
dei neuroni GnRH secernenti

errore di migrazione
si arrestano oltre la normale destinazione

tende ad **attivarsi precocemente**
perché privo di alcune afferenze inibitorie

Amartoma ipotalamico

Amartoma ipotalamico

***crisi gelastiche** (attacchi di riso improvvisi) manifestazione più frequente



Amartoma ipotalamico

- ***crisi gelastiche** (attacchi di riso improvvisi) manifestazione più frequente
- ***nei maschi:** crisi gelastiche spesso unica manifestazione



Amartoma ipotalamico

- ***crisi gelastiche** (attacchi di riso improvvisi) manifestazione più frequente
- ***nei maschi:** crisi gelastiche spesso unica manifestazione
- ***nelle femmine:** frequente associazione con pubertà precoce





Patrick



Patrick



* 10 anni, inviato per scarsa crescita

Patrick



- * 10 anni, inviato per scarsa crescita
- * statura da sempre ai limiti bassi della norma (-2.5 DS), distante dal bersaglio genetico (181 cm, 75° percentile) con recente arresto della crescita (2.1 cm/anno, -4.33 DS), ritardo di età ossea di 1 anno

Patrick



- * 10 anni, inviato per scarsa crescita
- * statura da sempre ai limiti bassi della norma (-2.5 DS), distante dal bersaglio genetico (181 cm, 75° percentile) con recente arresto della crescita (2.1 cm/anno, -4.33 DS), ritardo di età ossea di 1 anno
- * 2 test da stimolo per GH patologici → deficit di GH

Patrick



- * 10 anni, inviato per scarsa crescita
- * statura da sempre ai limiti bassi della norma (-2.5 DS), distante dal bersaglio genetico (181 cm, 75° percentile) con recente arresto della crescita (2.1 cm/anno, -4.33 DS), ritardo di età ossea di 1 anno
- * 2 test da stimolo per GH patologici → deficit di GH
- * indicazione al trattamento, previa RM encefalo

Patrick



- * 10 anni, inviato per scarsa crescita
- * statura da sempre ai limiti bassi della norma (-2.5 DS), distante dal bersaglio genetico (181 cm, 75° percentile) con recente arresto della crescita (2.1 cm/anno, -4.33 DS), ritardo di età ossea di 1 anno
- * 2 test da stimolo per GH patologici → deficit di GH
- * indicazione al trattamento, previa RM encefalo

e quindi?

Patrick



Patrick



- * a 11 mesi di vita comparsa di epilessia generalizzata (crisi di assenze associata a disturbi di movimento, atassia) in trattamento farmacologico con Etosuccimide con controllo parziale

Patrick



- * a 11 mesi di vita comparsa di epilessia generalizzata (crisi di assenze associata a disturbi di movimento, atassia) in trattamento farmacologico con Etosuccimide con controllo parziale
- * ritardo psicomotorio (ha iniziato a camminare a 18 mesi, a 3 anni emetteva solo sillabe), attualmente ritardo cognitivo con lieve deficit di attenzione e di concentrazione

Patrick



- * a 11 mesi di vita comparsa di epilessia generalizzata (crisi di assenze associata a disturbi di movimento, atassia) in trattamento farmacologico con Etosuccimide con controllo parziale
- * ritardo psicomotorio (ha iniziato a camminare a 18 mesi, a 3 anni emetteva solo sillabe), attualmente ritardo cognitivo con lieve deficit di attenzione e di concentrazione

deficit di GLUT1?

