

A. MALADIES NEUROLOGIQUES QUI S'EXPRIMENT AU NIVEAU DU LCR

1

CLINICAL CLUES OF NEUROLOGICAL DISEASES THAT NEED CSF TESTING TO BE DIAGNOSED

A. García-Cazorla^a, M.A. Vilaseca^b, R. Artuch^b,
E. Fernández-Álvarez^a, J. Campistol^a

^aNeurology Unit. ^bBiochemistry Unit. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, Spain.

The generalised screening tests that are used to detect genetically determined neurometabolic diseases consist of analysing biochemical compounds in accessible peripheral fluids such as plasma and urine. However, there is a group of diseases that is certainly underdiagnosed due to the necessity of specialised cerebrospinal fluid (CSF) testing. They only express their metabolic changes in the CSF by reason of having their origins within the central nervous system.

This communication will focus on the leading clinical manifestations of the disorders in which measurement of metabolites in the CSF is critical to make a diagnosis.

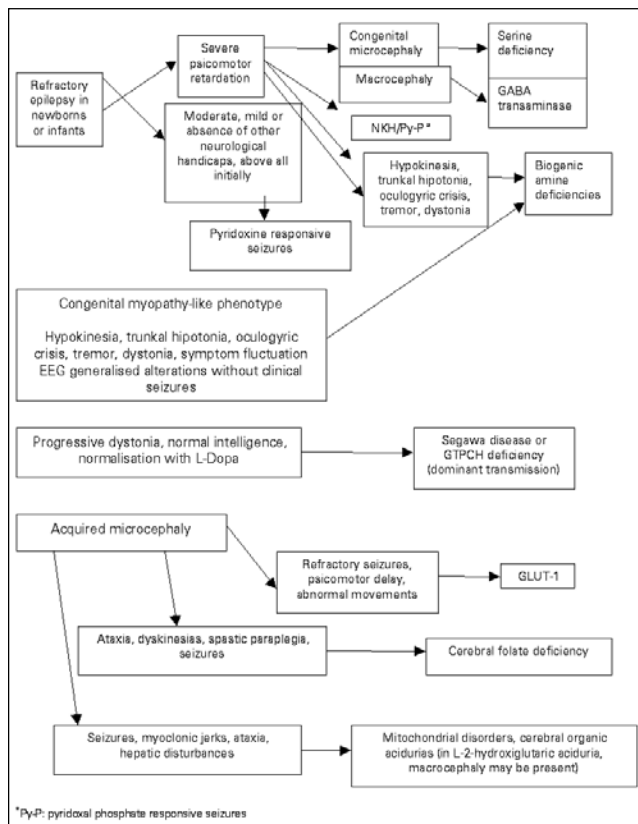
From a biochemical point of view, biogenic amines deficiencies, amino acids disorders, impaired transports across the blood-brain barrier, cerebral organic acidurias, and brain energetic metabolism defects, compose the main groups of these diseases.

Taking into account that all of them are inherited conditions that disrupt neurometabolic pathways, we could highlight some common characteristics: most of them are autosomic recessive diseases, pregnancy and delivery are in general uneventful, the clinical involvement is almost always exclusively neurological with the exception of mitochondrial disorders and some organic acidurias, the majority of them have a very early onset (neonatal or first months of life) and the neurological features use to have a progressive character. Moreover biochemical and specialised metabolic tests in plasma and urine are normal saving biogenic amines deficiencies that may present hypoglycaemias. Brain MRI studies are habitually uninformative other than non-specific signs of atrophy. Mitochondrial disorders and organic acidurias are the exception due to basal ganglia and/or white matter involvement.

In most of the cases an enzymatic and/or genetic test can confirm the diagnosis. Therefore a prenatal diagnosis can be offered.

It is important to consider that the great majority of them are potentially treatable disorders. The response to treatment is variable ranging from complete normalisation of the clinical symptoms (Segawa disease) to a marked improvement (biogenic amines deficiencies or impaired blood-barrier transports). Some others are non-responsive (ex: NKH). From a clinical point of view we could underline some clinical phenotypes that may be present in these children: a) Epileptic encephalopathies of unknown etiology; b) Encephalopathies that usually start during the first two years of life and have signs of biogenic amines deficiency (pseudomyopathic phenotype); c) Abnormal movements; d) Acquired microcephaly (associated with other neurological features suggesting a regressive disorder); e) Other signs such as spastic paraparesis, cerebellar ataxia and abnormal ocular movements are frequently present.

The measurement of lactate, pyruvate, amino acids, biogenic amines, pterines, organic acids and folates are used to identify these disorders. CSF must be collected in a particular well-defined manner to reach valid information.



In the daily practice of paediatric neurology, it is not rare to find children with neurological disorders of uncertain origin. In these cases the choice of the appropriate diagnostic procedure is not always easy. A set of clinical guidelines could be of great help to orientate the clinician. It is likely that a significant number of patients with unexplained CNS diseases will have one of the clinical described phenotypes. On the other hand, our knowledge of the phenotypic expression of these diseases is limited. Therefore, considering therapy and prenatal diagnostic possibilities, we underline the need of performing a CSF study in children with neurological diseases without underlying cause.

2

IMPORTANCE OF CSF IN THE DIAGNOSIS OF PEDIATRIC NEUROTRANSMITTER DISEASES

N. Blau

Division of Clinical Chemistry and Biochemistry.

University Children's Hospital. Zürich, Switzerland.

Aim. Although many neurometabolic disorders can be diagnosed through serum, urine, and/or CT/MRI investigations, CSF is the only informative sample for the differentiation of pediatric neurotransmitter diseases.

Methods. We investigated CSF from patients with suspected impaired biogenic amine neurotransmission by HPLC of amino acids, neurotransmitter metabolites, pterins, and folates.

Results. Preanalytical factors such as time of puncture, fraction, blood

contamination, storage conditions, and medications may influence the concentration of metabolites. We investigated almost 5000 CSF samples and diagnosed 151 patients with PTPS deficiency, 77 with DHPR deficiency, 8 with GTPCH deficiency, 6 with SR deficiency, 22 with DRD (Segawa), 8 with TH deficiency, 6 with AADC deficiency, and several patients with the cerebral folate deficiency (CFD).

Conclusions. Many clinical signs and symptoms are not specific for a single neurometabolic disorder and extensive biochemical investigations are essential for the early diagnosis and appropriate treatment. CSF investigations should be considered in patients presenting with hypokinesia, distal chorea, myoclonic epilepsy, dystonia, oculogyric crises, hypersalivation, temperature instability, aggressive behavior, or mental retardation.

3

DISORDERS OF GABA METABOLISM AND TRANSPORT OF GLUCOSE INTO THE BRAIN

R. Pons

Athens, Greece.

Defects of GABA metabolism and of glucose transport into the brain are two rare neurologic disorders. While the first involves the metabolism of a major inhibitory neurotransmitter, the second involves the main source of energy metabolism in the brain. These disorders concern the early developing brain and their clinical phenotypes are still expanding. They show some common clinical features including seizures, developmental delay and variable degrees of motor and cognitive dysfunction. Patients with glucose transport defects also show deceleration of head growth, movement disorders and paroxysmal neurologic manifestations. Treatment of these conditions includes vitamin supplementation, use of certain antiepileptic drugs and ketogenic diet as an alternative source of energy in glucose transport deficiency. Disorders of GABA metabolism include the putative disorder of GABA synthesis pyridoxine-responsive seizures; the disorders of GABA catabolism GABA transaminase (GABA-T) deficiency and succinic semialdehyde dehydrogenase (SSDH) deficiency; and homocarnosinosis. The diagnosis of pyridoxine-responsive seizures is based on the clinical response to vitamin B6. GABA-T deficiency and homocarnosinosis are diagnosed based on their characteristic CSF findings while SSDH deficiency is based on the identification of 4-hydroxybutyric acid in urine. Impaired glucose transport into the brain is due to a deficiency of the glucose transporter type I at the blood-brain-barrier. Its diagnosis is based on the findings of low glucose concentration in CSF with normal concentration in blood. The final diagnosis of the majority of these disorders is based on enzymatic and molecular analysis performed in specialized laboratories.

The CSF findings of these conditions, their expanding clinical phenotype and recent advances in functional neuroimaging will be discussed.

4

MALADIES NEURO-METABOLIQUES DIAGNOSTIQUÉES PAR L'EXAMEN DU LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN

M.C. Nassogne

Service de Neurologie Pédiatrique. Cliniques Universitaires Saint-Luc. Bruxelles, Belgique.

Cette présentation synthétise l'apport d'une étude du LCR dans certaines maladies neurologiques. Une ponction lombaire est souvent réalisée dans le bilan étiologique d'une encéphalopathie d'étiologie indéterminée. En effet, certaines maladies ne peuvent être mises en évidence ou confirmées que par une étude spécifique du LCR. Pour certaines analyses, le LCR est un liquide physiologique plus propre que par exemple les urines.

L'étude des acides aminés permet de doser la glycine, augmentée de

manière importante dans le LCR dans l'hyperglycinémie sans cétose. Un rapport supérieur à 0,06 du taux de glycine dans le LCR sur le taux dans le plasma est fortement suggestif de la maladie. Plus récemment, plusieurs déficits touchant la voie de la sérine ont été mis en évidence chez des enfants présentant une microcéphalie, un retard et une épilepsie. Une analyse approfondie de la chromatographie d'acides aminés montrera une diminution du taux de sérine dans le LCR. Les patients peuvent être améliorés par la prise de sérine.

L'étude des acides organiques n'est pas fréquemment réalisée dans le LCR. Toutefois, un dosage spécifique devra être envisagé chez des patients présentant une clinique et des anomalies radiologiques compatibles avec une acidurie glutarique de type 1 et pour lesquelles les recherches dans les urines se sont révélées négatives.

Le dosage de lactate et de pyruvate dans le LCR permet de suspecter une anomalie du métabolisme énergétique. En effet, un taux de lactate augmenté dans le LCR en dehors de toute cause anoxique, est fortement suggestif d'un déficit métabolique. Ce dosage demande un prélèvement mis sur glace rapidement.

L'analyse des purines et pyrimidines peut être réalisée sur le LCR et les urines. Cette analyse est facile à interpréter dans le LCR car il y a nettement moins d'interférence. Elle ne demande que 100 µL.

En conclusion, l'étude du LCR s'avère nécessaire pour orienter un bilan métabolique chez certains patients.

B. EPILEPSIE FRONTALE CHEZ L'ENFANT

1

GENÉTIQUE DES EPILEPSIES FRONTALES

D. Bertrand

Dpt. de Neurosciences. Faculté de Médecine. Genève, Suisse.

L'épilepsie est, malheureusement, une maladie très commune, mais dont les origines et la complexité nous échappent dans bien des cas. L'étude de formes rares de l'épilepsie qui présentent des traits facilement identifiables, ouvre toutefois des voies nouvelles dans notre compréhension de ces affections neurologiques.

L'identification, dans une grande famille australienne, d'une forme d'épilepsie dont les épisodes sont essentiellement nocturnes et qui est génétiquement transmissible a marqué un tournant dans notre compréhension de ces affections particulières. Cette étude a mis en lumière qu'une seule mutation dans un gène du chromosome 20 était à l'origine de ces crises d'épilepsies nocturnes. Elle a également démontré que le gène affecté (*CHRNA4*) code pour un récepteur à l'acétylcholine, identifié comme étant $\alpha 4$ et que cette mutation entraîne la modification d'un seul des environ six cents acides aminés de la chaîne polypeptidique d' $\alpha 4$.

Nos connaissances du système nerveux central, des neurotransmetteurs et des récepteurs a permis, en parallèle, de démontrer que le système cholinergique peut être subdivisé avec, d'une part, la transmission par activation des récepteurs muscariniques et, d'autre part, la transmission par activation des récepteurs nicotiniques. Nous savons actuellement qu'il existe chez les mammifères douze gènes qui codent pour les récepteurs nicotiniques neuronaux et que ces récepteurs ont des propriétés physiologiques et pharmacologiques distinctes de celles des récepteurs musculaires.

Ainsi, la découverte de l'épilepsie nocturne génétiquement transmissible permettait pour la première fois de mettre en évidence l'importance des récepteurs nicotiniques neuronaux dans une maladie neurologique et d'entreprendre des études complémentaires pour en élucider l'origine. Les progrès techniques réalisés dans le domaine de la génétique et les possibilités de criblage sur une plus grande échelle ont rapidement permis de démontrer que différentes mutations dans le gène codant pour la sous-unité $\alpha 4$ sont la cause d'épilepsies nocturnes qui présentent un phénotype clinique similaire.

Sachant que les récepteurs nicotiniques à haute affinité résultent de l'assemblage de deux types de sous-unités complémentaires $\alpha 4$ et $\beta 2$ sous forme d'un pentamère, il avait été prédit que des mutations dans *CHRNA2* le gène qui code pour la sous-unité $\beta 2$ pouvaient également être à l'origine d'épilepsies nocturnes. Les études les plus récentes ont corroboré cette proposition et suggèrent qu'effectivement l'épilepsie nocturne génétiquement transmissible peut provenir d'une modification des récepteurs nicotiniques neuroaux $\alpha 4$ et $\beta 2$.

La mesure des propriétés physiologiques et pharmacologiques des récepteurs nicotiniques hétéromériques $\alpha 4\beta 2$ normaux et mutés a permis de franchir un nouveau pas dans notre compréhension des mécanismes déclenchant l'épilepsie. En effet, nous avons pu démontrer que toutes les mutations identifiées à ce jour provoquent des modifications fonctionnelles des récepteurs mais qu'elles ont en commun une augmentation de la sensibilité du récepteur à l'acétylcholine. Lorsque l'on se souvient du rôle prépondérant de ce neurotransmetteur dans la régulation de l'activité des boucles thalamo-corticales et ce, notamment durant les phases de sommeil et d'éveil, il devient plus facile de comprendre qu'une augmentation de la sensibilité à l'acétylcholine peut déstabiliser l'équilibre excitation/inhibition et être à l'origine du synchronisme d'activité menant à la crise épileptique.

Les études les plus récentes obtenues dans des souris génétiquement modifiées ont confirmé ces hypothèses. En effet, la mutation d'un seul acide aminé, correspondant à celui observé chez l'homme, dans le gène *CHRNA4* suffit à engendrer cette lignée de souris qui présente des troubles de l'électroencéphalogramme accompagnés d'une forme d'épilepsie.

L'analyse des propriétés pharmacologiques des récepteurs nicotiniques de type $\alpha 4\beta 2$ contrôle et mutés a déjà mis en évidence des différences significatives dans la sensibilité à des agents comme les bloqueurs de canaux ouverts. Ceci met en évidence l'importance des variations génétiques dans les sensibilités à des composés et illustre ainsi, les bases de ce domaine nouveau qu'est la pharmacogénétique.

