

**Riunione Policentrica in  
Epilettologia  
Roma, 28-29 Gennaio 2016**

**Aula Magna del Rettorato  
Sapienza Università di Roma**

**PROGRAMMA SCIENTIFICO  
E  
LIBRO DEGLI ABSTRACT**



## **Comitato Scientifico ed Organizzatore**

*Giuseppe Capovilla*  
giuseppe.capovilla@aopoma.it

*Oriano Mecarelli*  
oriano.mecarelli@uniroma1.it

*Pasquale Striano*  
strianop@gmail.com

*Flavio Villani*  
fvillani@istituto-besta.it

## **Sede**

*Aula Magna del Rettorato  
Sapienza Università di Roma  
Piazzale Aldo Moro, 1*

## **Segreteria Organizzativa**



**PTS** CONGRESSI  
**SEGRETERIA LICE**  
*Via Nizza 45, 00198 Roma*  
*Tel. 06 85 35 55 90*  
*Fax 06 85 35 60 60*  
*www.ptsroma.it/poli2016*  
*Segreteria.Lice@ptsroma.it*



## Giovedì 28 gennaio

09:00 Registrazione

### AULA MAGNA

10:00 – 12:30

### Genetica delle Epilessie

Coordinatori: *A. Bianchi (Arezzo) – P. Striano (Genova)*

#### Aggiornamenti ricerche in corso

10:00 **Presentazione progetti finanziati dalla Fondazione LICE**

- **Lennox Gastaut** *F. Zara (Genova)*
- **EMA** *A. Coppola (Napoli)*

10:20 **Aggiornamento su Epilessie Temporali**

*C. Nobile (Padova), R. Michelucci (Bologna) e Gruppo di Studio LICE*

10:30 **Aggiornamento su Epilessie Frontali**

*F. Bisulli (Bologna) e Gruppo di Studio LICE*

10:40 **Aggiornamento su PME**

*L. Canafoglia, S. Franceschetti (Milano) e Gruppo di Studio LICE*

10:50 **Aggiornamento genetica “SUDEP”**

*M. Coll Vidal (Girona – ES)*

11:05 Discussione

#### Famiglie, gemelli e casi “atipici”

11:20 **Next Generation Sequencing in pazienti con encefalopatia epilettica, epilessia farmacoresistente a fenotipo atipico e forme miocloniche progressive: l'esperienza del Besta**

*B. Castellotti, J.C. DiFrancesco, E. Freri, F. Ragona, M. Santi, L. Canafoglia, S. Franceschetti, T. Granata, C. Gellera (Milano, Monza)*

11:30 **GRIN2A mutation in a family with autosomal dominant lateral temporal epilepsy**

*V. Vianello Dri, M. Fanciulli, E. Dazzo, C. Boniver, C. Nobile (Trento, Alghero, Padova)*

11:40 **Epilessia piridossino-dipendente: caso atipico di crisi intrattabili**

*M.S. Vari, F. Pinto, I. Gueli, G. Giudizioso, F. Madia, F. Zara, P. Striano (Genova)*

11:50 **Whole-Exome-Sequencing in epilessia: mutazione SZT2 in due sorelle con epilessia, ritardo cognitivo e anomalie del corpo calloso**

*M. Trivisano, A. Terracciano, L. De Palma, M.C. Digilio, B. Bernardi, M. Tartaglia, E.S. Bertini, F. Vigevano, N. Specchio (Roma)*

12:00 **Caso di mutazione in SCN1A esordito come spasmi infantili ed epilessia focale**

*G. Lunardi, A. Raffagnato, L. Pellizzari, C. Boniver, S. Sartori, A. Murgia, M. Vecchi (Padova)*

12:10 **Epilessia focale ad esordio infantile: il ruolo della mutazione del gene SCN2A**

*A. Raffagnato, L. Pellizzari, G. Lunardi, C. Boniver, S. Sartori, A. Murgia, M. Vecchi (Padova)*

12:20 **Variabilità fenotipica in una famiglia con variante del gene TSC2**

*A. Mingarelli, A. Peron, R.M. Alfano, F. La Briola, A. Vignoli, M.P. Canevini (Milano)*

## *Next Generation Sequencing in pazienti con encefalopatia epilettica, epilessia farmaco-resistente a fenotipo atipico e forme miocloniche progressive: l'esperienza del Besta*

B. Castellotti<sup>1</sup>, J.C. DiFrancesco<sup>1,2</sup>, E. Frerì<sup>1</sup>, F. Ragona<sup>1</sup>, M. Santi<sup>1,2</sup>, L. Canafoglia<sup>1</sup>, S. Franceschetti<sup>1</sup>, T. Granata<sup>1</sup>, C. Gellerà<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fondazione I.R.C.C.S. C. Besta, Milano

<sup>2</sup> Osp S. Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza

Sempre maggiori evidenze scientifiche dimostrano che la patogenesi delle epilessie ad esordio infantile è legata a mutazioni genetiche. L'applicazione della *Next Generation Sequencing* (NGS) nella diagnosi dell'epilessia ha permesso di scoprire nuovi geni-malattia, aumentando l'efficienza diagnostica. Tuttavia ad oggi la maggior parte dei casi rimane irrisolta.

Identificare le cause patogenetiche in una popolazione selezionata di pazienti con encefalopatia epilettica ed epilessia ad esordio infantile afferente all'IRCCS Fondazione Istituto "C. Besta" di Milano.

Abbiamo selezionato una casistica di pazienti (76 soggetti) con encefalopatia epilettica, epilessia farmaco-resistente a fenotipo atipico e forme miocloniche progressive, in cui l'analisi dei principali geni target coinvolti nella patologia è risultata negativa (2-8 geni mediamente screenati in precedenza per ogni caso). I casi reclutati sono stati analizzati impiegando inizialmente un approccio *TruSeq Custom Amplicon* (Illumina) che ci ha permesso di analizzare 57 geni tra quelli principalmente implicati nella patogenesi dell'epilessia. Tutte le mutazioni identificate con NGS sono state successivamente confermate mediante Sanger e, dove possibile, è stata completata la segregazione delle mutazioni nella famiglia del probando. Successivamente, per aumentare il numero di geni da analizzare e la copertura degli stessi, si è proceduto a disegnare un nuovo pannello contenente 93 geni mediante *Nextera Rapid Capture* ed attualmente sono in corso gli esperimenti preliminari.

Dei 76 pazienti reclutati, l'analisi è stata completata in 72 casi. Abbiamo identificato un totale di 114 varianti in 65 pazienti (90.3%): 8 mutazioni (di cui 4 non descritte in letteratura) sono risultate causative (7% dei casi), 42 varianti sicuramente non patogenetiche (37%) e 64 varianti il cui significato risulta dubbio (VUS - *Variant of Uncertain Significance* - 56%). Per molte di queste (identificate mediante *Nextera*) sono attualmente in corso le analisi di segregazione e gli studi *in silico*. In 7 pazienti non abbiamo identificato alcuna mutazione (9.7%).

Questi risultati, anche se ottenuti in una ridotta casistica di pazienti con fenotipo eterogeneo, sono in linea con i dati presenti in letteratura e confermano il valore aggiunto della tecnologia NGS nella diagnosi delle epilessie ad esordio infantile. È possibile ipotizzare nel futuro prossimo l'impiego di queste avanzate tecnologie di indagine genetica nella diagnostica routinaria delle epilessie, anche per le forme "atipiche" in cui i geni target sono negativi. Questo potrà portare ad una migliore definizione dei meccanismi patogenetici dell'epilessia ed un conseguente migliore trattamento terapeutico.