Patrick



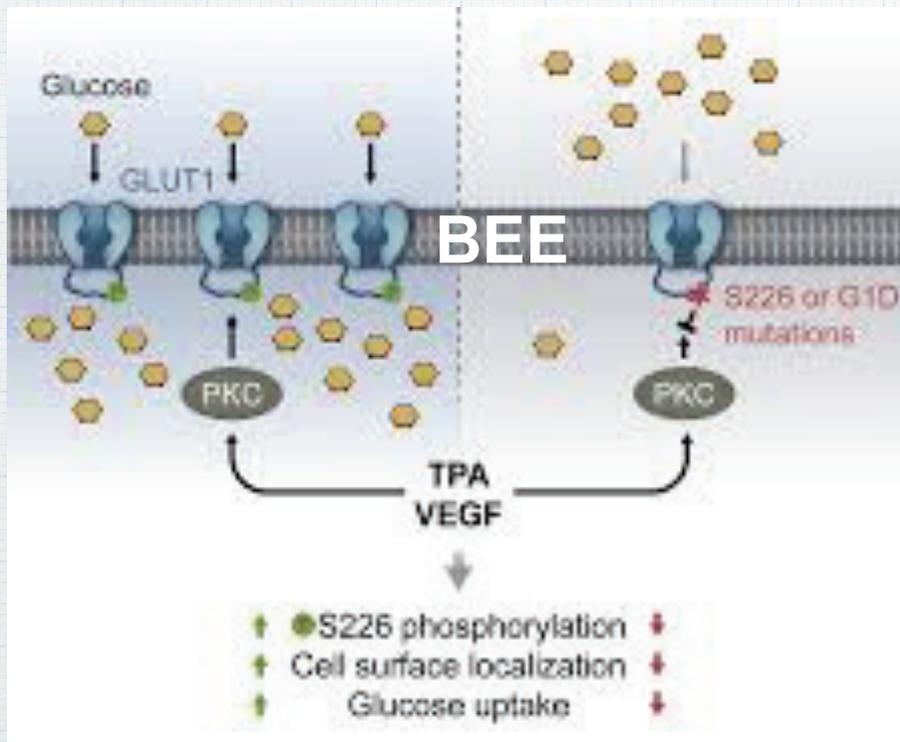
- * a 10-12% epilessie con assenze con esordio <4 anni di assenze associate refrattarie al trattamento (anche altre forme di epilessie generalizzate) parziale
- * ritardo psicomotorio (ha iniziato a camminare a 18 mesi, a 3 anni emetteva solo sillabe), attualmente ritardo cognitivo con lieve deficit di attenzione discinesie parossistiche da sforzo

deficit di GLUT1?

Deficit di GLUT1

Normale

GLUT1DS

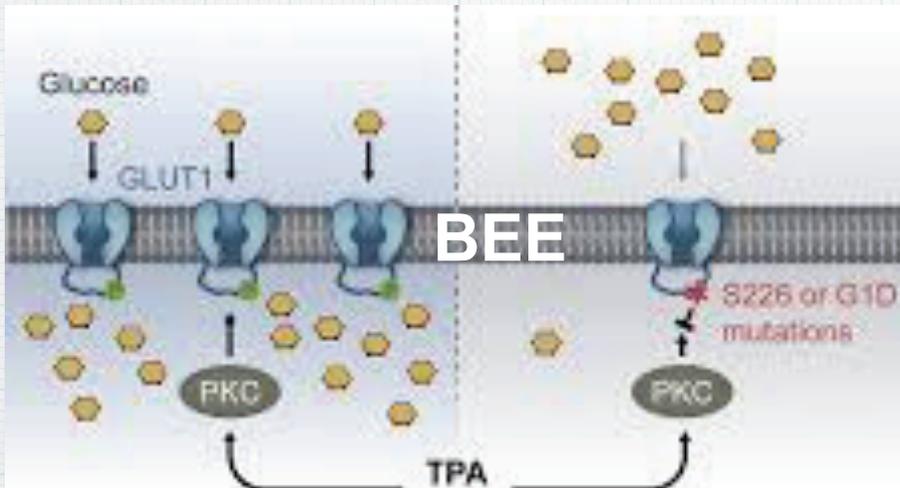


compromesso il normale
transito del glucosio dal sangue
al cervello → assenza o forte
riduzione del glucosio a livello
encefalico

Deficit di GLUT1

Normale

GLUT1DS



compromesso il normale transito del glucosio dal sangue al cervello → assenza o forte riduzione del glucosio a livello encefalico

- * puntura lombare: rapporto glicorrachia/glicemia molto basso (<0.4)
- * analisi genetiche: delezione esone 1 gene SLC2A1
- * dieta chetogena → chetoni attraversano la BEE

DEFICIT DI GH

+

DEFICIT DI GLUTI