Ces études démontrent l'importance de la juxtaposition des études cliniques et fondamentales pour l'élucidation des maladies neurologiques. Enfin, de telles études ouvrent de nouvelles stratégies pour le développement de cibles thérapeutiques qui sont adaptées pour le traitement d'une affection à l'échelle moléculaire.

C. COMMUNICATIONS: MALADIES NEUROLOGIQUES QUI S'EXPRIMENT AU NIVEAU DU LCR

OA 1

MALADIES NEUROLOGIQUES QUI S'EXPRIMENT AU NIVEAU DU LCR

B. Echenne^{a,b}, A. Roubertie^a, N. Demonceau^a, J. Leydet^a, D. Haas^c, G. Hoffmann^c

^a Service de Neuropédiatrie. CHU Montpellier. France. ^b Université de Sherbrooke. Québec, Canada. ^c Universitätsklinikum. Heidelberg, Allemagne.

Ces dernières années ont vu émerger un groupe de pathologies neuro-métaboliques dont la démonstration ne peut se faire que grâce à une approche diagnostique qui reste encore du domaine de l'inhabituel: avec notamment au niveau du LCR, la possibilité d'un dosage des neurotransmetteurs.

Nous rapportons le cas d'un enfant chez laquelle à l'âge de 12 ans, le diagnostic de déficit en sepiapterine réductase a pu être porté devant un effondrement des taux de L-dopa et de sérotonine du LCR avec un test de charge en phénylalanine pathologique. Cliniquement, il existait une déficience mentale en apparence non progressive, des phénomènes dystoniques d'apparition précoce, des signes pyramidaux.

La mise sous traitement par L-dopa va amener une amélioration spectaculaire, notamment sur le plan cognitif. On ne connaît jusqu'à

présent que quelques cas rapportés depuis 2001 dans la littérature. Mais on ne sait rien de l'incidence réelle de cette pathologie dont la reconnaissance est importante puisqu'elle est curable, les quelques cas diagnostiqués jusqu'à présent s'étant normalisés sous traitement.

OA 2

MICROARRAY ANALYSIS OF THE CEREBRO-SPINAL FLUID IN AICARDI-GOUTIÈRES SYNDROME: A NEW MOLECULAR DIAGNOSTIC TOOL

A. Izzotti^a, G. Lanzi^b, E. Fazzi^b, S. Orcesi^b, R. La Piana^b, P. Lebon^c

^a Dept. of Health Sciences. Faculty of Medicine. University of Genova. Italy.

^b Dept. of Child Neurology and Psychiatry. IRCCS C. Mondino Foundation. University of Pavia. Italy.

^c Dept. of Infectious Diseases and Virology.

Hôpital St-Vincent de Paul. University René Descartes. Paris, France.

Aicardi-Goutières syndrome (AGS) is a rare disorder inherited as an autosomal recessive trait, characterised by microcephaly, bilateral basal ganglia calcifications, cerebral white matter abnormalities, cerebral atrophy and chronic cerebro-spinal-fluid (CSF) lymphocytosis. One genetic locus for AGS has been localized to chromosome 3p21 but the pathogenesis of the syndrome is still unclear.

We set up a study aimed at applying the cDNA microarray technology to CSF in AGS. Due to the poor amount of the material available, RNA purified from CSF-cells was reversally-transcribed to cDNA and amplified by real-time PCR before microarray hybridisation. The ability of microarray-analysis to discriminate between pathologic and physiologic conditions was tested in CSF-cells collected from 20 patients affected by AGS as compared to 10 unaffected controls. Correct identification of the pathological status was obtained for 27 subjects, while 3 unclassified cases and 0 misclassification cases were produced. The majority of predictor genes identified for AGS resulted to be involved in lymphocyte activation, in agreement with the classification of AGS as an endogenous interferonopathy. Furthermore, a downregulation of genes encoding for angiopoietins was detected in AGS cases.

Therefore, cDNA microarray seems to be able to improve the knowledge on pathogenetic mechanism of AGS and identify new diagnostic molecular biomarkers.

OA 3

UN CAS DE TREMBLEMENT, RIGIDITÉ ET RETARD DU DÉVELOPPEMENT

A.I. Dias

Serviço de Neuropediatria. Hospital Dona Estefanía. Lisboa, Portugal.

Garçon de 6 ans, sans consanguinité connue. Grossesse, accouchement et période périnatale sans problèmes. Poids de naissance: 2,950 g; périmètre crânien: 35 cm. Retard moteur et intellectuel probable dès la naissance, certain à partir de 8 mois. Dans les 2 premières années de vie il présentait une hypotonie, mais progressivement s'est installé un tableau d'hypertonie/rigidité. Dès les premiers mois il présente un tremblement du tronc, des membres et des paupières, surtout d'intention, plus marqué avec le stress, qui devient de plus en plus intense. Le retard moteur est très marqué (se tient assis, instable; motricité fine perturbée par le tremblement) et paraît s'aggraver au cours de la dernière année. Il présente un important retard de croissance, une cyphose et des réflexes myotatiques très vifs. Le retard cognitif est profond, apparemment stable, sans progrès; il dit 4 ou 5 mots, obéit à des ordres très simples. Tous les examens complémentaires sont normaux ou négatifs, notamment l'IRM cérébrale avec spectroscopie et les neurotransmetteurs dans le liquide céphalo-rachidien; la créatinine est basse, mais les études pour un déficit du transporteur de la créatine sont négatifs (guanidinoacetate et investigation du DNA pour le gène SLC6A8).

OA 4

SECONDARY ABNORMALITIES OF BIOGENIC AMINES IN INFANTS WITH NEUROLOGICAL DISORDERSA. García-Cazorla^a, B. Pérez-Dueñas^a, A. Ormazábal^b, R. Artuch^b, A. Vernet^a, M. Pineda^a, A. Sans^a, E. Fernández^a, J. Campistol^a^a Servei de Neurologia. ^b Servei de Bioquímica. Unitat de Malalties Metabòliques. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona, Spain.

Aims. To describe the results of the CSF biogenic amines in infants with neurological disorders in whom a primary neurotransmitter deficiency has been excluded. To identify possible factors that could be related to secondary alterations.

Patients and methods. We prospectively studied 56 infants with severe neurological impairment of unknown origin. The predominant neurological patterns were: epileptic encephalopathy (29 patients), psychomotor retardation (6), neuromuscular-like (6), neurological regression (5), spastic-dyskinetic tetraparesis (5), unspecific (4), and purely dyskinetic (1). 41 patients presented with seizures, most of them refractory (70%). Brain MRI disclosed abnormalities in 35 patients. In 18 patients an etiological diagnosis was obtained.

Results. Ten out of 56 patients studied showed CSF homovanilic (HVA) values below the lower limit of our reference ranges, in 4 of them also showing decreased 5-hydroxyindolacetic (5-HIAA) concentrations. 5 out of those 10 had a definite diagnosis: Joubert syndrome, Alexander disease, congenital viral encephalopathy (2 patients) and pontocerebellar hypoplasia; in all of them brain MRI were markedly altered. HVA concentrations negatively correlated with the presence of brain atrophy ($r = -0.308$; $p = 0.026$) and with abnormalities in white matter ($r = -0.469$; $p < 0.0001$) (Spearman test). Moreover, newborn patients had significant lower levels of HVA (mean 677 nmol/L; range 294-1,186; $p < 0.0001$) and 5-HIAA (mean 584 nmol/L; range 226-1,026; $p < 0.0001$) (Mann-Whitney *U* test) when compared to controls. Ten out of 11 newborns presented with epilepsy, refractory in more than 50% of cases.

Conclusions. Brain catecholamines production is influenced by different pathological conditions such as severe epilepsy and disorders manifesting with extensive brain lesions. Newborns are especially vulnerable. The possibility of treating with L-dopa those patients in order to improve their neurological functions and maturation, is suggested.

OA 5

RESPONSE TO LEVODOPA IN PATIENTS WITH TYROSINE HYDROXYLASE DEFICIENCYB. Pérez-Dueñas^a, A. García-Cazorla^a, E. Fernández^a, M. Pineda^a, A. Ormazábal^b, R. Artuch^b, J. Campistol^a^a Servei de Neurologia. ^b Servei de Bioquímica. Unitat de Malalties Metabòliques. Hospital Sant Joan de Déu. Universitat de Barcelona. Barcelona, Spain.

Aim. To describe the clinical expression of tyrosine hydroxylase deficiency in three patients and the response to therapy with L-dopa.

Case reports. Patients 1 and 2 presented in the first months of life with developmental delay, hypokinesia, truncal hypotonia, brisk reflexes and mask face with eyelids ptosis. Generalized tremor and oculogyric crisis appeared at 6 and 10 months, respectively. Diagnosis of dopamine deficiency was suggested and biochemically confirmed by analysis of biogenic amines and pterins in CSF. After 18 months and 6 months of therapy with levodopa (5-9 mg/kg per day), there was an improvement in overall movement and rigidity, although a moderate developmental delay, oculogyric crisis and axial hypotonia persisted. Patient 3 presented at 11 months with generalized tremor followed by unstable dystonic gait, oculogyric crisis and diurnal worsening. Levodopa at dose of 14 mg/kg per day produced severe generalized dyskinetic movements. Therapy was stopped during 48 hours for CSF analysis and levodopa

was reintroduced progressively to doses of 3mg/kg/day with an almost complete resolution of symptoms. Biogenic amines (homovanilic and 5-hydroxyindoleacetic acid) and pterins were analysed in CSF by HPLC with electrochemical and fluorescence detection. The results showed a decrease of homovanilic acid: 15 nmol/L (patient 1) (normal values 334-570), 74 nmol/L (patient 2) and 204 nmol/L (patient 3) (normal values: 344-906), suggesting a tyrosine hydroxylase deficiency. Patient 1 was compound heterozygous for the two mutations 982C>T and 1196C>T, while the other patients are under genetic study. **Conclusions.** Tyrosine hydroxylase deficiency was expressed in our cases as generalized hypotonia with hyperreflexia. Dystonia when present was a subtle sign. Oculogyric crisis and tremor were constantly present in the three patients and were the clinical hallmarks for the diagnosis. Our cases showed the variable response to levodopa in TH deficiency. In the literature there are cases without response or even worsening with levodopa.

OA 6

NEONATAL TREMOR AND EPILEPSYF. Santos, A. Ribeiro, M. Santos, C. Barbot, I. Carrilho
Serviço de Neuropediatria. Hospital Maria Pia. Porto, Portugal.

Introduction. Generalized tremor in the first month of life is a rare presentation of neurological diseases. When tremor is associated with epilepsy and developmental delay, neurotransmitter disorders should be excluded.

Case reports. We present the case of a male infant with tremor and hypotonia since the neonatal period. He presented generalized tremor and axial hypotonia with brisk deep tendon reflexes. At the age of two months he started having seizures. The evolution was a progressive encephalopathy, with severe development delay, refractory epilepsy and fluctuating neurological symptoms. He presented periods of worsening of the tremor, chaotic ocular movements and increasing brisk reflexes; periods of hypokinesia, lack of facial expression and suction and swallowing difficulties; episodes of vegetative dysfunction. The CSF analysis of metabolites of neurotransmitter suggested a disturbance in the synthesis pathways for catecholamine (low homovanillic acid and hydroxyindole-acetic acid). Treatment with L-dopa normalized the metabolites of dopamine levels in CSF and slightly improved the clinical symptoms. We document the case with video recordings and video-EEG, with a follow-up of 11 months.

Conclusion. Investigation of neurotransmitter defects, by specific cerebrospinal fluid determinations, should be included in the diagnostic evaluation of infants with progressive infantile encephalopathy with epilepsy and movements disorders.

OA 7

CLINICAL AND ETIOLOGICAL SPECTRUM OF NEUROTRANSMITTER DEFICIENCY AFFECTING CATECHOLAMINE AND SEROTONINE METABOLISMG. Zorzi^a, N. Blau^b, M. Birke^c, L. Iler^c, A. Romstad^a, D. Ghezzi^a, B. Garavaglia^a, F. Zibordi^a, N. Nardocci^a^a National Neurological Institute C. Besta. Milano, Italy.^b University Children's Hospital. Zurich, Switzerland.^c The John F. Kennedy Institute. Glostrup, Denmark.

Introduction. Neurotransmitter diseases affecting catecholamine and serotonin are inborn errors deriving from disturbances in different metabolic pathways; diagnosis depends upon CSF quantification of neurotransmitter metabolites and subsequent biochemical or genetic investigations. Changes in CSF amine metabolites have also been described in other clinical conditions.

Case reports. We report on 12 patients with abnormal CSF neurotransmitter profile to describe the clinical and etiological spectrum. CSF

neurotransmitter metabolites (homovanillic acid, 5-hydroxyindolacetic acid, L-dopa, 3,3-o-methyldopa, triptophan) and pterins (neopterin, biopterin) were measured using HPLC. In 7 patients the CFS profile was suggestive for a specific disease ('primary neurotransmitter deficiency'): tyrosine hydroxylase deficiency in 4, GTP-cyclohydrolase deficiency in 1, sepiapterin reductase deficiency in 1 and pyruvoyl-tetrahydropterin synthetase deficiency in 1. Genetical analysis disclosed mutations in the TH gene in 2 and in the GPT-CH gene in 1 patient. In 5 patients the CSF profile was abnormal, but not suggestive for a specific disease. One patients had a gangliosidosis GM2 ('secondary neurotransmitter deficiency'), and the other 4 patients had a progressive dystonia with parkinsonism of unknown cause ('undefined neurotransmitter deficiency').

Conclusion. CSF neurotransmitter deficiency can be due to primary neurotransmitter diseases, but other possibilities should be considered; in these latter its pathogenetic role has yet to be defined.

OA 8

FOLATE DEFICIENCY

A. Nascimento^a, M. Pineda^a, R. Artuch^b, A. Ormazábal^b, M.A. Vilaseca^b, P. Briones^c, J. Montoya^d

^a Servicio de Neuropediatría. ^b Servicio de Bioquímica. Hospital Sant Joan de Déu-Clínica. ^c Institut de Bioquímica Clínica. CSIC. Barcelona. ^d Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza. Spain.