## *GRIN2A mutation in a family with autosomal dominant lateral temporal epilepsy*

V. Vianello Dri<sup>1</sup>, M. Fanciulli<sup>2</sup>, E. Dazzo<sup>3</sup>, C. Boniver<sup>4</sup>, C. Nobile<sup>3,5</sup>

<sup>1</sup>APSS Trento, Mental Health Department, Child and Adolescent Neuropsychiatry 1, Trento

<sup>2</sup>Porto Conte Ricerche, Alghero

<sup>3</sup>CNR- Neuroscience Institute, Section of Padua, Padova

<sup>4</sup>Clinical Neurophysiology, Department of Pediatrics, University of Padua, Padova

<sup>5</sup>Department of Biomedical Sciences, University of Padua, Padova

Autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE) is a focal epilepsy syndrome of genetic origin characterized by auditory or aphasic auras. Mutations in LGI1 and RELN are found in about 50% of ADLTE families. We examined 13 Italian ADLTE families without mutations in LGI1 and RELN by genome-wide linkage analysis and whole exome sequencing and identified a heterozygous mutation in GRIN2A in one family.

The intra-familial clinical phenotype is homogeneous. All 3 affected individuals have focal seizures with auditory (voices, music, or sudden hearing loss) features, a history of few tonic-clonic seizures in childhood, unremarkable MRI/CT, and good outcome. The neurological and cognitive phenotype of all the affected family members is normal. The proband's interictal sleep and wakefulness EEG reveals theta rhythmic discharges with superimposed sharp-waves over the left fronto-temporal region.

The GRIN2A mutation, c.2723C>T (p.Ser908Phe), found in our ADLTE family, is present in all available affected individuals, is absent in publicvariant databases and in 150 Italian healthy controls, and is predicted to be deleterious by various prediction tools.

Analysis of candidate variants lying in 34 linkage peaks mapped in this family supported the GRIN2A nucleotide defect as the most likely causal mutation.

GRIN2A mutations have been implicated in Landau-Kleffner syndrome, epileptic encephalopathy with continuous spike and wave during sleep, and benign epilepsy with centrotemporal spikes.

Our finding extends the spectrum of epileptic disorders associated with GRIN2A molecular defects and suggests that GRIN2A exons should be screened for mutations in ADLTE families without mutations in LGI1 and RELN.

## *Epilessia piridossino-dipendente: caso atipico di crisi intrattabili*

*M.S. Vari<sup>1</sup>, F. Pinto<sup>1</sup>, I. Gueli<sup>1</sup>, G. Giudizioso<sup>1</sup>, F. Madia<sup>1</sup>, F. Zara<sup>1</sup>, P. Striano<sup>1</sup>*

*<sup>1</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Università di Genova, Istituto G. Gaslini, Genova*

Descriviamo il caso di un bimbo di 15 mesi, secondogenito, di origine marocchina, nato da genitori consanguinei (cugini di I grado), gravidanza normodecorsa, parto eutocico, pn 3300 g Apgar 10. In terza giornata, comparsa di episodi convulsivi apparentemente generalizzati preceduti da nistagmo. Video-EEG con riscontro di anomalie fronto-temporali a prevalenza emisferica destra; registrati brevi episodi di 'tremori' ai 4 arti con corrispettivo EEG di grafoelementi aguzzi di ampio voltaggio seguiti da ritmi rapidi di basso voltaggio, diffusi.

Avviata terapia con fenobarbitale senza beneficio; si verificava un progressivo peggioramento della frequenza e durata degli episodi, parzialmente responsivi a diazepam rettale, e a semeiologia polimorfa: ipertono generalizzato, tremori, movimenti oculari nistagmiformi, apnee e cianosi; talora stato d'ipereccitabilità, pianto acuto e sintomi addominali; o ancora crisi focali motorie, miocloniche, a tipo spasmo con tendenza allo stato epilettico. Anche l'EEG mostrava vari pattern patologici, per la presenza di anomalie ora focali, ora plurifocali e talora burst-suppression. Numerosi i tentativi terapeutici, dapprima con diversi farmaci antiepilettici in mono o politerapia (PB, LEV, VPA, ACTH), in seguito con vitamina B6 che già a basso dosaggio (10 mg/kg/die) ha permesso un completo controllo delle crisi, con possibilità di sospendere completamente tutti i farmaci in corso. Tre giorni dopo l'EEG si normalizzava. Agli esami neurologici longitudinali si evidenziava una lieve immaturità dello sviluppo psicomotorio. Gli esami neuroradiologici (RM encefalo), lo screening metabolico, gli esami genetici (pannello 19 geni epilessia, compresi ALDH7A1 e PNPO, e CGH-array) sono negativi.

Conclusioni: Discutiamo le peculiarità del quadro clinico ed elettrico, le possibili ipotesi fisiopatologiche di una epilessia piridossino-dipendente nell'ambito di una eterogeneità genetica, nonché le significative implicazioni relative al counselling genetico.



## Whole-Exome-Sequencing in epilessia: mutazione SZT2 in due sorelle con epilessia, ritardo cognitivo e anomalie del corpo calloso

M. Trivisano<sup>1</sup>, A. Terracciano<sup>2</sup>, L. De Palma<sup>1</sup>, M.C. Digilio<sup>3</sup>, B. Bernardi<sup>4</sup>, M. Tartaglia<sup>5</sup>, E.S. Bertini<sup>2</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>

<sup>1</sup> U.O. Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>2</sup> U.O. Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>3</sup> U.O. Genetica Medica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>4</sup> U.O. Neuroradiologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

<sup>5</sup> U.O. Malattie Genetiche e Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Descriviamo due sorelle, figlie di genitori consanguinei, con epilessia focale e ritardo cognitivo, nelle quali abbiamo identificato una mutazione missense in omozigosi (c.7825T>G; p.Trp2609Gly) del gene Seizure-Threshold-2 (SZT2) (NM\_015284.3) tramite il Whole-Exome-Sequencing (WES).

Non familiarità per epilessia crisi febbrili. Nate a termine da taglio cesareo, nella sorella minore (II-2) viene riportata una lieve ipossia neonatale. Lo sviluppo psicomotorio viene riferito normale fino alla comparsa di epilessia, rispettivamente all'età di 5 (II-1) e 6 mesi (II-2). In entrambe le sorelle, l'epilessia è contraddistinta dalla ricorrenza di crisi focali caratterizzate dalla perdita di contatto, deviazione oculare, cianosi, automatismi orali, ipertono degli arti superiori talora seguiti da secondariamente generalizzazione. Il fenotipo clinico della sorella maggiore (II-1) appare più lieve, costituito da una epilessia ben controllata e lieve ritardo cognitivo. Al contrario, la sorella minore (II-2) presenta un fenotipo più grave con crisi a frequenza mensile, resistente a numerosi farmaci antiepilettici e ritardo cognitivo di grado moderato. Entrambe presentano macrocefalia, dismorfismi facciali (fronte alta e bombata, sinophris parziale, rime palpebrali dirette verso il basso e l'esterno, ptosi palpebrale bilaterale, ipertelorismo, alterazioni dei padiglioni auricolari). Gli EEG intercritici eseguiti nel corso degli anni hanno mostrato rare anomalie epilettiformi sulle regioni temporali bilaterale. La RMN encefalo ha evidenziato la presenza di un corpo calloso dismorfico, confermato anche dallo studio in DTI.

Ad oggi, sono state descritte soltanto 3 famiglie con mutazione del gene SZT2. In due famiglie è descritta una encefalopatia epilettica ad esordio precoce mentre nella terza famiglia è riportato soltanto ritardo cognitivo-comportamentale, senza epilessia, dismorfismi e macrocrazia Il fenotipo clinico è ancora da definire, ma da queste prime descrizioni iniziano ad emergere alcune caratteristiche, sia cliniche che neuroradiologiche peculiari, che assieme al tipo di ereditarietà di tipo autosomico recessivo, possono indirizzare i clinici verso l'identificazione di nuovi casi.