Introduction. Cerebral folate deficiency (CFD) with mitochondrial encephalomyopathy have been previously reported in Kearns-Sayre syndrome (1980) and recognised as a secondary form of CFD (2004). **Case report.** A 7 year-old boy born from a non consanguineous family. Evidenced short stature, progressive ataxia, dismetria, tremor, hypertonic lower limbs with areflexia and progressive cognitive impairment in the last months. At 8 years the evolution led him to a flaccid tetraparesis and losses gait. Cranial MR-S showed demyelination on bilateral frontal, parietal and occipital subcortical areas, with a small peak of lactic acid on spectroscopy. Neurophysiological study showed demyelinating neuropathy. Biochemical studies: low growth hormone and carnitine values with increased lactate levels (2.5 mmol/L; N: 0.55-1.77), hyperalaninemia and normal serum folate levels (14.2 nmol/L; N: 9-41) were observed. In cerebrospinal fluid (CSF) increased lactate (5.16 mmol/L; N: 1.11-2.22) and protein levels (89 mg/dL; N: 15-40) and low folic acid levels 8 nmol/L; (normal range: 45-124), with an inverse relation between CSF/seric folate was found (normal relation 3:1-4:1). Muscular biopsy showed ragged-red fibres and cytochrome c oxidase (COX) deficiency. Muscular biochemical studies showed complex I+III, complex III and carnitine deficiency. Mitochondrial DNA's studies showed a big deletion of 4120 pb in 73% of muscle and in 40% of fibroblasts.

Conclusion. Folinic acid therapy was established and in one month time the patient was able to walk alone again. CSF control after 6 months on folic acid showed: 50 nmol/L (normal range: 45-124). In mitochondrial disease with leukoencephalopathy, CSF folic acid should be evaluated and therapy established.

OA 9

DÉFICIT EN GAMT. À PROPOS D'UN CAS

G. Pitelet, L. Lion François, D. Cheillan, G. Bussy, C. Vianney-Saban, C. Rousselle, V. Des Portes

Service de Neurologie Pédiatrique. Hôpital Debrousse. Lyon, France.

Parmi les syndromes de déficit en créatine, deux types d'anomalies peuvent être en cause : un déficit enzymatique sur la voie de synthèse de la créatine (par déficit en l'une des 2 enzymes clefs : arginine : glycine amidino transférase ou guanidinoacétate méthyltransférase) ou un déficit en transporteur. Le déficit en GAMT fut la première cause décrite

de déficit en créatine en 1994. Une vingtaine de cas sont actuellement publiés.

Nous rapportons le cas d'un jeune garçon présentant un déficit en GAMT, issu d'une grossesse gémellaire hétérozygote de parents apparentés cousins germains. Le diagnostic a été porté sur des taux urinaires et sanguins de guanidino acétate élevés et de créatine abaissés. Ces résultats ont été confirmés par la réalisation d'une spectro IRM cérébrale et la recherche en biologie moléculaire d'un déficit dans le gène de la GAMT. Nous avons précisé le phénotype clinique par une évaluation neuropsychologique et pédopsychiatrique du patient. La répétition de ces évaluations après 3 et 6 mois de supplémentation orale en créatine a permis de suivre l'efficacité du traitement. La connaissance de la mutation établie comme pathogène chez ce patient a permis la réalisation d'un diagnostic anténatal pour la dernière grossesse de la mère.

D. POSTERS

P 1

ENCÉPHALOCÈLE FRONTOETHMOÏDALE: ENCÉPHALITE COMME PREMIER SIGNÉ D'UNE MÉNINGITE RÉCURRENTE

P. Leroy, A. Daron, E. Weerts, J. Born, J.P. Misson

^a Services Neuropédiatrie, Radiologie, Neurochirurgie. CHR Citadelle. Liège, Belgique.

Des épisodes récurrents de méningite bactérienne doivent faire rechercher une fracture ou une malformation de la base du crâne, un kyste épidermoïde ou dermoïde intrarachidien ou intracrânien accompagné ou non d'un sinus dermique congénital, un foyer infectieux paraménin-gé chronique ou un trouble immunitaire.

A 5,5 ans, Elisa présente une méningite purulente à pneumocoques de décours clinique classique avec une évolution rapidement favorable sous antibiothérapie. A 9,5 ans, elle est admise cette fois en état de mal convulsif partiel avec focalisation électroencéphalographique frontale droite. Elle a eu quelques céphalées et deux épisodes de vomissement dans les 48 heures qui précèdent. A l'admission, elle est subfébrile, son bilan inflammatoire est négatif ainsi que la ponction lombaire. Dans les 24 heures suivantes, apparaissent un syndrome inflammatoire, de la fièvre, un syndrome méningé et les cultures décèlent des pneumocoques tant dans le LCR que dans le sang. Le scanner cérébral sans contraste est normal mais la RMN montre une lésion inflammatoire frontale droite ainsi qu'une encéphalocèle fronto-ethmoïdale s'étendant jusqu'à l'orifice méatique maxillaire droit. Le scanner de la base objective une déhiscence constitutionnelle de la moitié antérieure droite de la lame criblée de l'ethmoïde. Elisa est mise sous antibiotique et antiépileptique. Son évolution est favorable rapidement et une intervention neurochirurgicale de fermeture de la base est effectuée au 16^{ème} jour.

Les encéphalocèles siègent plus fréquemment dans la région occipitale, plus rarement elles sont sphénoïdales. Les encéphalocèles fronto-ethmoïdales sont surtout observées dans les pays asiatiques chez des patients avec hypertélorisme et tuméfaction locale. La pathogénie est probablement un trouble de la séparation entre les feuilletts neuroectodermiques et l'ectoderme de surface. Une origine génétique est suspectée ainsi que le rôle d'une déficience nutritionnelle particulièrement en acide folique.

P 2**NATURAL HISTORY OF TOTAL CALLOSAL AGENESIS**

A. Romano^a, G. Mansi^a, G. Sellitto^a, M. Borrelli^a,
R. Paludetto^b, L. Titomanlio^a, E. Del Giudice^a

^a Department of Pediatrics. Federico II University. Naples, Italy.

^b Service de Neurologie Pédiatrique et des Maladies Métaboliques.
Hôpital Robert Debré. Paris, France.

Introduction. The corpus callosum (CC) is an important brain commissure essential for efficient cognitive function. We report on eight-year follow up of five children (four boys and one girl) with CC agenesis diagnosed by routine fetal ultrasound. Pregnancy and delivery were uneventful.

Case report. Our first observation was between one and two months of age, then every six months until the third year and yearly afterwards. Psychomotor development was evaluated by Griffiths Mental Scale, then WPPSI and WISC-R. Postnatal brain ultrasound and brain MRI confirmed in all cases the diagnosis. EEGs findings were normal. Standard karyotype and FISH analysis for subtelomeric mutations were normal. Clinical, neurological examination and psychomotor development were always normal. IQ scored between 104 and 97 for all, but one.

Conclusions. Callosal agenesis is a congenital brain malformation which may occur in isolation or associated with other developmental abnormalities both within CNS or other organ systems. Our patients showed complete CC agenesis without other malformations: this condition does not necessarily affect the general level of brain functioning. We underscore the peculiarities of cognitive development in children with total callosal agenesis but free of other brain or physical malformations, the implications of fetal identification and the need for appropriate genetic counselling.

P 3**ENCEPHALITE HERPÉTIQUE GRANULOMATEUSE CHRONIQUE**

J.M. Prats, M.J. Martínez-González, A. García-Ribes, R. Gaztañaga
Unité de Neurologie Pédiatrique. Hospital de Cruces. Baracaldo, Espagne.

Introduction. Nous présentons le cas d'une patiente atteinte d'encéphalite herpétique, qui a évolué de façon chronique vers une forme granulomateuse.

Cas clinique. Jeune fille de 13 ans qui à l'âge de 8 ans a présenté une encéphalite herpétique avec PCR positive pour Herpès simplex, PLEDs à droites à l'EEG, et oedème du lobe temporal droit qui a évolué vers la nécrose à l'IRM. Traitée avec aciclovir IV. Neuf mois après le début, elle présente 3 épisodes d'hypertension intracrânienne, avec bonne réponse aux corticoïdes. À l'IRM, une augmentation des signes inflammatoires est observée avec un effet de masse, et le LCR montre une hyperprotéinorachie. La biopsie cérébrale montre un granulome chronique suspecté dans un premier temps être une neurosarcoïdose. La réponse aux corticoïdes a été positive, avec rechute à chaque essai de diminution du traitement. 4 ans après le début, un traitement avec anticorps monoclonal anti-TNF- α (Infliximab[®]), trois doses de 5 mg/kg, est mis en route pour un mois. Il a permis d'arrêter les corticoïdes et l'enfant est restée asymptomatique depuis, avec un follow-up d'un an.

Commentaires. L'encéphalite herpétique n'est pas uniquement un problème aigu monophasique, mais elle peut aussi récidiver et, exceptionnellement, évoluer vers une forme granulomateuse chronique.

P 4**SLÉROSE MÉSIOTEMPORALE ET LEUCÉMIE AIGUË**

C. Hugononq^a, H. Chambost^b, N. Girard^c, J. Mancini^a, B. Chabrol^a

^a Service de Neurologie Pédiatrique. ^b Service d'Hématologie Pédiatrique.

^c Service de Neuroradiologie. CHU Timone Enfants. Marseille, France.

La physiopathologie de la sclérose méiotemporale (SMT) reste encore discutée. Nous rapportons le cas d'un enfant de 4 ans traité pour leucémie lymphoblastique aiguë. Après traitement comportant corticothérapie, daunorubicine, vincristine et asparaginase, il présente un état de mal convulsif fébrile. L'IRM cérébrale montre alors un hypersignal temporal gauche (séquences T₂). Six mois plus tard, en raison d'une greffe de cellules souches placentaires, il reçoit un traitement par ciclosporine; celui-ci est interrompu en raison d'une toxicité neurologique avec ataxie. Une deuxième IRM montre une atteinte diffuse à prédominance corticale. Treize mois après la prise en charge initiale l'enfant souffre de crises partielles complexes avec mâchonnement, nausées et douleurs abdominales témoignant d'une épilepsie temporale. L'IRM montre l'apparition d'une sclérose méiotemporale gauche. La chimiothérapie utilisée dans le traitement des leucémies pourrait être le facteur initial déclenchant de la SMT. Sont discutés à propos de notre cas les 7 patients rapportés récemment dans la littérature et le mécanisme responsable de cette complication neurologique.

P 5**CEREBRAL PALSY AND EPILEPSY**

S. Jacinto, E. Calado

Hospital Dona Estefânia. Lisboa, Portugal.

Aim. To characterize the epilepsy in children with cerebral palsy (CP). **Patients and methods.** A retrospective and descriptive study that included the children followed in Neuropediatrics in Hospital Dona Estefânia was conducted. Clinical history, treatment, EEG and brain imaging were analysed. Ninety-eight children were included: 62 had quadriplegia, 30 hemiplegia and 6 diplegia. Aetiology was determined in 85 cases.

Results. In quadriplegic CP, 77% were full-term. 46% had perinatal asphyxia and nearly half had neonatal seizures. The main findings in brain imaging were multicystic encephalomalacia, basal nuclei lesion, cerebral atrophy and ventricular enlargement. In hemiplegic CP, 80% were full-term. 30% had a postnatal insult and in 20% a prenatal cause was identified. The epilepsy began at 3,6 years (mean age). The EEG showed focal epileptiform activity in 60%. In diplegic CP, 83% were preterm and half had neonatal seizures. Epilepsy began at 2 years (mean age). All had periventricular leukomalacia.

Conclusions. In this series, hemiplegic and quadriplegic CP represents 94% of all the children. More than half began seizures during the first year (34% in the neonatal period). Infantile spasms occurred in almost one third of diplegic and quadriplegic CP and in 16% of hemiplegic CP. Later onset of epilepsy was found in hemiplegic CP.

P 6**EPILEPSIE ET DYSCAPACITÉ INTELLECTUELLE: A REVISION**

M.T. Ferrando-Lucas

EDEA X-F. Equipo diagnóstico evaluación y apoyo
síndrome X-frágil. Las Rozas, Madrid, Espagne.

Objectif. L'épilepsie constitue une des manifestations les plus fréquentes parmi la population avec déficit intellectuel (DI); sa prévalence est estimée à 20-40%. Les études épidémiologiques indiquent une incidence élevée de DI et troubles du comportement chez les enfants avec épilepsie. Dans certains cas, DI et troubles comportementaux ont une même cause, mais l'épilepsie elle-même peut être à la base de troubles

transitoires ou permanents de l'apprentissage. Ceci est moins connu chez les enfants avec DI, dont les effets de l'épilepsie sur les fonctions cognitives ont été peu étudiés, malgré le fait que les troubles de la mémoire et de l'apprentissage peuvent s'améliorer avec le contrôle des crises.

Développement. Apprentissage et comportement constituent des problèmes prioritaires chez l'enfant avec DI. Les effets de l'épilepsie sur ces fonctions constituent un sujet de recherche, et les données dont nous disposons soulignent les conséquences négatives sur le comportement et les interactions. Des questions subsistent concernant les effets sur l'apprentissage. La corrélation entre la fréquence des crises, les troubles du sommeil, la polythérapie et les troubles de l'attention semble établie. Les troubles comportementaux sont rarement mis en relation avec les crises, mais avec les effets secondaires du traitement médicamenteux. Ces troubles sont trois fois plus fréquents chez les épileptiques avec DI. Les nouveaux médicaments anticomitiaux semblent avoir moins d'effets sur le comportement, mais les données restent contradictoires.

Conclusions. La fréquence de l'épilepsie est plus élevée chez les enfants avec DI que dans la population générale. La coexistence de DI et épilepsie diminue la qualité de vie. Les troubles du comportement sont associés à la fréquence des crises et à la polythérapie. La corrélation entre épilepsie et troubles de l'apprentissage chez l'enfant DI reste mal établie.

P 7

RÉSEAU MULTIDISCIPLINAIRE DE CHIRURGIE D'ÉPILEPSIE PÉDIATRIQUE: CINQ ANS D'EXPÉRIENCE ET CRÉATION D'UNE BASE DES DONNÉES

P. Vorgia^a, P. Kahane^b, E. Hirsch^c, M. Bourgeois^d, P. Ryvlin^e, C. Sainte-Rose^d, A. Arzimanoglou^a, et les autres membres du réseau multidisciplinaire

^a Hôpitaux Universitaires Paris-Robert Debré, ^b Grenoble,

^c Strasbourg, ^d Paris-Enfants-Malades, ^e Lyon, France.

Les recommandations récemment publiées par l'ILAE, à propos des besoins avérés dans le domaine de la chirurgie de l'épilepsie de l'enfant, font état de chiffres atteignant 4 enfants à opérer par an et par million d'habitants, soit un besoin annuel de 240 chirurgies de l'épilepsie de l'enfant à l'échelle de la France. Ces chiffres représentent sans doute une vision minimaliste de l'appréciation du problème, car ils se fondent sur l'expérience d'équipes médico-chirurgicales qui ne bénéficient pas de l'atout important que représente les enregistrements intra-cérébraux pour l'exploration des cas les plus difficiles, et ne prennent pas en compte les progrès les plus récents de l'imagerie, qui permettent là encore de proposer un geste chirurgical à un plus grand nombre de patients.

Toutes les études confirment le fait que la complexité des décisions chirurgicales devant une épilepsie pharmaco-résistante nécessite des équipes multidisciplinaires. Rares sont les centres en France disposant, sur un seul site, d'une telle multidisciplinarité. Pour combler ce déficit et pouvoir échanger sur les indications chirurgicales et les moyens d'explorations pré-chirurgicales, un réseau multidisciplinaire a été créé en 1995, par Claudio Munari et Christian Sainte-Rose. Il regroupe systématiquement un grand nombre de centres parisiens et de province et constitue un lieu de présentation et d'analyse de dossiers ouvert à toute équipe ou médecin.

Le réseau dispose d'une base de données prospective, incluant tous les patients consécutivement présentés aux réunions du réseau. Dans le but de mieux évaluer les critères de sélection des enfants potentiellement opérables et le résultat d'une éventuelle chirurgie nous avons étudié les dossiers d'enfants présentés pendant la période 1/1/2000 à 31/12/2004 et complété les données de suivi.

Au total 143 enfants (74 garçons et 69 filles) ont été discutés par les 4 centres participant régulièrement au réseau. Selon le centre de référence l'âge moyen des patients se situe entre 6.5 et 13 ans. Cent vingt-sept étaient d'origine française et 16 en provenance d'autres pays. Cent vingt-quatre avaient une épilepsie partielle. La quasi-totalité des enfants avaient bénéficié d'un EEG-vidéo avant la présentation du

dossier au réseau. Cet examen a été répété chez certains, le premier ayant été considéré non informatif. D'autres investigations (SPECT ictal, PET ou IRMf) ont parfois été demandées. Une investigation après implantation d'électrodes intracérébrales a été jugée nécessaire seulement chez 11 enfants (2 par des plaques et 9 par stéréo-électroencéphalographie, dont 7 opérés).

Entre 6.5 et 20 mois après la première présentation du dossier au réseau, 62 patients ont été opérés (dont 7 des 9 ayant eu une SEEG).

Les critères utilisés par ce réseau pour définir la stratégie pré-chirurgicale sont:

A. Un patient peut être considéré comme candidat à la chirurgie sans autre investigation préalable quand les critères suivants sont réunis: i) présence d'une lésion clairement délimitée par l'IRM; (ii) parfaite concordance des manifestations cliniques ictales, décrites par le patient et son entourage, avec la topographie de la lésion; (iii) anomalies EEG interictales concordantes (même lobe que la lésion). Dans cette configuration le geste chirurgical consiste en une simple exérèse de la lésion.

B. Dans toutes les autres situations, l'enregistrement vidéo-EEG des crises est obligatoire. Une concordance absolue des corrélations anatomo-électro-cliniques autorise la chirurgie. L'extension de la résection (simple exérèse de la lésion; gyrectomie; lobectomie standardisée) doit faire l'objet d'une évaluation sur mesure et consensuelle.

C. Dans les situations où le bilan vidéo-EEG n'est pas concluant (discordances entre les données anatomiques, EEG et cliniques) une exploration intracérébrale, notamment stéréo-EEG, s'impose. Elle va permettre de définir l'étendue de la résection sur mesure.

Dans tous les cas et compte tenu des moyens limités à notre disposition, l'âge du patient et son développement psychomoteur rentrent en ligne de compte pour définir l'ordre d'accès prioritaire aux investigations de pointe.

P 8

DETERMINATION OF CATECHOLAMINES FOR THE DIAGNOSIS OF MENKES DISEASE

C. Escofet^a, E. Gabau^b, A. Ormazábal^c, R. Artuch^c, I. Lorente^a, C. Fernández^a

^a Child Neurology Unit. ^b Genetics Unit. Hospital de Sabadell. Sabadell,

Barcelona. ^c Biochemistry Department. Hospital Sant Joan de Déu.

Esplugues, Barcelona, Spain.

Introduction. Menkes disease is caused by a defective intracellular transport of copper, which results in free copper deficit. This deficiency impairs copper-dependent enzymes function (cytochrome oxidase, tyrosinase, lysyl oxidase, dopamine beta-hydroxylase) causing the symptoms of the disorder. Laboratory findings include low copper and ceruloplasmin concentrations, although these values might overlap with those of healthy infants during the first months of life and thus are not diagnostic during this time frame. In contrast, plasma and CSF catecholamine levels seem to be distinctively abnormal in patients with Menkes disease at all ages, including in newborn and prenatal periods. **Case report.** A boy diagnosed of Menkes disease at the age of 5 months. The interpretation of copper and ceruloplasmin levels and the presence of high lactate and alanine levels raised some doubts. The catecholamine profile evidenced an increase in the DOPA/dihydroxyphenylglycol ratio, suggestive of dopamine beta-hydroxylase enzyme deficiency, which is characteristic of this disease.

Conclusions. The determination of catecholamines is a valuable tool for rapid accurate diagnosis of Menkes disease in the early stages when interpretation of other biochemical tests is difficult. Because optimal success of any therapeutic strategy requires recognition of patients before the onset of neurologic symptoms, rapid tests are important.

P 9

THE STUDY OF CHRONIC ATAXIA AT PAEDIATRIC AGE

M. Galván-Manso^a, R. Artuch^b, A. Aracil^a,
M.A. Vilaseca^b, M. Pineda^a

^aService of Neuropediatrics. ^bBiochemistry. Hospital Sant Joan de Déu.
Esplugues, Barcelona, Spain.

We had revised the clinical history of 80 patients with chronic ataxia studied in the Hospital of Sant Joan de Déu, Barcelona. Our aim was to classify them by their etiology. The patients with confirmed diagnosis were: 23 mitochondrial disease, 14 ataxia-telangiectasia (AT), 13 Friedreich's ataxia, 2 Joubert syndrome, 2 ataxia oculomotor apraxia type 2, 1 coenzyme-Q10 deficiency, 1 vitamin E deficiency, 1 olivoponto-cerebellum atrophy and 1 case of 4-hydroxybutyric acid deficiency. We also found 22 cases with chronic ataxia of unknown aetiology and without biological marker.

An example is the patient that comes to hospital with retarded deambulation at the age of 18 months. Normal family background. Psychomotor development had been normal till he started to walk. Clinical examination showed ataxic gait, dysarthria, no myoclonus nor epilepsy had been detected, cranial MR showed cerebellum atrophy. Metabolic screening was normal. Muscle and skin biopsy for mitochondrial and coenzyme Q-10 deficiency were excluded. During these years of follow-up cerebellar syndrome remains stable.

This patient is an example of the 22 cases with chronic ataxia without a biological marker. This group: 12 female and 10 male patients have been classified in order of the age of clinical presentation. Clinical signs are evident when they start walking in group I (17 cases). Group II of patients, ataxia becomes evident at school age (3 cases) with progressive course. In group III ataxia starts at pubertal age. In group I myoclonus was present in 9/17 patients and epilepsy in 3/17. Cerebellum atrophy was present in 9 cases of group I. Of this group five patients also presented polyneuropathy and mental retardation. After applying the protocol study of ataxia all this patients with unknown origin need to be carefully defined their phenotype and should be grouped from different investigators to be able to find a new diagnostic marker in the future.

P 10

IDIOPATHIC HEADACHE IN CHILDREN UNDER SIX YEARS OF AGE: FOLLOW-UP STUDY

C. Termine^a, F. Nicoli^a, M. Quadrelli^a,
O. Ferrari-Ginevra^b, G. Lanzi^b, U. Balottin^a

^aChild Neuropsychiatry Unit. Department of Clinical and Biological Sciences. University of Insubria. Varese, Italy. ^bDepartment of Child Neurology and Psychiatry. IRCCS C. Mondino Foundation. University of Pavia. Pavia, Italy.

Objective. To assess the evolution of idiopathic headache with early onset and to investigate the influence of early somatic disorders, 'life events' and psychiatric disorders on the onset and the course of headache. We also studied the possible prognostic role of gender, headache diagnosis at onset, and history of headache in family members on the course of headache. We also investigated the applicability of the ICHD-II criteria to idiopathic headache in pre-school children.

Patients and methods. Prospective evaluation of 25 consecutive headache patients referred before the age of six. Headache diagnosis was based on the IHS 1988 criteria, on the ICHD-II criteria and on 'alternative' clinical criteria (e.g., duration less than 1 hour in migraine without aura, less than 30 minutes in tension-type headache). All patients were assessed by a structured interview to detect early developmental disorders (e.g., feeding difficulties or sleep disorders) and 'life events' (e.g., parents' separation and others according to DSM-IV). All patients underwent clinical observations and assessment of psychiatric comorbidity (ICD-10) by means of interviews and the Child Behaviour Check List. All the above mentioned evaluations were performed at recruitment (T0) and at the end of the follow-up period (T1).

Results. 25 children with headache (12 M; 13 F) were monitored through long-term clinical follow up (mean duration: 4.2 years; range: 2.8-6.6 years). The 'definite' diagnosis of migraine without aura or tension-type headache at T0 was possible in only 6/25 (24%) and 9/25 patients (36%) applying the IHS 1988 criteria and the ICHD-II criteria respectively, but in 20/25 (80%) applying the 'alternative' clinical criteria. Evaluation of headache evolution at T1 revealed: remission in 16/25 (64%) patients and persistence in 9/25 (36%). At T1 an ICHD-II diagnosis was possible in 100% of the children with headache persistence (1/9 migraine without aura and 8/9 tension-type headache) and these diagnoses were found to be perfectly concordant with those obtained applying the 'alternative criteria'. Early developmental disorders were present in 11/25 children, with a significantly higher prevalence in children with headache persistence compared to children showing headache remission (78% vs 25%; $p < 0.05$). No significant differences were found between patients with headache persistence and patients with headache remission with regard to gender, history of headache in family members, headache diagnosis at onset, psychiatric comorbidity at T0, and with regard to 'life events' at both T0 and T1. On the other hand, the children presenting psychiatric disorders at T1 were more frequently affected by headache than those without psychiatric disorders (59% vs 15%; $p < 0.05$).

Conclusions. Our results suggest that the ICHD-II criteria are too restrictive to allow the classification of migraine without aura and tension type headache in pre-school children. Nevertheless a diagnosis based on these criteria was possible in all the patients with headache persistence at the end of several years' follow up. We found a significant association between early somatic disorders and persistence of headache and also between the presence of psychiatric disorders at the end of follow up and the persistence of headache. 'Life events', on the other hand, while not showing a statistically significant association with the evolution of headache, may nevertheless influence the course of the headache in some patients. Our results suggest that environmental and psychological factors play an important role in idiopathic headache with onset in pre-school age and thus that the diagnostic-therapeutic approach must take these factors into account.

P 11

BENIGN PAROXYSMAL TORTICOLLIS OF INFANCY WITH HORNER'S SYNDROME

C. Moço, J.P. Vieira

Serviço de Neurologia. Hospital de Dona Estefânia. Lisboa, Portugal.

Introduction. Benign paroxysmal torticollis (BPT) is an incompletely understood disorder. It is believed to be a migraine equivalent in young children although this view is not consensual. It usually starts during the first year of life and runs a self limited course. The disorder remits spontaneously and is sometimes replaced later by benign paroxysmal vertigo (BPV) or by migraine headaches (Cohen, 1993).

Case report. Our patient has a family history of migraine. She started at the age of 5 months with typical episodes of BPT. Initially the episodes were frequent (one per month) and she was severely symptomatic with irritability, pallor, vomiting and torticollis. They usually lasted one day although the torticollis remained for a few days. The parents also noted a transitory left sided palpebral ptosis and a smaller pupil on the same side during BPT. This is documented in pictures taken by the parents. She was well in the intervals. Growth and development were normal. On neurologic examination she had no signs of intracranial hypertension, cranial nerve examination was normal and no abnormality of tone, reflexes or coordination could be elicited. Studies for gastroesophageal reflux were negative and a cranial and cervical MRI was normal. After treatment with flunarizine the episodes became less frequent and finally disappeared at the age of 2.5 years.

Conclusions. BPT is believed to be a migraine equivalent or the result of intermittent paroxysmal vestibular dysfunction (central or peripheral). Autonomic manifestations such as the ones described in this case,

have been associated with episodic syndromes including migraine and cluster headache. Horner's syndrome occurs more commonly during attacks of cluster headache (up to a third of cases) but has also been reported in adults with migraine. It is believed to result from a peripheral effect of pulsating vasodilatation of the carotid artery, affecting the pericarotid plexus. Painful muscle contraction in the temporal, masseter and neck muscles was considered common in migraine by Lous and Olsen, even commoner than in tension type headache. Muscle contraction is probably the result of local pain but can also enhance the pain. Along with these arguments we believe that our patients' episodes have several peculiar features suggesting a centrally mediated episodic syndrome with pain and autonomic dysfunction.

P 12

BEHAVIOURAL PHENOTYPE IN PRADER WILLI SYNDROME

J. Artigas^a, L. Rosell^b, P. Balaguer^b, K. García-Nonell^a, E. Rigau^a, E. Gabau^a

^a Unit of Genetically Based Cognitive/Behavioural Disorders.

Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona.

^b Valencian Association of Prader Willi Syndrome. Valencia, Spain.

Introduction and objectives. Prader Willi syndrome (PWS) presents multisystemic clinical characteristics and peculiar behavioural patterns. Starting with a questionnaire based on the characteristics described in PWS, we studied the prevalence of the most representative symptoms associated to this syndrome.

Patients and methods. We developed a questionnaire that includes all the symptoms typical of PWS. This questionnaire was distributed to families with an affected child by the Valencian Association of Prader Willi Syndrome. The results corresponding to 44 patients were studied. The SPSS statistics package was used to carry out this study.

Results. Out of the 44 patients, 23 were male and 21 female. They corresponded to 17 deletions, 12 uniparental disomies and 2 imprinting mutations. Ten of the affected families were not aware of the genetic mutation. Mean age of patients was 14 years. Mean age at which diagnosis was made was 5.2 years. Information regarding prenatal, perinatal and postnatal periods were: a diminution of fetal movements: 77.3%, premature delivery: 11.4%, breech presentation: 27.3%. Mean neonatal weight was 2,732 g. Neonatal hypotony was detected in 93.2% of cases and feeding difficulties in 84.1%. Sedentation was initiated at 13 months, autonomous deambulation at 2.4 years and first words at 2.8 years. Some visual alteration appeared in 75% of cases, with a high predominance of strabismus. Only 4.5% had difficulty to fall asleep, but 27.3% referred daytime sleepiness. Sleep apneas were observed in 18% and 6.8% presented episodes of cataplexy. Epilepsy was present in 9.1% with initial crisis at 4 years. The most relevant information relating to behaviour was: irritable behaviour: 45.5%, low tolerance to frustration: 31.8%, stubbornness: 79.5%, tendency to lie: 52.3%, stealing food: 50%, pinching oneself: 52.3%, nail biting: 38.6% and tantrums: 63.6%.