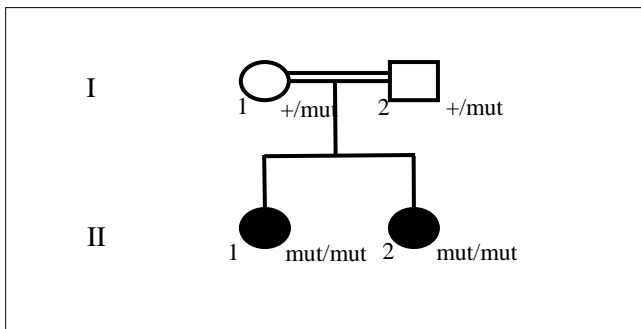


Figura 1. Pedigree della famiglia con mutazione del gene SZT2. Il segno + denota la sequenza di riferimento; "mut" indica la mutazione c.7825T>G; p.(Trp2609Gly) del gene SZT2

## *Caso di mutazione in SCN1A esordito come spasmi infantili ed epilessia focale*

*G. Lunardi, A. Raffagnato, L. Pellizzari, C. Boniver, S. Sartori, A. Murgia, M. Vecchi*

*Unità di Neurofisiologia, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino-Azienda ospedaliera di Padova*

A. Familiare positiva per patologie neurologiche (nipote della madre affetto da disturbo pervasivo dello sviluppo). A. Fisiologica: Nata a 38+2 s.g. da TC per presentazione podalica; gravidanza decorsa con diabete gestazionale trattato con insulina. IA 8-10-10. Due giri di cordone attorno al collo. PN 3040 g (50%ile), L 49 cm (3-10%ile), CC 33,5 cm (25-50%ile). Perinatalità riferita regolare. Ritardo nello sviluppo delle tappe psicomotorie, non regressione.

All'età di 3 mesi esordiva con spasmi in flessione a carico del capo e dei due cingoli con talvolta associati movimenti di protrusione della bocca; all'EEG si riscontrava ipsaritmia.

Veniva quindi intrapresa terapia dapprima con GVG, successivamente con ACTH e poi HC, solo transitoriamente o parzialmente efficaci. Veniva introdotto NZP con efficacia transitoria. Viene quindi avviata terapia con VPA e TPR con apparente completo controllo delle crisi. All'ultimo follow up (3 anni 2 mesi): movimenti critici a minima osservati solo in sonno (LTM) e caratterizzati da spasmi a livello del mento. Ritardo di sviluppo neuropsichico di grado medio.

Il neuroimaging è risultato negativo. Effettuati accertamenti genetici (cariotipo HR e array-CGH negativi; CDKL5 negativo) risultati negativi. Eseguito pannello per encefalopatie epilettiche del primo anno di vita in cui veniva riscontrata mutazione de novo in SCN1A.



*Epilessia focale ad esordio infantile: il ruolo della mutazione del gene SCN2A*

*A. Raffagnato, L. Pellizzari, G. Lunardi, C. Boniver, S. Sartori, A. Murgia, M. Vecchi*

*Unità di Neurofisiologia, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino-Azienda ospedaliera di Padova*

La mutazione del gene SCN2A, codificante la subunità  $\alpha 2$  del canale del Na voltaggio dipendente, è coinvolta nell'insorgenza di sindromi epilettiche a fenotipo elettroclinico differente.

Viene di seguito presentato il caso di una lattante con crisi convulsive ad esordio in apiressia all'età di 4 mesi. Le crisi tutte a semeiologia analoga sono caratterizzate da arresto dell'azione, modesta distonia AS dx associato a deviazione dello sguardo a sinistra, quindi ipertono diffuso, mioclonie oro-buccali associato a rosore del volto e cianosi periorale. Il pattern elettrico pone il sospetto di epilessia focale a esordio fronto temporale sinistro. La RMN cerebrale è risultata negativa. Lo sviluppo psicomotorio è nella norma, l'esame neurologico negativo. Nell'ipotesi di un'epilessia focale probabilmente sintomatica viene iniziata terapia con Carbamazepina con controllo completo delle crisi.

In corso di inquadramento eziologico dell'epilessia viene effettuata analisi NGS su pannello multigenico per encefalopatie epilettiche, con la quale è stata identificata una mutazione patogenica a carico del gene SCN2A.

## *Variabilità fenotipica in una famiglia con variante del gene TSC2*

A. Mingarelli\*, A. Peron\*, R.M. Alfano°, F. La Briola\*, A. Vignoli\*, M.P. Canevini\*

\* Centro Regionale per l'Epilessia - Neuropsichiatria Infantile, A.O. San Paolo, Milano

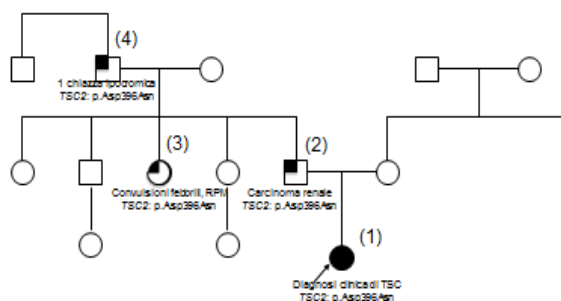
° U.O. Anatomia Patologica, A.O. San Paolo, Milano

La Sclerosi Tuberosa è una patologia genetica autosomica dominante, associata a mutazioni dei geni TSC1 o TSC2, caratterizzata da un interessamento multi sistemico. Il 70% dei casi è sporadico. Più rari sono i casi a ricorrenza familiare e le manifestazioni cliniche sono variabili anche nell'ambito della stessa famiglia; dal punto di vista neurologico includono epilessia, ritardo cognitivo e disturbi dello spettro autistico. Presentiamo una famiglia in cui è stata riscontrata una variante in eterozigosi del gene TSC2 non descritta in letteratura con espressività clinica variabile.

Paziente 1 (Probanda). F, 4 anni, diagnosi clinica di TSC. Riscontro prenatale di raddoppiamenti cardiaci e di ventricolomegalia. Nata a termine da TC. Non sofferenza perinatale. Conferma ecografica in epoca neonatale di raddoppiamenti cardiaci multipli, alla RMN encefalo riscontro di tubercoli corticali diffusi, noduli subependimali, strie radiali e un astrocitoma gigantomolecolare (SEGA) a livello del forame di Monro destro associato ad asimmetria ventricolare. Presenza di numerose macchie cutanee ipomelanotiche diffuse (>20), piccolo amartoma oculare sinistro, stabile ai controlli. Non lesioni renali. Esordio delle crisi a 17 mesi con stato di male convulsivo in iperpiressia. A 18 mesi comparsa di crisi focali posteriori destre a semeiologia clinica minima, per cui è stata intrapresa terapia con TPM. A 20 mesi comparsa di crisi pluriquotidiane a tipo di spasmi in serie con caduta del capo, trattate inizialmente con LEV, inefficace, e controllate con GVG + VPA. Attualmente presenta sporadiche crisi focali prolungate in iperpiressia (deviazione di sguardo, ammiccamento, ipotonia e areattività). Agli EEG presenza di attività lenta diffusa in sonno, con prevalenza posteriore destra, in assenza di chiare anomalie. All'ultimo controllo RMNriscontrato un incremento di dimensione del SEGA per cui è stata iniziata terapia con inibitore di m-TOR(Everolimus).

L'analisi genetica ha evidenziato la presenza di una variante in eterozigosi p.Asp396Asn nell'esone 11 del gene TSC2, non descritta in letteratura. I familiari sono stati sottoposti agli accertamenti genetici e diagnostici per sospetta TSC (RMN encefalo, EEG, ecoaddome, fundus oculi, valutazione cardiologica, dermatologica,

odontoiatrica, pneumologica). La variante è stata identificata nei seguenti parenti:



Paziente 2 . M, 39 anni, non caratteristiche cliniche di TSC ma anamnesi di carcinoma renale.

Paziente 3. F, 38 anni, 3 episodi di CF semplici, difficoltà degli apprendimenti scolastici, una lesione dentale tipo “enamel-pit”.

Paziente 4. M, 75 anni, un'unica chiazza ipocromica inguinale, una lesione dentale tipo “enamel-pit”; una

chiazza ipocromica oculare.

L'indagine genetica è stata completata mediante MLPA su entrambi i geni(negativa). Proponiamo quindi di testare TSC1 e 2 mediante NGS specifico per i due geni.

**AULA MAGNA**

**12:30 – 13:30**

**Genetica delle Epilessie:  
Cromosomopatie, Sindromi Dismorfiche  
e Malformazioni Corticali**

Coordinatori: *M. Elia (Troina) – D. Pruna (Cagliari)*

12:30

**Caratteristiche elettro-cliniche in sindrome da microduplicazione Xq28**

*E. Carapelle, G. d'Orsi, M.G. Pascarella, T. Martino, A. Lalla, M.T. Di Claudio, O. Palumbo, P. Palumbo, P. Veggiotti, C. Avolio, L.M. Specchio, M. Carella (Foggia, S. Giovanni Rotondo, Pavia)*

12:40

**Fenotipo della microdelezione 15q13.3: descrizione di due famiglie**

*C. Peruzzi, A. Papa, A. Zonta, M. Viri (Novara, Torino)*

12:50

**Duplicazione de novo 8q21.3 in un caso con epilessia generalizzata, lieve insufficienza mentale, ipostaturalità e tremore intenzionale**

*P. Banfi, P. Granata, A. Genoni, R. Casalone (Varese)*

13:00

**Mutazione de novo del gene PIK3R2 associata a polimicrogiria, displasia corticale focale e iperplasia del corpo calloso**

*G. Terrone, N. Voisin, A.A. Alfaiz, G. Cappuccio, G. Vitiello, N. Guex, A. D'Amico, A.J. Barkovich, N. Brunetti-Pierri, A. Reymond, E. Del Giudice (Napoli, Lausanne - CH, San Francisco - US)*

13:10

**Sindrome da microduplicazione 22q11.2 e POCS: un pattern EEG peculiare?**

*D. Pruna, M. Lai, S. Cossu, M. Scioni, F. Madeddu, L. Boccone (Cagliari)*

13:20

**Caso di epilessia generalizzata in paziente con Sdr di DiGeorge**

*L. Pellizzari, G. Lunardi, A. Raffagnato, C. Boniver, M. Vecchi (Padova)*

13:30 – 14:30

Pausa pranzo

## *Caratteristiche elettro-cliniche in sindrome da microduplicazione Xq28*

*E. Carapelle, G. d'Orsi, M.G. Pascarella, T. Martino, A. Lalla, M.T. Di Claudio, O. Palumbo\*, P. Palumbo\*, P. Veggiotti\*\*, C. Avolio, L.M. Specchio, M. Carella\**

*Centro Epilessia Universitario – S.C. di Neurologia Universitaria – Ospedali Riuniti di Foggia*

*\* Unità di Genetica Medica, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo (FG)*

*\*\* S.C. di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Istituto Neurologico C. Mondino, Pavia*

Paziente di sesso maschile, di anni 22, con disabilità intellettiva, assenza di linguaggio, dismorfismi facciali. Dall'età di 5 anni e mezzo, epilessia farmacoresistente con episodi critici multipli (spasmi in flessione del tronco; assenze atipiche; cadute del capo con clonie agli arti superiori ed inferiori), a cadenza quotidiana-pluriquotidiana. Nel corso degli anni, persistenza di episodi critici polimorfi, con scarsa risposta a diversi tentativi terapeutici (attualmente il paziente è in terapia continuativa con valproato di magnesio 1000 mg/die + lamotrigina 100 mg/die + rufinamide 1800 mg/die). Progressi EEG hanno mostrato anomalie parossistiche lente a 3-4 Hz frammentate a rari elementi puntuti anteriori bilaterali, una RM encefalo (1999) ha documentato una "modesta dilatazione del sistema ventricolare con megacisterna magna, esiti di processi leucomalacici nella sostanza bianca periventricolare, assottigliamento del corpo calloso", precedenti controlli genetici (cariotipo, ricerca di X fragile) e metabolici (dosaggio amminoacidi e acidi organici urinari) sono risultati nella norma. Il paziente, seguito dal nostro centro dal 2011, dall'età di 19 anni, è stato sottoposto a ripetuti monitoraggi video-EEG prolungati con la documentazione, tra l'altro, di frequenti episodi critici riconducibili a spasmi epilettici (flessione degli arti superiori con caduta del capo, associati ad un corrispettivo EEGgrafico caratterizzato da attività lenta diffusa con sovrainposta attività rapida). Per ulteriore definizione del quadro neurologico/epilettologico, il paziente e i genitori sono stati sottoposti a caratterizzazione genomica attraverso Array-CGH, che ha documentato duplicazione di circa 2.1 Mb sul cromosoma X nella regione Xq28 (MECP2 duplication syndrome), presente anche nel genoma della madre.

I punti che si portano in discussione riguardano: - le caratteristiche elettro-cliniche della sindrome da microduplicazione Xq28; - il ruolo dell'Array-CGH nella diagnosi sindromica di pazienti in età adulta; - la terapia farmacologica nella gestione del quadro epilettologico.

## *Fenotipo della microdelezione 15q13.3: descrizione di due famiglie*

C. Peruzzi\*, A. Papa\*, A. Zonta<sup>^</sup>, M. Viri\*

\* S.C. NPI, Novara

<sup>^</sup> SCDU Genetica AO Città della Salute, Torino

La sindrome da microdelezione 15q13.3 è caratterizzata da una delezione di geni contigui di circa 2 Mb descritta in pazienti con disabilità intellettiva (0,3%) ed epilessia (1-2%) e in seguito riportata anche in casistiche di disturbi dello spettro autistico (0,2%), schizofrenia (0,2%), altri disturbi psichiatrici [Sharp AJ et al., Nat Genet 2008]. Frequente è il coinvolgimento del gene CHRNA7, codificante per un canale cationico che media la trasmissione neuronale.

Presentiamo due famiglie costituite da due figli. Nella prima famiglia (delezione di 2 Mb) entrambi i figli presentano un pattern EEG con anomalie parossistiche diffuse (prevalenti sulle aree frontali) ma solo uno ha manifestato crisi. Il primo ha un Q.I. borderline, il secondo I.D. e un'alterazione del metabolismo dell'isoleucina. Nella seconda famiglia (delezione di 500 kb) entrambi i figli presentano I.D.; il primo presenta un pattern EEG analogo ai probandi della prima famiglia, ma in assenza di crisi. Il secondo fratello ha presentato una Sindrome di West. Pur con la cautela necessaria ad attribuire un ruolo patogenetico certo, sicuramente alcune CNV potrebbero agire da fattori di rischio predisponenti nell'epilessia.

## *Duplicazione de novo 8q21.3 in un caso con epilessia generalizzata, lieve insufficienza mentale, ipostaturalità e tremore intenzionale*

*P. Banfi, P. Granata\*, A. Genoni\*, R. Casalone\**

*U.O. Neurologia,*

*\* Citogenetica e Genetica Medica, Dip. Materno Infantile,  
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi- Varese*

Riportiamo il caso di un giovane nato nel Luglio 1987; la madre affetta da epilessia parziale in sclerosi mesiale temporale sinistra. Periodo neonatale normodecorso; ritardo del linguaggio (prime parole a 24 mesi); difficoltà di apprendimento e di socializzazione dalle scuole elementari. Lo sviluppo staturò-ponderale e' sempre stato sotto il 3° percentile; è stato riscontrato un deficit parziale di GH.

Ha presentato convulsioni febbrili con temperatura superiore a 39°C a 12 e 13 mesi e a 2 anni d'età' rispettivamente; dall'età di 18 mesi e' stato trattato con acido valproico, in seguito ridotto ma mai sospeso.

All'età di 16 anni ha presentato due episodi critici in veglia con manifestazioni generalizzate tonico-cloniche e confusione post-critica; da quell'epoca introdotta lamotrigina, tuttora assunta alla posologia di 125 mg 2 volte al dì, con buon controllo delle crisi.

Valutazione cognitiva (WISC-R): insufficienza mentale di grado lieve con profilo disarmonico a sfavore delle prove verbali (punteggio totale 72; verbale 58, performance 93).