Conclusions. It is important to consider the manifestations detected from this questionnaire in order to develop an assistencial protocol specific to children with PWS, which must include check ups performed by the different specialists involved in their problems, as well as the psychological attention aimed to behavioural alterations. The sample studied had the advantage of not bearing the bias of hospital samples that tend to select the most serious cases.

P 13

MUTATION DANS LE GÈNE *UBE3A* LIÉE AU SYNDROME D'ANGELMAN DANS UNE FAMILLE. IMPORTANCE D'UNE BONNE ÉTUDE GÉNÉTIQUE POUR UNE BONNE TÂCHE DE PRÉVENTION

A. Garcia^b, C. Camprubí^b, A. Kamli^a, M.A. Martínez-Granero^a, E. Parra-Cuadrado^c, V. San Antonio-Arce^a

^a Servicio de Neuropediatría. Fundación Hospital Alcorcón. Madrid.

^b Unidad de Biología Celular (Universitat Autònoma de Barcelona) y

Laboratorio de Genética de la Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell,

Barcelona. ^c Departamento de Neuropediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, España.

Introduction. Le syndrome d'Angelman est lié à différentes anomalies génétiques. Les études par FISH et de méthylation permettent de détecter une microdélétion 15q11-q13 d'origine maternelle, responsable d'environ 70% des cas, et d'autres anomalies plus rares telles qu'une disomie uniparentale paternelle ou une mutation de l'empreinte. Quand elles sont négatives, il est indiqué de chercher une mutation dans le gène *UBE3A* maternel, responsable de cas familiaux dont la fréquence reste à déterminer.

Observation. Nous présentons une famille dont une fille avait des signes cliniques de syndrome d'Angelman, non confirmé par l'étude de méthylation. Malgré le risque de récurrence, elle a eu une autre fille qui a également présenté des signes cliniques d'Angelman. Malgré le fait qu'elles ne remplissaient pas tous les critères diagnostiques, nous avons poursuivi l'étude génétique qui a mis en évidence une mutation dans le gène *UBE3A* maternel. La mère s'est avérée être porteuse de la mutation sur l'allèle paternel, comme ses deux sœurs, qui ont pu bénéficier de techniques de FIV avec diagnostic pré-implantatoire. Le grand-père maternel, décédé, n'a pas été étudié, mais l'étude de son frère est en cours.

Discussion. La disponibilité des nouvelles techniques de biologie moléculaire permet de confirmer le diagnostic clinique et de donner un conseil génétique précis.

P 14

UNE NOUVELLE OBSERVATION DE MICRODUPLICATION 22q11 CHEZ UN ENFANT AUTISTE: ÉTUDE CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE

G.P. Ramelli, P. Visconti, C. Silacci, G. Pescia

Ospedale San Giovanni. Bellinzona, Suisse.

Introduction. L'autisme représente le paradigme même des maladies génétiques complexes. Malgré une recherche très intense, on n'a pas encore réussi à définir un modèle génétique précis. Diverses affections mendéliennes et de nombreuses anomalies chromosomiques ont été associées à l'autisme. Nous rapportons ici le premier cas de microduplication 22q11 chez un enfant autiste.

Résultats. Les parents sont d'origine turque, cousins au 2^{ème} degré. Aucune pathologie familiale n'est connue. Prématuré à la 34 SG, césarienne pour RCIU, poids à la naissance 1.815 g. Pendant la première année, l'enfant montre un développement sans particularité. Il acquiert la marche autonome à 16 mois, dès 16 mois il babille, puis prononce quelques mots. A partir de 2 ans il montre un arrêt du développement avec perte de langage et absence de réaction au bruit. Il s'isole, n'interagit plus avec autrui. A l'âge de 4 ans, on ne décèle pas de signes dysmorphiques significatifs, mais on note une discrète hypotonie. L'enfant explore l'environnement de manière superficielle, vocalise de façon non différenciée et ne comprend pas les consignes verbales. Il n'interagit pas. L'examen en cytogénétique moléculaire (FISH) met en évidence une microduplication 22q11.2 *de novo*.

Conclusion. La microduplication 22q11.2 est une entité cytogénétique nouvelle avec phénotype variable, mais pas encore entièrement défini. Notre observation décrit le premier cas d'autisme avec duplication de

la région 22q11.2. Elle illustre l'importance d'appliquer les méthodes d'analyse génétique appropriées, ce qui n'est réalisé que grâce à une étroite collaboration entre le neuropédiatre et le généticien.

P 15

COMPARISON OF IMMEDIATE RELEASE AND EXTENDED RELEASE METHYLPHENIDATE IN THE TREATMENT OF ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER

C.A. Haenggeli, S. Indermaur, C. Menache-Starobinski
Child Neurology. Children's Hospital. HUG. Geneva, Switzerland.

Introduction. Immediate-release methylphenidate (IRM, Ritaline[®]) is the most frequently prescribed medication for ADHD. IRM is efficient during 4 hours only, has to be given bid or tid, and therefore causes problems with on and off effects, rebounds, in-school dosing and compliance. Extended release methylphenidate (ERM, Concerta[®]) has been introduced in 2003. Single-dose ERM capsules are expected to prevent problems related to IRM.

Patients and methods. In order to assess the benefits of ERM over IRM, we switched 120 children on an effective, but non satisfactory 10 mg bid IRM treatment to ERM, and compared efficacy and side-effects using a structured questionnaire.

Results. So far 95 questionnaires were completed. Three patients did well on 18 mg, all others required 36 mg capsules. Mean duration of efficacy was 11 hours. In 78 patients, efficacy was reported as excellent and side effects as minimal and these patients continue on ERM. In two patients, efficacy was minimal and parents decided to stop all medication. Parents of 15 children decided to switch back to IRM for the following reasons: decreased appetite (1), rebound in the evening (1), lack of efficacy in late afternoon hours (8), less efficacy on attention deficit (2), abdominal pain (1), difficulties to fall asleep (3).

Conclusions. ERM is well tolerated and resolves most of the problems encountered with IRM in 80% of patients. Mean duration of activity was 11 hours. 36 mg ERM are required to replace IRM 10 mg bid. ERM is beneficial for many patients and its prescription justified despite its higher cost.

P 16

TO BREASTFEED OR NOT TO BREASTFEED: THAT IS THE QUESTION...

L. Servais ^{a,b}, B. Bearzatto ^b, R. Hourez ^b, B. Dan ^c,
S.N. Schiffman ^b, G. Cheron ^a

^a Laboratoire d'Électrophysiologie. Université de Mons.

^b Laboratoire de Neurophysiologie. Université Libre de Bruxelles.

^c Service de Neuropédiatrie. Hôpital Universitaire des Enfants. Université Libre de Bruxelles. Bruxelles, Belgique.

Faut-il encourager ou au contraire décourager l'allaitement maternel chez les enfants pour lesquels un syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) peut-être suspecté dès la naissance? En effet, s'il semble évident que l'éviction éthylique la plus précoce possible constitue une mesure raisonnable, il n'en reste pas moins que l'allaitement maternel demeure le meilleur type d'alimentation qui soit pendant les premiers mois de vie, et qu'il permettrait dans le cadre du SAF l'atténuation d'un sevrage néonatal brutal et de la souffrance neuronale liée à celui-ci. A cause de nombreux facteurs socio-économiques confondants, les études en clinique humaine n'ont pas donné de réponse claire à cette question. Nous avons donc utilisé notre modèle murin de SAF, et comparé avec un groupe contrôle le poids, la symptomatologie cérébelleuse et l'électrophysiologie de souriceaux dont la mère a consommé de l'éthanol 18 % en période pré et/ou postnatale. En comparaison avec les souriceaux intoxiqués uniquement en prénatal, les souriceaux intoxiqués en pré et postnatal présentent une diminution significative du poids à J24, mais pas d'augmentation de la mortalité, de la symptomatologie

cérébelleuse ou des altérations électrophysiologiques associées au SAF. Les souriceaux intoxiqués uniquement en postnatal ne présentent ni diminution de poids, ni symptomatologie cérébelleuse ou anomalies électrophysiologiques. Ces résultats démontrent que dans le modèle murin, la symptomatologie cérébelleuse du SAF est spécifiquement liée à l'imprégnation prénatale, la consommation d'éthanol par la mère en période postnatale ne causant ou n'aggravant en rien une éventuelle atteinte cérébelleuse.

P 17

MANAGEMENT OF DEFINITE OR LIKELY MYASTHENIA GRAVIS IN CHILDREN: TWO CASES

J. López-Pisón, R. Pinillos-Pisón, A. García-Oguina,
A. Saenz de C., J.L. Capablo, J.L. Peña-Segura
Hospital Miguel Servet. Zaragoza, Spain.

Introduction. Diseases of the neuromuscular junction are rare in children, although myasthenia gravis is the most common. At our Neuropediatric section, after 15 years of experience, we had never diagnosed any cases of myasthenia gravis. In only two months we have had two cases of myasthenic syndromes with a postsynaptic defect evidenced by neurophysiological studies, one of them with no definite diagnosis due to its seronegativity.

Case reports. Case 1: a 16-month-old girl with progressive bilateral ptosis and ophthalmoplegia which dated back two months. The antibodies against acetylcholine receptors confirmed the diagnosis. She was treated with pyridostigmine, prednisone and immunoglobulins. Initially there was only a partial improvement, but there was a complete clinical remission two months after the start of the treatment, with the patient taking pyridostigmine and prednisone. Case 2: a 5-year-old girl who had been complaining for six days of facial weakness, ptosis and difficulty in swallowing, which were more marked toward the end of the day. The antibodies against acetylcholine receptors proved negative. She showed good response with pyridostigmine.

Conclusion. There is no clearly established management for children with myasthenia. In seronegative cases there is a need to consider all the myasthenic syndromes, especially the congenital forms.

P 18

ASSESSMENT OF OXIDATIVE AND APOPTOSIS INDEXES IN SKELETAL MUSCLE FROM DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (DMD) AND SPINAL MUSCULAR ATROPHIES (SMA) PATIENTS

A. Berardinelli ^a, F. Blandini ^c, A. Mangiagalli ^c, F. Morello ^a,
A. Samuele ^c, E. Fazzi ^b, G. Lanzi ^a

^a Myopathology Laboratory. ^b Childhood Department of Child Neurology and Psychiatry. ^c Functional Neurochemistry Laboratory. Fondazione IRCCS C. Mondino. Pavia, Italy.

Introduction. Both apoptosis and oxidative stress have been advocated as pathogenic mechanisms underlying neuromuscular disorders such as DMD and SMA. The most of the data collected in the literature have been obtained in animal models of the diseases.

Material and methods. We report here the assessment of biochemical index of these processes (Caspase-3, Bcl-2, SOD, NO, GSH) by ELISA and fluorometric methods, in human skeletal muscles from DMD and SMA patients. For ethical reasons the patients' data could not be compared with muscle from healthy children, but with children affected by cerebral palsy. The same parameters have been assessed in blood lymphocytes of 15 DMD and 6 SMA patients and 10 normal controls. **Results and conclusions.** In our samples Caspase-3 in muscle homogenate was significantly higher in DMD and SMA than in controls, while Bcl-2 was significantly lower, demonstrating a dysregulation of mechanisms controlling apoptosis in both the diseases.

E. COMMUNICATIONS: EPILEPSIE FRONTALE CHEZ L'ENFANT

OB 1

ASPECTS CLINIQUES ET ÉVOLUTIFS DU SYNDROME DE DRAVET: A PROPOS D'UNE SÉRIE RETROSPECTIVE DE TRENTE CAS

M.A. Barthez-Carpentier^a, B. Abert-Rozé^a, P. Thomas-Castelnau^a, S. N'Guyen-Te-Tich^b, F. Pouplard^c, A. Gauthier^b

^a Neuropédiatrie. CHU Clocheville. Tours. ^b Neuropédiatrie. CHU Nantes.

^c Neuropédiatrie. CHU Angers, France.

Le syndrome de Dravet ou Épilepsie myoclonique sévère du nourrisson (EMSN) associe (i) une épilepsie pharmacorésistante apparaissant chez un nourrisson normal, avec initialement des crises fébriles, prolongées et souvent unilatérales, (ii) un retard du développement s'affirmant dans les 2^e-3^e années et (iii) des troubles du comportement.

Nous rapportons une série de trente cas suivis dans l'ouest de la France que nous comparons aux données de la littérature. L'âge moyen de début est de 6 mois. L'épilepsie est pharmacorésistante mais les introductions récentes du stiripentol et du topiramate semblent permettre une meilleure maîtrise des crises. Le développement est toujours altéré, avec un retard d'acquisition de la marche, des troubles du langage; la scolarisation peut être normale au début mais nécessite ensuite des établissements spécialisés. Les myoclonies sont inconstantes et ne préjugent pas d'une forme plus sévère; par contre, les caractéristiques de la première crise ainsi que les traitements reçus semblent associés à des profils évolutifs différents.

Les découvertes génétiques récentes devraient améliorer les connaissances physiopathologiques de cette affection et peut-être faciliter l'évocation plus précoce du diagnostic, dans l'objectif de mieux adapter les traitements et d'améliorer ainsi le pronostic actuellement plus sévère.

OB 2

ÉPILEPSIES DU LOBE FRONTAL CHEZ LES ENFANTS: CARACTÉRISTIQUES DES CRISES ET ÉVOLUTION COGNITIVE

D. Battaglia, D. Lettori, P. De Rose, A. Sacco, J. Vasco, D. Chieffo, F. Chiricozzi, A. Mittica, F. Guzzetta

Neurologie et Psychiatrie de l'Enfant.

Università Cattolica del Sacro Cuore. Roma, Italie.

Nous présentons les résultats d'une étude concernant 32 enfants avec épilepsie frontale ayant débuté avant l'âge de 12 ans, suivis dans notre service entre 1997 et 2004.

Méthode. Il s'agit de 12 patients atteints de dysplasie corticale, 7 cas de pathologie vasculaire, 5 avec tumeur de bas grade, 2 avec épilepsie post-traumatique et 6 cryptogéniques. Les patients ont bénéficié d'un vidéo-EEG prolongé (crises enregistrées dans 20 cas) et d'une évaluation des fonctions cognitives au début et pendant l'évolution.