Obiettivamente : tremore prevalentemente intenzionale

EEG: durante le fasi di addormentamento anomalie epilettiformi costituite da figure isolate o brevi parossismi di punta e punta-onda lenta di morfologia piuttosto irregolare a proiezione diffusa con le componenti di punta con miglior definizione in sede posteriore

RM encefalo: asimmetria del sistema ventricolare a livello del corno occipitale e della porzione posteriore della cella media per prevalenza destra; sella parzialmente vuota con ghiandola ipofisaria appiattita sul fondo del cavo sellare.

Fundus oculi: depigmentazione retinica; PEV e ERG nella norma.

In sintesi quadro clinico caratterizzato da epilessia generalizzata, lieve insufficienza mentale, ipostaturalità e tremore prevalentemente intenzionale.

Il cariotipo standard è risultato nella norma. L'array CGH ha individuato una duplicazione de novo di 1.3 Mb alla banda 8p21.3 (21,707,527-23,022,548). La CNV contiene 25 geni OMIM interamente duplicati, tra cui geni coinvolti nella regolazione di funzione e sviluppo cerebrale e in disordini neuropsichiatrici.



## *Mutazione de novo del gene PIK3R2 associata a polimicrogiria, displasia corticale focale e iperplasia del corpo calloso*

G. Terrone<sup>1</sup>, N. Voisin<sup>2</sup>, A.A. Alfaiz<sup>2</sup>, G. Cappuccio<sup>1</sup>, G. Vitiello<sup>1</sup>, N. Guex<sup>2</sup>, A. D'Amico<sup>3</sup>, A.J. Barkovich<sup>4</sup>, N. Brunetti-Pierrì<sup>1</sup>, A. Reymond<sup>2</sup>, E. Del Giudice<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dip. di Medicina Traslazionale, Sez. di Pediatria, Univ. Federico II, Napoli

<sup>2</sup>Center for Integrative Genomics, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

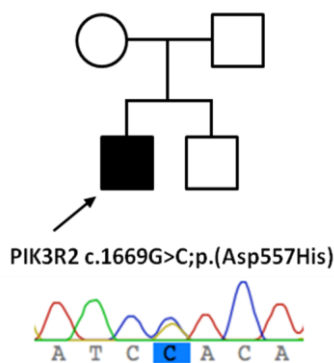
<sup>3</sup>Dip. di Diagnostica per Immagini, Unità di Neuroradiologia, Univ. Federico II, Napoli

<sup>4</sup>Dep. of Radiology and Biomedical Imaging, UCSF, San Francisco, California, USA

Le Megalencephaly-related syndromes (MEG) sono un gruppo di disordini caratterizzato da megalencefalia, malformazioni corticali e altre anomalie somatiche, associate a mutazioni attivanti del pathway PI3K-AKT-mTOR. A questo spettro appartiene la sindrome megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH), associata a mutazioni del gene PIK3R2.

Il paziente, da noi descritto, alla nascita presentava macrocefalia (circonferenza cranica 37 cm, >98° ct), e all'età di 8 mesi si evidenziava una ridotta mobilità dell'arto superiore sinistro e un ritardo globale dello sviluppo psicomotorio. A 2 anni si confermava il quadro di emisindrome piramidale sinistra.

Dall'età di 4 anni il paziente sviluppava crisi focali a semeiologia complessa (arresto dell'attività in corso, fissità dello sguardo, versione del capo e degli occhi). L'elettroencefalogramma intercritico rilevava anomalie a tipo punta-onda e polipunta-onda in sede temporo-occipitale destra, accentuate in sonno. Le crisi sono state controllate da una polifarmacoterapia (valproato, topiramato, clobazam). La risonanza magnetica encefalo evidenziava una polimicrogiria insulo-fronto-parietale (tipo "infecting") dell'emisfero destro, con mancata opercolarizzazione silviana associata ad iperintensità e "blurring" della sostanza bianca del lobo temporale destro per displasia corticale. Si apprezzava inoltre polimicrogiria a carico delle regioni silviana, frontale e parietale dell'emisfero sinistro. Evidente inoltre un'ipoplasia della via piramidale destra e della metà destra del tronco encefalico ed iperplasia del corpo calloso.



Lo screening per malattie metaboliche, il cariotipo ad alta risoluzione, l'analisi molecolare dei geni TUBB2B e TUBB3, TUB1A, GRP56 e l'array-CGH sono risultati tutti negativi/nella norma.

E' stato, infine, praticato il sequenziamento dell'esoma che ha evidenziato una mutazione de novo del gene

PIK3R2:c.1669G>C; p.D557H.

Il caso descritto presenta un quadro malformativo cerebrale complesso che arricchisce lo spettro fenotipico della sindrome MPPH. Le malformazioni cerebrali complesse possono rappresentare una sfida in termini di definizione eziologica genetica; in tale ottica il sequenziamento dell'esoma può offrire un valido aiuto, permettendo una migliore definizione della correlazione genotipo-fenotipo.



## *Sindrome da microduplicazione 22q11.2 e POCS: un pattern EEG peculiare?*

*D. Pruna\*, M. Lai, S. Cossu\*, M. Scioni\*, F. Madeddu\*, L. Boccone\*\**

*\* Unità Epilettologia, Clinica di NPI*

*\*\* Unità di Genetica Clinica, Clinica Pediatrica II  
Ospedale Pediatrico Microcitemico, Cagliari*

Descrizione delle caratteristiche cliniche-EEG di un paziente affetto da Microduplicazione 22q11.2 ed Epilessia con POCS e confronto con i casi descritti in letteratura con l'obiettivo di identificare un pattern EEG tipico.

Esame obiettivo neurologico, Esami laboratoristici e strumentali (Esami ematochimici, EEG, RM encefalo, RX colonna), indagini molecolari

Ritardo cognitivo e del linguaggio, strabismo, criptorchidismo bilaterale, cifosi, telecaneto, epicanto. A 6 anni episodio critico in veglia caratterizzato da parziale perdita del contatto e revulsione dei globi oculari della durata tre minuti. L'EEG mostra in veglia anomalie tipo punte-punte onda lenta focali nelle regioni fronto-centro-parietali di sinistra che si presentano in sequenze ed in sonno evidenziano un pattern di POCS generalizzate (>85 % del sonno non REM)

Le anomalie elettroencefalografiche presentate dal nostro paziente sono analoghe a un caso riportato in letteratura di Microdup 22q11.2. Un EEG in veglia e in sonno dovrebbe essere effettuato ai pazienti affetti da tale Sindrome ed un array-CGH è indicato nei casi di POCS criptogenico

## *Caso di epilessia generalizzata in paziente con Sdr di DiGeorge*

*L. Pellizzari, G. Lunardi, A. Raffagnato, C. Boniver, M. Vecchi*

*Unità di Neurofisiologia, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino-Azienda ospedaliera di Padova*

Si riporta il caso clinico di un bambino che a 11 anni ha presentato crisi convulsive in prima istanza attribuite ad ipocalcemia dovuta ad ipoparatiroidismo. Per la presenza di dismorfismi facciali caratteristici e di disabilità intellettiva di grado moderato è stato posto il sospetto clinico di sindrome di DiGeorge, confermata dalla presenza di microdelezione #22q11.2. La risonanza cerebrale è risultata negativa. All'EEG, in sonnolenza e sonno, sporadiche anomalie epilettiformi bifrontali. Apparentemente controllato da terapia sostitutiva con calcio e calcitriolo, all'età di 13 anni ha presentato a scuola un episodio di perdita del contatto, ipertono e convulsioni.

Un'anamnesi approfondita ha rilevato mancanza di compliance terapeutica e una storia di episodi analoghi a frequenza plurimensile nei 2 anni precedenti. All'ECG QT lungo, risolto dopo correzione dell'ipocalcemia, mentre persistevano le anomalie epilettiformi all'EEG.

Dopo una deprivazione ipnica completa è stato eseguito video-EEG in veglia e sonno e sono state registrate al risveglio mioclonie epilettiche in serie seguite da una crisi epilettica generalizzata tonico-clonica. Si conclude per un quadro di epilessia generalizzata e si intraprende terapia con Levetiracetam con controllo completo delle crisi.



**AULA MAGNA**

**14:30 – 15:10 Utilità clinica dell'e-diary: un nuovo strumento di interazione medico/paziente**

*O. Mecarelli (Roma), R. Michelucci (Bologna)*

**15:30 – 17:46 Genetica delle Epilessie**

*Coordinatori: S. Franceschetti (Milano), A. Gambardella (Catanzaro)*

**15:30 Famiglia con polineuropatia, sordità, ritardo mentale ed epilessia**

*S. Gasparini, E. Ferlazzo, C. Sueri, D. Branca, M.A. Bellavia, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro)*

**15:47 Mutazione de novo in SCN8A: ampliamento dello spettro clinico della mutazione**

*I. Bagnasco, P. Dassi, E. Gennaro, F. Zara, P. Striano (Torino, Genova)*

**16:04 Nuova mutazione gene SCN8A: descrizione di una famiglia con epilessia a esordio precoce e sviluppo psicomotorio normale**

*A.Orsini, G. Anand, S. Jaypal, S. Jayawant (Oxford, Reading - UK)*

**16:21 Quadro elettroclinico inabituale in soggetto con fenotipo Rett-Like e mutazione del gene SCN8A**

*D. Zini, S. Russo, R. Mandarano, G. Rizzi, R. Masson, R. Opri, E. Fiorini (Verona, Milano)*

**16:38 Caso atipico di epilessia associata a mutazione del gene PCDH19**

*R. Solazzi, R. Guerrini, B. Berlese, M. Detoraki, L. Zoccante, E. Fontana (Verona, Firenze)*

**16:55 Mioclonie ad esordio tardivo quale manifestazione precoce della malattia di Kufs associata a mutazione del gene CLN6**

*G. Borzì, L. Mumoli, S. Cavalli, M. Sturniolo, F. Abate, A. Labate, A. Gambardella (Catanzaro)*

**17:12 Delezione del gene NRXN1, manifestazioni cliniche associate e ruolo patogenetico nella genesi degli eventi critici.**

**Caso clinico e revisione della letteratura**

*L.M. Basili, M. Fanella, A. Morano, M. Albini, S. Casciato, J. Fattouch, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma)*

**17:29 Delezione 1p13.3-1p13.2 in bambina con sindrome malformativa, ritardo ed epilessia: descrizione del fenotipo elettroclinico e risposta alla terapia**

*R. Dilena, M. Baccarin, L. Tadini, M.F. Bedeschi (Milano)*

## Famiglia con polineuropatia, sordità, ritardo mentale ed epilessia

S. Gasparini<sup>1,2</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, C. Sueri<sup>1</sup>, D. Branca<sup>1</sup>, M.A. Bellavia<sup>2</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro Regionale Epilessie, Azienda Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria

<sup>2</sup> Università Magna Graecia di Catanzaro

Descriviamo una famiglia con polineuropatia sensori-motoria demielinizzante, sordità e ritardo mentale, in cui uno degli affetti ha un'epilessia focale refrattaria. Scopo di questa presentazione è discutere il possibile iter diagnostico molecolare in questa famiglia.

Genitori (I:1; I:2) consanguinei (cugini di 1° grado). Probando (II:1): uomo, 41 anni. Nato a termine dopo gravidanza normodecorsa e parto eutocico. Lieve ritardo nello sviluppo psico-motorio. A 3 anni diagnosticata ipoacusia neurosensoriale bilaterale. A 13 anni posta diagnosi di polineuropatia sensori-motoria. Giunge alla nostra osservazione a 33 anni per crisi focali refrattarie insorte l'anno precedente. L'esame neurologico evidenzia tetraparesi flaccida con ipoestesia distale ai quattro arti. L'esame neuropsicologico evidenzia ritardo mentale moderato. L'EEG mostra frequenti anomalie epilettiformi focali temporo-occipitali sin. La RM encefalo è nella norma. L'EMG conferma una severa polineuropatia sensori-motoria primitivamente demielinizzante. Il fratello (II:2) di 37 anni, presenta un fenotipo simile al fratello (ritardo mentale, polineuropatia sensori-motoria, ipoacusia neuro-sensoriale bilaterale) in assenza di crisi epilettiche.

L'associazione polineuropatia, sordità e ritardo mentale non è comune. In letteratura sono riportate 3 famiglie a trasmissione autosomica recessiva (Cornell et al., 1984; Mancardi et al., 1992; Sabatelli et al., 1998), in assenza di epilessia. In nessuna di queste è stato individuato il gene responsabile. Questa descrizione è unica poiché dimostra che l'epilessia può essere inclusa in questo raro fenotipo.

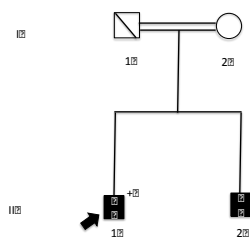


Figura: albero genealogico. +: epilessia

## *Mutazione de novo in SCN8A: ampliamento dello spettro clinico della mutazione*

I. Bagnasco<sup>o</sup>, P. Dassi<sup>o</sup>, E. Gennaro<sup>^</sup>, F. Zara<sup>\*</sup>, P. Striano<sup>\*</sup>

<sup>o</sup> Centro LICE per l'Epilessia dell'età evolutiva, S.C. NPI Ospedale Martini, Torino

<sup>\*</sup> Pediatric Neurology and Muscular Diseases Unit, Istituto "G. Gaslini", Genova

<sup>^</sup> Genetica Umana, Osp. Galliera, Genova

Presentiamo il caso di una bambina di 4 anni con familiarità positiva per epilessia e negativa per disturbi del movimento, nata da gravidanza fisiologica per parto spontaneo, eutocico, con parametri neonatali normali.

La bimba ha presentato acquisizioni motorie ai limiti superiori della norma (deambulazione autonoma sicura dai 18 mesi), influenzate negativamente da ipotonia ed instabilità del controllo posturale e atassia nella marcia, tuttora presenti. Fin dalla nascita si sono evidenziati tremori agli arti superiori, più evidenti al risveglio e nei momenti di intensa agitazione o di affaticabilità. La pz ha presentato crisi epilettiche dall'età di 4 ½ mesi, con fenomenologia a tipo ALTE, caratterizzate da ipotonia, perdita di coscienza e modificazioni del colorito, della durata media di 2', successivamente inquadrare nell'ambito di una "Benign infantile focal epilepsy with midline spikes and waves during sleep" con ripetuti EEG in veglia normalmente organizzati, privi di anomalie epilettiformi, e presenza, nel sonno, di incostanti P di bassa ampiezza per lo più isolate seguite da una o più OL a campana sul vertice con tendenza a coinvolgere le regioni centrali bilateralmente. A tali crisi si sono associate crisi convulsive in febbre ed un episodio di crisi convulsive subentranti all'età di 2 ½ anni, risolti con somministrazione di PB e piridossina. La terapia continuativa con PB non è stata efficace mentre vi è stata una buona risposta alla CBZ con controllo completo degli episodi. Crisi ripetute caratterizzate da irrigidimento, versione del capo verso sinistra, della durata di pochi secondi. sono recidivate alla riduzione del CBZ nel tentativo di una sua sospensione nonché durante la sua sostituzione con LEV.

La RMN encefalica eseguita a 4 ½ mesi metteva in evidenza un ampliamento degli spazi liquorali della convessità in particolare dei poli frontali e temporali con ampliamento della scissura interemisferica; il controllo a 2 ½ anni è risultato normale.

Lo sviluppo cognitivo è in linea con l'età cronologica ed al follow up si evidenzia una buona capacità comunicativa verbale globale e tempi di attenzione adeguati.