Résultats. L'analyse de la séméiologie des crises suivant les patterns décrits chez les adultes a permis une classification topographique dans 24 cas, correspondant à la localisation anatomique de la lésion dans 19 cas. L'épilepsie est très précoce et généralement sévère parmi les patients atteints de dysplasie corticale; le début des crises est plus tardif dans le groupe atteint de pathologie vasculaire, mais l'épilepsie sévère, les 7 patients étant pharmacorésistants. L'évolution cognitive semble être liée à l'étiologie et à la sévérité de l'épilepsie: la majorité des patients avec dysplasie, en particulier les formes étendues, et épilepsie sévère ont un retard mental; les cas cryptogéniques ont un développement cognitif normal. La majorité des patients chez lesquels, en raison de l'âge mental, nous avons étudié le profil neuropsychologique ont présenté une atteinte frontale: troubles de la planification, des praxies, de l'attention sélective, lenteur d'exécution et déficit de mémoire visuo-spatiale.

OB 3

EEG PAROXYSMAL DISCHARGES AND AROUSAL DURING SLOW SLEEP: A SEVERE FORM OF NOCTURNAL FRONTAL LOBE EPILEPSY, OR AN UNDESCRIBED EPILEPTIC SYNDROME?

F.X. Sanmartí, L. Brieva, M.J. Mas, C. Hanckiewicz, I. Málaga

Neurology Department. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, Spain.

Aim. To study the significance of very frequent EEG paroxysmal discharges during slow sleep coincident with an arousal, changes in respiratory pattern, and occasional tonic seizures in patients with refractory epilepsy and cognitive and behavioural deterioration.

Patients and methods. We studied 30 patients of ages ranging from 5.5 to 19 years (mean 12.5 years). There were 19 females. All patients underwent several whole-night video-EEG recordings. All except one patient presented frontal lobe epilepsy (one patient presented occipital lobe epilepsy). Mean age of seizure onset was 2.9 years.

Results. During slow sleep paroxysmal generalised, focal (frontal or occipital), or unilateral discharges were present. These paroxysms occurred at the same time as an arousal and irregular breathing repeatedly during slow sleep altering the organisation of sleep cycles. Cognitive decline and behavioural problems were present in all patients. The MRI was abnormal in 50% of the patients. Patient follow-ups ranged from 2 to 15 years. All patients were on polytherapy. Except for two patients, all had a poor outcome with persistent seizures and progressive cognitive deterioration.

Conclusion. The characteristics of this group of patients including the electro-clinical findings, cognitive deterioration, poor response to antiepileptic drugs and poor outcome may represent a previously undescribed form of nocturnal frontal lobe epilepsy.

OB 4

THE PHARMACOLOGICAL APPROACH IN FRONTAL LOBE EPILEPSIES

G. Gobbi^a, E. Raimondi^a, A. Boni^a, G. Bertani^b, E. Della Giustina^b

^a Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi. Bologna.

^b Arcispedale Santa Maria Nuova. Reggio Emilia, Italy.

Aim. Frontal lobe epilepsy (FLE) usually presents a severe evolution. Our aim was to identify the most efficacious pharmacological approach to improve such an evolution.

Patients and methods. 34 FLE children have been retrospectively evaluated. Patients were divided in lesional and non-lesional groups, and were further divided in two subgroups based on the presence or not of the secondary bisynchronous (SB). The efficacy of the pharmacological treatment has been scored considering only those drugs that caused a decrease higher than 50% of the seizures rate.

Results. 5/18 lesional cases and 9/16 non lesional cases resulted AEDs responsive. With respect to SB, the evolution was favourable in 6/16 cases without SB and in 8/18 SB cases (4 with cerebral lesion), with higher frequency in the non lesional cases (4/6) versus lesional cases (4/12). Carbamazepine, oxycarbamazepine, phenytoin, lamotrigine, phenobarbital, felbamate showed efficacy in about 20% of the subjects. In five patients treated with ACTH within four years after the onset of the disease, the evolution was benign.

Conclusions. FLE is less severe than expected, even when SB complicates its evolution. The AEDs show a limited efficacy in FLE, especially in the lesional cases. On the other hand, their efficacy seems to be increased by the early use of ACTH.

OB 5

EPILEPSIE FRONTALE ET CHROMOSOME 20 EN ANNEAU

J. Leydet ^a, A. Roubertie ^a, N. Demonceau ^a, F. Rivier ^a,
R. Cheminal ^a, G. Rondouin ^b, A. Touzery ^b, B. Echenne ^a

^a Service de Neuropédiatrie. ^b Service des Explorations Neurologiques et Epileptologie. CHU Montpellier, France.

Sujet. Le chromosome 20 en anneau est une anomalie chromosomique rare qui associe un retard mental, des troubles du comportement, une épilepsie le plus souvent pharmaco-résistante, sans éléments dysmorphiques particuliers. L'épilepsie est sévère, avec des crises polymorphes et des anomalies électrocliniques caractéristiques.

Méthodes et résultats. Nous rapportons le cas d'un enfant sans antécédents familiaux et personnels particuliers qui débute à l'âge de 5,5 ans une épilepsie frontale partielle. Les crises stéréotypées se manifestent par des épisodes de rubéfaction du visage sans perte du contact véritable avec automatismes moteurs, hypertonie des membres supérieurs durant 2 à 5 minutes parfois déclenché par un facteur émotionnel. L'EEG critique se caractérise par une surcharge d'ondes lentes delta diffuses prédominant dans les régions antérieures. La fréquence des crises s'est rapidement intensifiée malgré les traitements. Peu après l'introduction d'un traitement par carbamazépine est apparu un état confusionnel, réalisant sur le plan électroclinique un status continu de pointes ondes diffuses antérieures. Le résultat du caryotype a mis en évidence un chromosome 20 en anneau sur plus de 64% des cellules étudiées.

Conclusions. Nous rapportons une nouvelle observation d'épilepsie frontale dans le cadre d'un chromosome 20 en anneau qui met en évidence, comme les cas déjà décrits dans la littérature, la particularité de l'épilepsie avec ses anomalies électroencéphalographiques et son caractère pharmaco-résistant.

OB 6

DRAVET SYNDROME: CLINICAL AND GENETIC STUDY OF 12 PORTUGUESE PATIENTS

T. Temudo ^a, S. Tavares ^a, C. Marini ^b

^a Unidade de Neuropediatria. Serviço de Pediatria. HGSA. Porto, Portugal.

^b Neurogenetics Laboratory. Istituto di Neuropsichiatria Infantile. Pisa, Italy.

Introduction and objective. Severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) or Dravet syndrome is a distinct epileptic syndrome with intractable seizures and progressive dementia. Recently, mutations were found in the gene (*SCN1A*) encoding voltage-gated sodium channel subunit type I in patients with SMEI. The aim of this study was to analyse the relationship between phenotype-genotype in the typical and atypical forms of SMEI.

Patients and methods. We studied 12 Portuguese patients with SMEI (typical and atypical forms). Clinical data were obtained consulting the clinical files and completed at medical visit. DNA of the probands and available parents was extracted from blood leukocytes. The coding regions of the *SCN1A* gene were amplified by polymerase chain reaction and then analysed by denaturing high-performance liquid chromatography. The genomic organization of *SCN1A* was determined by aligning the protein sequences reported by Escayg et al.

Results. Seven patients were female and the range of the ages varied between 4 and 16 years. Eight patients were typical forms and 4 atypical forms of SMEI. All the patients had a normal psychomotor development before the first seizure which occurred at a mean age of 4 months and was accompanied by fever in 10. Although polymedicated, all the children had many kinds of seizures during the course of the disease and 11 had status epilepticus. All the patients but one have severe mental retardation and 5 present autistic behaviour. *SCN1A* gene mutations were found in 10 patients (7/8 of typical and 3/4 of atypical forms) and 9 are de novo mutations. All the mutations are truncated in typical forms and missense in atypical ones.

Conclusions. A diagnosis of SMEI based only on strict clinical parameters remains difficult so, genetic study helps to clarify the epileptic syndrome, allowing a correct treatment with new antiepileptic drugs that can improve the prognosis.

F. COMMUNICATIONS LIBRES

OL 1

DEFINITION DU PHENOTYPE CLINIQUE LIE AUX MUTATIONS DU GENE *OPHN-1*: UN SYNDROME CLINIQUEMENT RECONNAISSABLE

B. Chabrol ^a, N. Girard ^b, A. Gerard ^d, M. Carlier ^d,
L. Villard ^c, N. Philip ^c

^a Unité de Médecine Infantile. ^b Service de Neuroradiologie.

^c Département de Génétique Médicale. Hôpital d'Enfants de la Timone. Marseille. ^d University of Provence and IUF. PsyCLE (EA3273).

Aix-en-Provence. ^e INSERM U 491. Marseille, France.

Une mutation du gène *OPHN-1* (oligophénine-1) a été rapportée pour la première fois dans une famille de retard mental liée à l'X non spécifique. Depuis, il a été démontré que les mutations *OPHN1* étaient associées à un retard mental syndromique avec une hypoplasie cérébelleuse dans deux familles et dans un cas sporadique. Nous rapportons une nouvelle famille avec le même phénotype. Nous avons repris les données de la littérature pour pouvoir proposer une meilleure définition du phénotype. Les aspects neuroradiologiques sont identiques chez tous les patients males avec une hypoplasie cérébelleuse prédominant sur le vermis inférieur, une atrophie corticale et une dilatation ventriculaire variable ayant nécessité une dérivation ventriculo-péritonéale dans deux cas. Le retard mental était constant généralement modéré (QI: 50) Dans tous les cas testés, le QI verbal était significativement plus bas que le QI performance, les capacités visuospatiales étant assez bien conservées. Il n'y avait pas d'ataxie associée, excepté dans une famille. Un strabisme était présent dans trois familles, une épilepsie dans deux. D'autre part, nous avons retrouvé une dysmorphie faciale particulière chez tous les patients. Les femmes hétérozygotes présentaient un retard mental léger et une dysmorphie faciale modérée. Les 5 mutations retrouvées étaient des mutations non-sens ou des délétions *frameshift*. Cette étude montre que l'exploration clinique et neuroradiologique soigneuse des patients présentant un retard mental permet d'identifier des formes syndromiques au sein des retards mentaux dits non-spécifiques. Compte-tenu de la fréquence des hypoplasies cérébelleuses, une meilleure connaissance du syndrome clinique permettra de mieux identifier les cas sporadiques.

OL 2

CONGENITAL MYASTHENIA: SUCCESSFUL TREATMENT WITH FLUOXETINE IN A PATIENT AFFECTED BY SLOW CHANNEL SYNDROME

J. Colomer ^a, A. Vernet ^a, J. Müller ^b, A. Nascimiento ^a, H. Lochmüller ^b

^a Unitat de Patologia Neuromuscular. Servei de Neurologia. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, Spain. ^b Molecular Myology Lab.

Department of Neurology. Friedrich-Baur-Institute. Munich, Germany.

Introduction. Most of postsynaptic congenital myasthenic syndromes (CMS) result from deficiency of acetylcholine receptors (AChR) at the endplate due to mutations of the gene encoding the epsilon subunit of the AChR. However, respond to acetylcholinesterase (AChE) is variable depending on the functional changes produced by the mutation.

Case report. We report a patient affected by a *CHRNE* gene mutation acting as slow channel syndrome whose clinical symptoms enormously improved with fluoxetine. The current age of the patient is 14 years

old. Clinical symptoms began at the neonatal period with hypotonia, difficulties in feeding and ptosis. The response to repetitive nerve stimulation was decremented but no clear improvement with AChE inhibitors was noticed. Clinical course showed a worsening. He developed a severe scoliosis and since the age of 12 he is nocturnal ventilator dependent. By sequencing of the *CHRNE* gene a heterozygous missense mutation (eL269F) was found acting as a slow channel syndrome. Treatment with fluoxetine highly improved the weakness and fatigability.

Conclusions. Heterogeneity of congenital myasthenia syndrome (CMS) prompt us to know the mutation and its functional effects. However, treatment with fluoxetine should be assayed in patients with mutation in the *CHRNE* gene with no response to cholinesterase inhibitors.

OL 3

MOUVEMENTS CARACTÉRISTIQUES DU SYNDROME DE RETT CHEZ DEUX FILLES AVEC ENCEPHALOPATHIES D'AUTRE ORIGINE

J.M. Prats, M.J. Martínez-González, A. García-Ribes

Unité de Neurologie Pédiatrique. Hôpital de Cruces. Baracaldo, Espagne.

Objectif. Présentation vidéo de deux patientes avec mouvements caractéristiques du syndrome de Rett dans des contextes inattendus, sans rapport avec le syndrome de Rett ni anomalies du gène *MeCP2*. **Casistique.** 1) Jeune fille de 10 ans avec syndrome d'Aicardi: agénésie du corps calleux, hémicervelet, multiples zones de micropolygyrie, lacunes rétinienne. Spasmes infantiles difficiles à contrôler, puis crises épileptiques multifocales, partiellement contrôlées avec Gabitril à. A l'âge de 8 ans, observation de mouvements stéréotypés mains, de mains à la bouche, associés à une aérophagie et une hyperventilation. Pas de mutation du gène *MeCP2*. 2) Fillette de 3 ans d'origine bolivienne, adoptée à l'âge de 6 mois. Développement normal avec apparition du langage et de la marche à l'âge de 18 mois. A l'âge de 20 mois, à la suite d'un état fébrile, elle devient stuporeuse et présente des mouvements désordonnés, stéréotypés, avec tendance à porter les mains à la bouche. Une hyperglycémie non cétosique (glycine plasmatique 859 mg/L ; glycine LCR 49,8 mg/L ; quotient LCR/plasma 0,0582) est diagnostiquée après 10 jours d'évolution. Avec un traitement de restriction protéique, benzoate sodique (250 mg/kg), dextrométhorphan (10 mg/kg) et carnitine (25 mg/kg), les mouvements anormaux disparaissent et l'enfant retrouve son état normal.

Conclusions. Deux fillettes avec diagnostic précis, l'une de malformation cérébrale, la seconde de trouble métabolique aigu, ont présenté des mouvements stéréotypés ressemblant à ceux observés dans le syndrome de Rett.

OL 4

ASSESSMENT OF BEHAVIOURAL PHENOTYPE OF FRAGILE X SYNDROME WITH THE DBC-P

J. Artigas-Pallarés, E. Rigau-Ratera, K. García-Nonell, C. Brun-Gasca, E. Gabau-Vila

Unitat de Neuropediatria. Hospital de Sabadell.

Consorci Sanitari Parc Taulí. Sabadell, Barcelona, Spain.

Introduction. The Developmental Behaviour Checklist (DBC-P) was designed to enable the assessment of behaviour in children affected by disorders of the neurocognitive development. It seems to be an easy tool to apply and useful for the knowledge of behavioural phenotype in patients with fragile X syndrome (FXS). Nevertheless, no studies have been performed in large samples of FXS patients.