La bambina è portatrice di mutazione de novo a carico del gene SCN8A con sostituzione nucleotidica di c.3943G>A (p.Val 1315 Met, aminoacido altamente conservato).

Tale mutazione non è descritta ad oggi in letteratura , tuttavia dato il tipo di crisi e la loro precocità d'esordio, il disturbo del movimento, la buona risposta al farmaco Na-antagonista, riteniamo che essa possa essere responsabile del quadro clinico della paziente, nonostante l'attuale assenza di evoluzione verso un'encefalopatia epilettica (Larsen J, 2015).

Riteniamo utile segnalare questo caso in quanto potrebbe contribuire ad ampliare lo spettro clinico delle mutazioni in SCN8A.

## *Nuova mutazione gene SCN8A: descrizione di una famiglia con epilessia a esordio precoce e sviluppo psicomotorio normale*

A. Orsini<sup>1</sup>, G. Anand<sup>1</sup>, S. Jaypal<sup>2</sup>, S. Jayawant<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Department of Paediatric Neurology, Oxford Children's Hospital, Oxford, UK*

<sup>2</sup> *Royal Berkshire Hospital Reading*

Mutazioni in SCN8A, un gene che codifica per la sub unità VIII alfa del canale del sodio voltaggio-dipendente, sono riportate in letteratura in relazione a encefalopatie epilettiche precoci in particolare EIEE 13, ritardo dello sviluppo psicomotorio e problemi neurologici come atassia. Descriviamo un bambino con crisi epilettiche focali insorte a 5 mesi di vita, in cui analisi molecolare ha portato a identificare una mutazione eterozigote (c.5630A >G) nel gene SCN8A che non è stata descritta in letteratura. Questa mutazione che è stata confermata mediante analisi di sequenza Sanger, interessa un aminoacido altamente conservato e analisi in vitro prevedono che possa essere patogenetico. A differenza dei pazienti descritti in precedenza con mutazioni in SCN8A, il nostro paziente ha uno sviluppo normale e non ha una encefalopatia epilettica.

Da notare che il padre che ha presentato lo stesso tipo di epilessia dai 4 mesi di età, ha avuto uno sviluppo psicomotorio normale e presenta la stessa mutazione del figlio. Nel nostro caso, l'utilizzo della carbamazepina come antiepilettico ha ottenuto un controllo ottimale delle crisi.

Pensiamo che questo caso possa allargare il fenotipo di pazienti con mutazioni SCN8A.



## *Quadro elettroclinico inabituale in soggetto con fenotipo Rett-Like e mutazione del gene SCN8A*

*D. Zini, S. Russo\*, R. Mandarano, G. Rizzi, R. Masson, R. Opri, E. Fiorini*

*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", Verona*

*\* Istituto Auxologico Italiano, Milano*

Non familiarità per malattie neurologiche, né per epilessia.

Bambina nata alla 37° settimana di età gestazionale da gravidanza normodecorsa, nata con parto eutocico. Perinatalità nella norma.

Dall'età di 2 mesi segnalati episodi caratterizzati da apnea post-prandiale. All'età di 4 mesi la bambina ha presentato un primo episodio caratterizzato da arresto del respiro, cianosi al volto, trisma e ipertono.

Nei mesi successivi sono seguiti episodi analoghi, a frequenza plurimensile.

Dall'età di 10 mesi si osserva la comparsa di manifestazioni critiche a tipo di assenze atipiche con mioclonie ritmiche a carico delle palpebre e degli arti che, nel tempo, nonostante i diversi trattamenti (PB, TPM, CBZ, VPA, OXC, LEV ETS; CLB, CLN e diversi cicli di trattamento cortisonico) diventando progressivamente subentranti hanno realizzato un quadro di stato mioclonico correlato dal punto di vista elettrico ad un'attività parossistica a tipo di Onde delta-theta con frammenti elementi a tipo di Onde theta angolari, ritmiche, diffuse all'insieme dei due emisferi, predominanti a carico delle regioni fronto-centrali e della regione del vertice. La registrazione EMG mette in evidenza, in tali occasioni, la presenza di mioclonie ritmiche a 4-5/sec, sincrone sui muscoli estensori e flessori dell'avambraccio e asincrone sui due emisomi. Accanto a tali manifestazioni si sono susseguite nel tempo crisi convulsive generalizzate. Solo a seguito di trattamento con stiripentolo si è osservata la scomparsa dello stato mioclonico. Attualmente, all'età di 13 anni la bambina presenta crisi a frequenza pluriannuale, caratterizzate da arresto psicomotorio, presa di tono con mioclonie agli arti, cianosi periorale, rumore gutturale, prevalentemente ad autorisoluzione spontanea in circa un minuto. La registrazione elettromiografica documenta la presenza di un mioclono corticale generalizzato continuo alla veglia, nettamente incrementato dall'azione, non correlato a parossismi EEG riconoscibili.

Il quadro neurologico risulta caratterizzato da microcefalia, tetraparesi ipototonico-distonica, assenza di linguaggio e grave compromissione cognitiva. Data la presenza di importanti stereotipie, e di una marcata scoliosi è stata effettuata l'analisi dei geni potenzialmente correlati con S. di Rett e con la S. di Angelman, risultati negativi. L'analisi genetica effettuata dalla dott.ssa Russo presso l'Istituto Auxologico Italiano di Milano ha documentato la presenza di una mutazione del gene SCN8A.

Gli autori propongono alla discussione il suddetto caso data la peculiarità del quadro elettroclinico descritto.

## *Caso atipico di epilessia associata a mutazione del gene PCDH19*

*R. Solazzi, R. Guerrini<sup>2</sup>, B. Berlese, M. Detoraki, L. Zoccante, E. Fontana*

*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, Policlinico "G.B. Rossi", Verona  
<sup>2</sup>Laboratorio di Neurogenetica, Azienda Ospedaliero Universitaria "Meyer", Firenze*

Presentiamo il caso di una bambina di 8 anni, senza antecedenti familiari e con storia di lieve sofferenza perinatale, disturbi precoci del sonno e ritardo dello sviluppo psicomotorio. All'età di 3 anni e 4 mesi esordiscono crisi epilettiche a tipo di "assenza", di breve durata, pluriquotidiane, con riscontro all'EEG di bouffées di PO generalizzate spontanee e facilitate dalla SLI ed anomalie focali temporo-occipitali dx. La RM encefalo risulta nei limiti di norma; la valutazione di sviluppo mostra un QG di 75. Vengono eseguiti cariotipo, array-CGH e fish del cromosoma 22q11, risultati negativi. In terapia con VPA e CLN si ha una diminuzione della frequenza delle crisi, che si riducono ulteriormente con l'introduzione di ETS. La bambina presenta successivamente crisi con componente tonica e mioclonica, indotte soprattutto dalla chiusura degli occhi e dalla SLI, farmacoresistenti; il pattern EEG orienta verso una forma tipo "eye-lids". Non si verificano mai crisi in cluster o in corso di febbre, né crisi parziali con secondaria generalizzazione. All'EON si osservano tremore intenzionale e disprassia motoria. Seriate valutazioni cognitive mostrano l'evoluzione verso una disabilità intellettiva grave. Viene avviata anche la ricerca della mutazione del gene SLC2A1 che risulta negativa. L'esecuzione del pannello per i geni dell'epilessia, infine, mostra una mutazione in eterozigosi del gene PCDH19.

Il caso ci appare interessante poiché il fenotipo suggestivo per la mutazione del gene PCDH19 è caratterizzato solitamente da crisi epilettiche focali, in particolare con componente affettiva, a secondaria generalizzazione, ad esordio più precoce, a presentazione in cluster e facilitate dalla febbre, mentre la nostra paziente ha presentato, come elementi inabituali, crisi a tipo di brevi assenze favorite dalla chiusura degli occhi con evoluzione verso assenze mioclono-toniche associate a fenomeni di mioclono inibitorio e una spiccata fotosensibilità.