Patients and methods. A sample of 79 patients (66 boys, 13 girls), all diagnosed of FXS by molecular study. One of the biological parents (usually the mother) answered the 96 questions of the questionnaire. The information was introduced with the scoring software for the DBC-P.

The following aspects were analysed: 1) global scales of the questionnaire, 2) frequency of response for each individual item, 3) comparison of answers of each individual item in FXS sample with patients with neurocognitive disorders. As the comparisons involved multiples variables, the Bonferroni correction was used.

Results. 76% of patients are above the cut-off for the total score of problematic behaviour and 73% for autism scale. Global scales with higher scores were: communication disorder, self-absorbed and anxiety. A study of the frequency of each individual item points to the problems related to ADHD, shyness, obsessive personality and language problems. A comparison of the items of the FXS group and the sample used for the analysis of DBC-P factor allowed us underline behaviours more specific to FXS. These were: shy; repeats the same word or phrase over and over; thoughts are unconnected; repeated movements of hands, body, head or face; resists being cuddled, touched or held; upset and distressed over small changes in routine or environment; avoids eye contact and easily distracted from his/her task.

Conclusions. DBC-P has proved to be a useful tool for the assessment of behavioural phenotypes in patients with FXS. The results of our study underline the behavioural aspects considered typical in FXS.

OL 5

PROPOSAL OF CHANGES TO THE IHS CLASSIFICATION OF PRIMARY HEADACHES OF PAEDIATRIC AGE: STUDY ON 200 PATIENTS

L.N. Rossi, S. Vajani, F. Spreafico, L. Menegazzo, I. Cortinovis, E.M. Gabrielli

Paediatric Department and Institute of Biometry and Medical Statistics. University of Milan. Milan, Italy.

Introduction. The prevalence of primary headaches in children varies from 4.5% (at age 3-4 years) to 70% (at age 13-15 years). The International Headache Society Classification (IHSC) is commonly used to define the different forms of headache, but it was created essentially for adult patients. Several authors proposed changes to the IHSC to make it more adequate to the paediatric population. Changes concern mainly attack duration, pain localization and associated symptoms.

Aim. To propose changes to the IHSC concerning the definitions of primary headaches in paediatric age, especially of migraine without aura (MO) and of tension-type headache (TH).

Patients and methods. The patients are 200 children and adolescents with primary headaches, first seen for recurrent headaches at our Headache Clinic. For classification 12 variables have been considered. The changes proposed by us consist in: elimination of the duration criterion for all headache definitions; acceptance of bi-frontal localization for MO definition; acceptance of photophobia or phonophobia (not necessarily both) as MO criterion; addition of number of precipitating factors as criterion (at least 3 for MO and <3 for TH); definition of pain intensity (through a score given by the child and description of his/her behaviour during attacks). Patients have been classified according to IHSC and to different combinations of criteria proposed by us. Then, we chose the combination of our criteria which minimizes the possibility that the same patient is included in a different group (MO or TH) when these criteria are used instead of the IHSC ones.

Results and conclusions. Are preliminary and refer to 103 patients. Our changes in criteria, in comparison to what obtained with IHSC, led to a decrease in the number of non classifiable patients (8.8%) and in an increase in the number of patients with 'definite diagnosis' instead of 'probable diagnosis'. The highest difference is related to definite MO (48.6% of the patients according to our criteria vs. 12.6% according to IHSC). We also found that more children with MO report at least 3 precipitating factors than children with TH (56% vs. 27%) and that children's behaviour is more adequate than pain score to define pain intensity; this last characteristic is especially valid for the youngest patients.

OL 6

PRONOSTIC DE LA VENTRICULOMEGALIE MODÉRÉE ISOLÉEM.L. Moutard^a, S. Sacco^a, F. Kieffer^b, C. Adamsbaum^a, T. Billette de Villemeur^c^a Hôpital Saint-Vincent de Paul. ^b Institut de Puériculture de Paris.^c Hôpital Armand Trousseau. Paris, France.

Introduction. La ventriculomégalie modérée (VMM) se définit comme un élargissement, mesuré au niveau des carrefours des trois cornes ventriculaires et compris entre 10 et 15 mm. Les VMM représentent 15 à 22 % des VM diagnostiquées en prénatal. Le pronostic de ces VMM reste discuté, plutôt favorable lorsqu'elles sont isolées, stables, voire régressives, ou unilatérales, mais l'évaluation des enfants n'est pas identique en terme de suivi, de tests utilisés, de méthodes (études rétrospectives). Or la relative fréquence des VMM (prévalence 1,48/1.000 dans une population à bas risque), le dépistage habituel et aisé en prénatal font qu'il y a une demande d'information des couples sur le pronostic de l'anomalie. Pour tenter de mieux apprécier le devenir des enfants, un suivi prospectif codifié a été mis en place dans la plupart des centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN). Nous rapportons les résultats de l'étude prospective de l'un de ces centres.

Patients et méthodes. De 1998 à 2002 un suivi prospectif a été systématiquement proposé à tous les enfants nés après DPN de VMM isolée. Le suivi clinique a comporté un examen annuel, une évaluation neuropsychologique (ENP) tous les deux ans (1 an, 3 ans, 5 ans) en utilisant les tests adaptés à l'âge (Brunet Lézine révisé premier et deuxième âge, KABC, WPPSI-R); les examens complémentaires ont été limités à une échographie post-natale immédiate, une IRM au cours de la première année, un caryotype. 31 enfants ont fait l'objet d'un DPN de VMM isolée; 6 enfants ont été rapidement perdus de vue et le suivi a été refusé par un couple.

Résultats. 24 enfants ont donc représenté la population de départ; il y avait une nette prédominance des garçons (19 soit 79%) par rapport aux filles (5 soit 21%). En postnatal, la VM était bilatérale et symétrique 10 fois (42%), unilatérale gauche 8 fois (33%) ou droite (3 cas, 12,5%) et chez 3 enfants (12,5%, deux filles et un garçon) le VM avait disparu. Une ENP a été réalisée chez 21 enfants à 11,5 mois (4-17 mois) puis à 3 ans (35-39 mois) chez 8 enfants; deux enfants ont eu leur première évaluation à 3 ans et un à 5 ans. Le faible effectif à 5 ans (deux enfants testés seulement, dont une première fois) ont fait que les résultats n'ont pas été pris en compte. A 1 an le développement psychomoteur était dans la norme avec un QD médian de 92 (74-109); les enfants dont la VM avait régressé en postnatal avaient un QD supérieur de 7,5 points mais cette différence n'est pas significative. Il n'y a pas de différence non plus entre filles et garçons et selon le niveau socioculturel. Quatre garçons avaient un QD à 80 (74, 74, 78, 80). Pour un de ces enfants, le suivi a confirmé le retard psychomoteur (QD 45 versus 80) centré par des troubles de la communication et de la socialisation. Cet enfant a évolué vers un trouble envahissant du développement et a fait l'objet d'une prise en charge spécialisée. A l'IRM faite à 9 mois, il persistait une VM symétrique, associée à des kystes arachnoïdiens temporaux et un kyste rétro-cérébelleux qui n'existaient pas à l'imagerie prénatale. A trois ans, 10 enfants ont été testés dont 2 enfants pour la première fois (QD 100 et 123). Les 8 enfants restants (6 garçons, 2 filles) ont eu deux évaluations permettant d'apprécier leur évolution. Le QD médian était de 108,5 (86-132), et le KABC de 108 (96-129); tous les enfants avaient un QD supérieur à 80, et parmi eux un des enfants évalué à un an en dessous de cette valeur (QD 119 versus 78). Le gain moyen est de 8,5 points pour les VM unilatérales et de 11 points pour les symétriques et dans le KABC les performances sont significativement meilleures en cas de VM unilatérales.

Conclusions. Les VMM sont plus fréquentes chez les garçons et sont plus souvent symétriques ou unilatérales gauches. Le pronostic à trois ans est bon chez 96% des enfants et les résultats sont d'autant plus favorables que la VMM est unilatérale. Toutefois le recul est insuffisant pour conclure au pronostic favorable des VMM: l'évaluation des

fonctions cérébrales supérieures ne sera faite que vers 6 ans, ainsi que le dépistage d'éventuelles difficultés scolaires.

OL 7

GROWTH FAILURE IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY: EVALUATION OF THE MAIN RISK FACTORS

P. Allori, A. Pasquinelli, A. Melani, M. Papini

Institute of Child Neurology and Psychiatry. Department of Neurological and Psychiatric Sciences. University of Florence. Florence, Italy.

Patients and methods. We examined 53 subjects affected by cerebral palsy (CP) (30 males, 23 females; mean age 11 years 5 months): 24 subjects (group A) presented growth failure (GF), 29 subjects (group B) did not. We evaluated: gestational age, CP form, disability level (according to GMFCS), mental retardation, dysphagia, epilepsy, endocrine impairment, pediatric illnesses, laboratory investigations, associated drugs. Main risk factors for GF: disability level, dysphagia, probably CP form. **Results.** Disability level: with GF: level V 11/11 subjects, level IV 8/18 subjects (44%), level III: 5/17 subjects (29%); without GF: level II: 7/7 subjects. These results demonstrate the correlation between disability level and GF frequency. Dysphagia: group A: 18/24 subjects; group B: 2/29 subjects. In spite of the data, the role of dysphagia is not simple to evaluate because it is subordinated to the localization and the severity of the injury. In fact group B: 2 subjects had dysphagia, group A: level V: 1 subject had not dysphagia, in 2 subjects a nasogastric tube allowed recovery of weight but not of length, level IV/III: 5/13 subjects had not dysphagia. Moreover, all these 5 subjects were affected by dyskinetic CP, that is present in 13/24 subjects (54%) group A, 10/29 subjects (34%) group B. Correlation between CP form and GF? We propose a specific assessment protocol for GF in CP.

OL 8

NIEMANN-PICK TYPE C IN SPAINM. Pineda^a, C. Iturriaga^a, M.T. Vanier^b, M.J. Coll^c^a Servei de Neurologia. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona, Spain.^b INSERM Unit 189. Lyon-Sud Medical School. Oullins, France.^c Institut de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic. Barcelona, Spain.

Aim. To describe exhaustively the clinical evolution of the disease in terms of age of onset of the main clinical symptoms and to identify possible factors implicated in the diagnosis and severity of the disease.

Patients and methods. In the last years, biochemical and molecular studies have confirmed the diagnosis of Niemann-Pick type C in Spain in 45 patients. A clinical database was created to collect information: age of onset of the main clinical symptoms and signs, age at diagnosis and the results of diagnostic tests. A severity scale for the disease was also developed with four main functional areas. Molecular studies showed that all patients belonged to NPC1 gene.

Results. Complete clinical data were obtained from 30 patients (17 females and 13 males). Clinical forms were: 3 perinatal, 7 severe infantile, 6 late infantile, 11 juvenile and 3 adult cases. Biochemical phenotypes: 26/30 classic and 4/30 variant. Visceral signs: splenomegaly was present in 28/30 patients (93.3%) with a wide range at detection in all clinical forms. Hepatomegaly was found to be less constant and related to the clinical form. Neurological disease: the first clinical symptom was clumsiness followed in 2-4 years by cerebellar signs. Ophthalmoplegia appeared 2-4 years later and became complete 1-2 years after onset. Dysarthria appeared by the time of complete ophthalmoplegia and dysphagia appeared 2-4 years later. Diagnosis was made before the onset of neurological signs in severe infantile patients, at the time of onset of cerebellar signs in late infantile cases and complete ophthalmoplegia in late onset forms. The results of the disability scale were not statistically significant because of the small size of the sample but very useful to evaluate the different juvenile types.

Conclusions. In our series, splenomegaly is almost always present (95.8%) even in late onset forms in the first years of life. It has often been underestimated in the latter cases prior to detection of ophthalmoplegia underdetected. Clumsiness in children with otherwise normal motor development precedes the onset of ataxia by 2-4 years. Based on our cohort of patients, we propose this disability scale that we believe could be of particular use in monitoring evolution, establishing possible phenotypic correlations and evaluating future therapies. Substrate reduction inhibitor: In the last months we have applied substrate reduction therapy (SRT) with GOT 918, an inhibitor of glycosphingolipid biosynthesis in 6 patients (2 severe infantile, 3 late infantile and 1 juvenile). A protocol was applied (with neurological examination, cognitive function or developmental scale, disability scale, PET, abdominal ultrasound, neurophysiological and laboratory examinations) to study evolution and preliminary results of therapy.

OL 9

LEUCOENCÉPHALOPATHIE AVEC PERTE DE SUBSTANCE BLANCHE (VWM/CACH): RAPPORT D'UN CAS

V. San Antonio-Arce^a, M.S. van der Knaap^b,
D. Martín F-Mayoralas^a, N. Muñoz-Jareño^a,
C. Fresneda-Machado^c, J. Campos-Castelló^a

^a Département de Neurologie Pédiatrique. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, Espagne. ^b Département de Neurologie Pédiatrique. Free University Medical Center. Amsterdam, Pays-Bas. ^c Service de Pédiatrie. Hospital Virgen de Altagracia. Manzanares, Ciudad Real, Espagne.

Introduction. La leucoencéphalopathie avec perte de substance blanche –vanishing white matter (VWM)/childhood ataxia with central hypomyelination (CACH)– est une maladie à transmission autosomique récessive, individualisée par van der Knaap et al en 1997 sur des critères clinico-radiologiques. Plus tard, les anomalies génétiques responsables ont été identifiées: des mutations dans les gènes codant pour les 5 sous unités du facteur d'initiation de la transcription eIF2B. Depuis lors, le spectre clinique s'est révélé beaucoup plus large que celui imaginé initialement. Nous rapportons un cas de la forme classique.

Observation. Il s'agit d'une fille âgée de 6 ans qui présente depuis deux ans une instabilité de la marche, récemment aggravée après un traumatisme crânien bénin. L'examen met en évidence une ataxie cérébelleuse et une spasticité généralisée. L'IRM montre une atteinte diffuse et symétrique de la substance blanche cérébrale avec la présence de zones cavitaires dont le signal ressemble à celui du LCR sur toutes les séquences. La spectroscopie protonique montre une diminution des métabolites normaux et la présence de lactate et de glucose. L'étude génétique décèle une mutation dans le gène codant pour eIF2B.

Discussion. Devant une imagerie suggestive, il faut penser à VWM/CACH, dont le diagnostic par biologie moléculaire permet un conseil génétique adapté.

OL 10

ATTEINTES NEUROLOGIQUES D'ORIGINE GÉNÉTIQUE APRES ASSISTANCE MÉDICALE A LA PROCREATION

J.M. Pedespan, M. Husson, C. Espil, C. Gitiaux, D. Lacombe
Département de Pédiatrie. CHU Bordeaux, France.

Introduction. Nous rapportons les observations de 5 enfants atteints d'encéphalopathies d'origine génétique survenant après technique de fécondation in vitro (1) ou ICSI (injection sperme intra-cytoplasmique) (4). **Casistique.** 5 enfants atteints de troubles sévères du développement psychomoteur ont été examinés en 2004 au cours de la première année. On relève la survenue de manifestations épileptiques chez 3 d'entre eux. 3 cas ont été identifiés: un syndrome d'Angelman chez des jumelles et un cas de syndrome de Lesch-Nyhan après fécondation ICSI. 2 cas n'ont pas d'étiologie précise.

Discussion. Les techniques de fécondation in vitro ont modifié la prise en charge des couples stériles. Les risques malformatifs liés à cette méthode ne paraissent pas significativement augmentés. En revanche, il semble exister un taux sensiblement plus élevé d'anomalies chromosomiques *de novo*. Depuis 2002, plusieurs auteurs ont relevé une augmentation de l'incidence des maladies de l'empreinte parentale après FIV ou ICSI. 2 syndromes d'Angelman sont rapportés par Cox et al. Le débat concernant l'innocuité de ces méthodes doit se poursuivre et l'information concernant leur risque génétique doit être apportée aux couples concernés par l'hypofertilité masculine.

OL 11

STEREOTYPIES IN RETT SYNDROME. ANALYSIS OF 65 PORTUGUESE PATIENTS

T. Temudo^a, M.J. Santos^b, K. Dias^a, A. Moreira^a, J.P. Vieira^a,
C. Barbot^a, G. Oliveira^c, E. Calado^a, A. Levy^a, I. Carrilho^a,
M.J. Fonseca^a, A. Dias^a, N. Lobo-Antunes^a, P. Cabral^a,
J. Monteiro^a, R. Gomes^a, C. Barbosa^a, J. Siquieros^d, P. Maciel^e

^a Pediatric Neurologist. ^b BSc. UniGENE. IBMC. Porto.

^c Pediatrician of Development. ^d MD PhD. UniGENE. IBMC. Porto.

^e PhD. ICVS-ECS. Universidade Minho, Portugal.

Introduction. Rett syndrome (RS) was discovered by Andreas Rett, when he noticed that two girls who were waiting for his consultation presented the same movement disorder: hand stereotypies. Hand stereotypies are the hallmark of RS and they emerge when purposeful hand use is lost. Behind hand stereotypies are there also other type of stereotypies involving other parts of the body (personal observations): head rolling, eye rolling, trunk rocking, intermittent leg elevation and tapping of the floor, toe walking, and swaying movements of all the body with shifting weight from one leg to the other, feet wringing. Stereotypies can also be very complex in the beginning of the disease, some girls exhibiting like a 'stereotyped dance' (personal observation). **Patients and methods.** We analyzed stereotypies in 65 patients who fulfil the revised diagnostic criteria of RS. All the patients were videotaped and stereotypies were classified based on the video and the information registered on the database. The age at observation ranged between 1.5 year and 32 years and 61% were classified as classical forms. In 64/65 DNA study was performed and 60% had *MECP2* mutation (32 classical, 3 congenital and 4 preserved speech forms).

Results. All the patients have hand stereotypies: 80% hand washing and the remaining other type of stereotypies. The rate of *MECP2* mutations was the same in both groups. Some stereotypies behind hand washing seem to be quite specific of this syndrome: hair pulling with one hand (7/7 with *MECP2* mutations), body balance with shifting of body weight (3/3 with *MECP2* mutations), intermittent leg elevation and tapping of the floor (3/3 with *MECP2* mutations) and intermittent toe walking (4/4 with *MECP2* mutations). One girl with *MECP2* mutation has symmetrical feet stereotypies.

Conclusion. We conclude behind hand washing other type of manual stereotypies or stereotypies involving other body parts may appear in RS and that some of them seem to be specific of this condition.

OL 12

MALADIE D'ALEXANDER ET TUMEUR CÉRÉBRALE: 2 MALADIES ASTROCYTAIRES CHEZ LE MEME MALADE

C. Mignot^{a,b}, I. Desguerre^d, L. Burglen^c, O. Boespflug-Tanguy^c,
D. Pham-Dinh^a, D. Rodríguez^{a,b}

^a Inserm U 546. Pitié-Salpêtrière. Paris. ^b Service de Neuropédiatrie. ^c Unité de Génétique. Hôpital Trousseau. Paris. ^d Service de Neuropédiatrie. Hôpital Necker. Paris. ^e Inserm UMR 384. Faculté de Médecine. Clermont-Ferrand, France.

Introduction. La maladie d'Alexander est liée à des mutations de la GFAP, filament intermédiaire majoritaire de l'astrocyte mature. Il s'agit

de la première maladie primitive de l'astrocyte, non tumorale, décrite chez l'homme.

Casistique. Nous rapportons l'observation d'une fille atteinte de maladie d'Alexander, chez qui la neuroimagerie a découvert une tumeur du chiasma asymptomatique. Il s'agit de la première enfant de parents non consanguins, née à terme avec un PC normal. A 14 mois, elle est examinée pour un retard psychomoteur avec hypotonie et PC à +3 DS. Le scanner et l'IRM sont typiques d'une maladie d'Alexander infantile, il existe également une augmentation de volume du chiasma optique, hétérogène et prenant le contraste. L'examen ophtalmologique et les PEV sont normaux, il n'existe aucun signe en faveur d'une neurofibromatose de type 1 associée. Une mutation de la GFAP, classique dans la maladie d'Alexander, a été identifiée (R79C).

Conclusion. Cette observation est à rapprocher d'une observation décrite en 1993, associant un astrocytome pilocytique chiasmatique et une maladie d'Alexander à l'autopsie. D'autres observations de la littérature suggèrent également un lien entre ces deux pathologies primitivement astrocytaires.

OL 13

THE UTILITY OF MREXAMINATION BY SINGLE SHOT SE METHOD FOR THE CHILDREN AFFECTED WITH NEUROLOGICAL DISEASES

S. Hanaoka

Independent Administrative Institution National Center for Persons with Severe Intellectual Disabilities. Nozominosono, Japan.

Introduction. MRI is an useful and noninvasive examination for the children affected with neurological diseases. But, it sometimes accompany a risk to keep them immobile to have enough information, because they have sometimes autonomic dysfunction and poor response to sedative agents. As a way to solve this problem, we tried to use single shot SE method (SSSE), and had a good result.

Case reports. Case 1: 12-year-old boy of Hunter syndrome. Case 2: 15-year-old boy of Down syndrome. All of them had macroglossia, hypotonia and obstructive apnea in deep sleep. MRI examination was practiced by SSSE without sedation for case 1, and in a drowsy and mobile state for case 2, on the condition of TR/TE = 1.000/84, matrix 512 × 512. slice thickness 5 mm, using Symphony (Siemens) 1.5 T with 8 ch head coil. Each slice image was independently obtained within one second, with enough information to evaluate their neurological states.

Conclusion. SSSE is a convenient and useful method for the children affected with neurological diseases and difficult to keep immobile.

OL 14

ACIDURIE 3-MÉTHYLGLUTA CONIQUE TYPE IV ASSOCIÉE À SYNDROME DE LEIGH: À PROPOS DE DEUX CAS

N. Muñoz-Jareño^a, D. Martín F-Mayoralas^a, V. San Antonio-Arce^a, J. Campos-Castelló^a, C. Pérez-Cerdá^b, M. Ugarte^b

^a Département de Neurologie Pédiatrique. Hospital Clínico San Carlos.

^b CEDEM Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Espagne.

Introduction. L'acidurie 3-méthylglutaconique type IV est caractérisée par une excrétion urinaire augmentée d'acide 3-méthylglutaconique et 3-méthylglutarique, souvent associée à un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale. Nous rapportons deux cas associés à un syndrome de Leigh.

Observation. Il s'agit de deux enfants, un garçon et une fille, présentant dès la naissance un retard du développement et des épisodes répétés d'acidémie. Les études biochimiques répétées mettent en évidence une excrétion urinaire augmentée d'acide 3-méthylglutaconique et 3-méthylglutarique. L'IRM cérébrale montre une atteinte spécifique du syndrome de Leigh d'après les critères de Rahman et al

(1996). La biopsie musculaire écarte un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Discussion. Les déficits de la chaîne respiratoire mitochondriale sont la cause la plus fréquente du syndrome de Leigh, mais il existe des cas associés à d'autres maladies métaboliques. Cependant, l'association d'une acidurie 3-méthylglutaconique type IV et d'un syndrome de Leigh n'a jusqu'à présent pas été rapportée.

OL 15

VARIATIONS PHÉNOTYPIQUES DANS LE SYNDROME DE CACH/VWM

S. Passemard^a, A.S. Arbues^a, A. Gélot^b, M. Mayer^c, S. Nguyen^d, D. Amsellemⁱ, D. Chen^f, O. Brocard^g, J.C. Netter^h, D. Doummar^a, M.L. Moutard^c, T. Billette de Villemeur^a, G. Ponsot^c, O. Boesflug-Tanguy^c, D. Rodríguez^a

^a Service de Neuropédiatrie. ^b Service de Neuropathologie. Hôpital Trousseau.

^c Service de Neuropédiatrie. Hôpital Saint Vincent de Paul. Paris. ^d Service de Pédiatrie. CHU de Nantes. ^e Unité INSERM U384. Clermont Ferrand.

^f Clinique Sainte Odile. Strasbourg. ^g Service de Pédiatrie. Centre Hospitalier de Metz. ^h Service de Pédiatrie. CHIC de Tarbes. ⁱ Service de Pédiatrie. CHU de Besançon, France.

Le syndrome de CACH/VWM est une leucodystrophie progressive récemment décrite sur des critères cliniques et neuroradiologiques. La survenue d'épisodes de dégradation neurologique aiguë au décours de traumatismes crâniens ou d'infection bénins, et la présence de lésions cavitaires dans la substance blanche hémisphérique sont les éléments les plus caractéristiques de cette entité. Initialement décrite chez l'enfant, des formes adultes, avec insuffisance ovarienne, et des formes fatales ont été rapportées. Des mutations dans l'un des 5 gènes codant pour les 5 sous-unités d'eIF2B sont impliqués.

Nous avons repris les éléments cliniques, radiologiques et neurophysiologiques de 16 enfants atteints d'un syndrome de CACH/VWM avec une anomalie moléculaire identifiée. Certains enfants présentent des signes jusqu'à présent non décrits dans cette entité: une mégalencéphalie, une microcéphalie, une atteinte du système nerveux périphérique, une anomalie de l'électroencéphalogramme rétinien. Une enfant a un phénotype original et ne présente pas les critères diagnostiques jusqu'à présent admis, les lésions IRM prédominant au niveau du tronc cérébral.

Ce travail nous a permis d'élargir les phénotypes en rapport avec une mutation d'eIF2B. Dans les formes familiales, il existe une grande variabilité d'expression clinique et d'évolution, qui doivent inciter à la prudence lors de l'annonce pronostique et du conseil génétique

G. PRESENTATION ET DISCUSSION DES CAS-PROBLEMES SANS DIAGNOSTIC

1

CARDIOMYOPATHIE ET MYOPATHIE CONGÉNITALE AVEC ABSENCE DE FIBRES DE TYPE II

C.A. Haenggeli^a, P.Y. Jeannot^b, A. Loblins^c

^a Hôpital des Enfants. HUG. Genève. ^b Service de Pédiatrie.

CHUV. Lausanne. ^c Neuropathologie. HUG. Genève, Suisse.

Nous présentons un jeune homme de 10 ans avec cardiomyopathie hypertrophique et myopathie congénitale avec absence de fibres de type II. Il s'agit du deuxième enfant de parents cousins germains. Une sœur et un frère en bonne santé. Grossesse et accouchement normaux. Nouveau-né hypotone, avec difficultés à téter, sudation. Diagnostic de cardiomyopathie hypertrophique à 6 semaines. Retard moteur: assis à 10 mois, debout à 24 mois, marche à 26 mois. Premier bilan à 2 ans avec CPK et ENMG normaux. Biopsie avec prédominance de fibres de type

I et atrophie des fibres de type II. *Etat général.* Poids et taille à -2DS, lenteur, fatigabilité, retard scolaire. *Cœur.* Amélioration progressive, légère hypertrophie septale, bonne fonction du ventricule gauche. *Muscle.* Faciès myopathique, fermeture faible des yeux, bouche ouverte, hypotonie généralisée, muscles peu développés, faiblesse proximale plus que distale, pieds creux, réflexes ostéotendineux faibles, difficultés à monter et descendre les escaliers, à sautiller, à courir, à se relever, signe de Gowers. Amélioration progressive avec l'âge. Bilan métabolique normal. Biopsie à 10 ans: absence totale de fibres de type II.

Questions. Nouvelle entité ou séquelle de neuropathie ou myopathie?

2

UNUSUAL CLINICAL EVOLUTION IN A CMD1A PATIENT

P. Vigliano, P. Dassi, L. Jarre

S.C. Neuropsychiatria Infantile Ospedale Martini. Torino, Italy.

The presentation of the case of a child with CMD1A has the aim of expanding the knowledge of clinical and neuroradiological spectrum of the disease and of discussing the clinical features of the cerebral abnormality—progressive worsening of the leukoencephalopathy—that

our patient harbors. The patient's features are: a) Early onset hypotonia and weakness, within the first three months of life, and severe congenital ankle contractures; b) Hyperckemia (1.173 mU/mL); c) Complete primitive merosin-deficiency; d) *LAMA2* gene mutation; e) Normal cognitive development; f) Delayed motor milestones: standing and walking for few steps at 3.8 years of age; g) MRI at 5 months: white matter abnormalities in the posterior regions; no evidence of migration disorders. When 4.6 year old, she had an accidental fall with short loss of consciousness and a prolonged post-ictal confusional condition. Thereafter she lost head and trunk control and walking ability and she developed a right hemiplegia. She regained walking in few months with the aid of the physiotherapy. The results of the coagulation, inflammatory and immunological tests were normal; the electroencephalogram—three days after fall—showed posterior slow activity; the MRI control showed a worsening of the white matter abnormalities.

This case arises some questions: a) Just a moderate motor deficiency in spite of a primitive merosin deficit; b) Progressive worsening of leukoencephalopathy without gray matter involvement; c) Acute transient clinical deficit after the fall; d) Possible etiological link between these last two findings: we suggest that the increased water content in the white matter, could have played an etiological role in determining the loss of consciousness and the transient neurological signs.