Questo caso suggerisce che, indipendentemente dalla maggior o minor significatività del fenotipo clinico e del quadro elettroencefalografico, l'eventuale alterazione del gene PCDH19 dovrebbe essere ricercata in tutti i soggetti di sesso femminile affetti da epilessia, in particolare in presenza di compromissione cognitiva e/o disturbo del comportamento.

## *Mioclonie ad esordio tardivo quale manifestazione precoce della malattia di Kufs associata a mutazione del gene CLN6*

G. Borzi<sup>1</sup>, L. Mumoli<sup>1</sup>, S. Cavalli<sup>1</sup>, M. Sturniolo<sup>1</sup>, F. Abate<sup>1</sup>, A. Labate<sup>1,2</sup>, A. Gambardella<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Istituto di Neurologia, Università degli studi “Magna Graecia” di Catanzaro

<sup>2</sup> Istituto di bioimaging molecolare e fisiologia del cervello

La malattia Kufs è una ceroido-lipofusinosi neuronale (NCL) ad esordio in età adulta. Esistono due fenotipi: il tipo A configura un quadro di epilessia mioclonica progressiva (EPM) e il tipo B caratterizzato da disturbi del comportamento e demenza. L'eterogeneità fenotipica si riflette in quella genotipica esistendo sia forme autosomiche recessive che dominanti di Kufs, inoltre lo stesso gene responsabile delle forme varianti tardo-infantili di NCL ovvero il CLN6, è a sua volta implicato nelle forme recessive di Kufs di tipo A. Appare pertanto alquanto difficile porre una corretta diagnosi di Kufs non solo dal punto di vista genetico ma anche clinico in relazione alla rarità della malattia stessa. Qui descriviamo un nucleo familiare costituito da un fratello e una sorella affetti da malattia di Kufs tipo A associata a mutazione in eterozigosi composta del gene CLN6. I probandi qui descritti sono un fratello e una sorella rispettivamente di 40 e 42 anni nati da genitori non consanguinei. Entrambi dall'età 30 anni iniziano a presentare “scosse” soprattutto agli arti superiori di intensità tale da causare la caduta degli oggetti dalle mani scatenate dall'alternarsi luce/ombra, talora associate a brevi perdite di coscienza e occasionalmente a crisi generalizzate tonico-cloniche. Veniva posta diagnosi di Epilessia Mioclonica Giovanile (JME) e posti in terapia con levetiracetam con buon controllo delle crisi e riduzione delle mioclonie. Nell'arco dei 5-10 anni successivi, emergono difficoltà nei movimenti fini e nella scrittura, un rallentamento motorio associato ad instabilità nella marcia, problemi nell'articolazione della parola e un rallentamento cognitivo. L'Esame Obiettivo Neurologico all'età di 40 e 42 anni mostra la coesistenza di segni extrapiramidali, cerebellari, piramidali. L'Esame neuropsicologico effettuato alla stessa epoca evidenzia un QI con valori borderline. Sono eseguiti i seguenti esami neurofisiologici: RegISTRAZIONI intensive video-poligrafiche che evidenziano mioclonie epilettiche segmentarie e massive a riposo e d'azione, frequenti anomalie epilettiformi generalizzate e una spiccata risposta fotoparossistica anche alle basse frequenze di stimolazione; Potenziali Evocati Somato-Sensoriali con stimolazione del nervo mediano mostrano un'ampiezza aumentata delle risposte corticali (P22); C- reflex documenta a sua volta un mioclono riflesso a lunga latenza; la RM encefalo rivela segni aspecifici di atrofia cerebrale. Al fine una caratterizzazione genotipica i due pazienti e gli altri membri non affetti della famiglia (la madre, un fratello entrambi neurologicamente sani) sono stati sottoposti a uno studio di exome sequencing. Lo studio genetico-molecolare di exome sequencing ha permesso di identificare nei due probandi due mutazioni in eterozigosi composta del gene CLN6, ambedue a carico dell'esone 7, rispettivamente in posizione c.721 A>G; P. M241V e in posizione c.814 C>T; p.L272F. Il fratello sano non presentava alcuna mutazione, la madre era portatrice di una singola mutazione del gene CLN6 in posizione c.721 A>G; P. M241V. Mioclonie massive e segmentarie ad esordio in età adulta rappresentano la manifestazione clinica precoce della malattia di Kufs tipo A correlata a mutazioni di CLN6. Le caratteristiche cliniche dei nostri pazienti illustrano anche quanto possa essere difficile differenziare nelle fasi precoci tale malattia dalla JME. Rispetto a quest'ultima, elementi distintivi sono l'età di esordio tardiva in età adulta e la spiccata fotosensibilità. Inoltre, i risultati nella nostra famiglia danno buona evidenza di quanto le nuove tecniche di genetica molecolare (Exome Sequencing) rappresentano un ausilio diagnostico importante nelle EPM, consentendone una diagnosi precoce ed evitando altre indagini costose ed invasive.

### *Bibliografia*

T. Arsov, KR. Smith, J Damiano, S. Franceschetti, L. Canafoglia, C. J. Bromhead, E. Andermann, D.F. Vears, P. Cossette, S. Rajagopalan, A. McDougall, V. Sofia, M. Farrell, U. Aguglia, A. Zini, S. Meletti, M. Morbin, S. Mullen, F. Andermann, S. E. Mole, M. Bahlo and SF. Berkovic. Kufs Disease, the Major Adult Form of Neuronal Ceroid Lipofuscinosis, Caused by Mutations in CLN6. *The American Journal of Human Genetics* 88, 566–573, May 13, 2011.



*Delezione del gene NRXN1, manifestazioni cliniche associate e ruolo patogenetico nella genesi degli eventi critici. Caso clinico e revisione della letteratura*

*L.M. Basili, M. Fanella, A. Morano, M. Albini, S. Casciato, J. Fattouch, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura*

*“Centro Epilessia” del Dipartimento di Neurologia e Psichiatria del Policlinico Umberto I, Università “La Sapienza”, Roma*

Il gene NRXN1, localizzato sul cromosoma 2p16.3, è responsabile della produzione di proteine di superficie cellulare formanti complessi trans-sinaptici nel sistema nervoso centrale. Mutazioni di questo gene sono correlate alla sindrome di Pitt-Hopkins like 2 ed alla schizofrenia susceptibility (SCZD17). Molti studi hanno tuttavia documentato un ampio spettro di fenomeni clinici, incluse le crisi epilettiche, associati a mutazioni di questo gene, le cui funzioni sono ancora in parte sconosciute.

Il Sig. G.A., 36 anni, è seguito presso il nostro Centro per una sindrome clinica ad esordio in età infantile, caratterizzata da crisi generalizzate tonico-cloniche, grave ritardo psico-motorio e del linguaggio, facies sindromica ed ipostaturalismo. Altre caratteristiche cliniche includono costipazione ed infezioni ricorrenti delle vie urinarie e respiratorie. La RM cerebrale (3T) non ha mostrato anomalie strutturali eccetto modica atrofia cerebellare. L'analisi genetica ha documentato cariotipo normale 46 XY e, mediante la tecnica array-CGH, la presenza di una delezione di origine paterna del gene NRXN1, di verosimile natura patogenetica.

Presentiamo qui i dati V-EEG ed MRI, la documentazione clinica ed una breve revisione della letteratura sulle patologie associate alla delezione del gene NRXN1, sulle modalità di trasmissione della mutazione e sul suo ruolo nella genesi degli eventi critici.

## *Delezione 1p13.3-1p13.2 in bambina con sindrome malformativa, ritardo ed epilessia: descrizione del fenotipo elettroclinico e risposta alla terapia*

R. Dilena<sup>1</sup>, M. Baccarin<sup>2</sup>, L. Tadini<sup>3</sup>, M.F. Bedeschi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Epilettologia e Neurofisiopatologia pediatrica, Unità di Neurofisiopatologia;

<sup>2</sup> Laboratorio di Genetica Medica;

<sup>3</sup> UOSD Genetica Medica;

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Presentiamo il caso di una bambina nata con ipotonia globale, anomalie minori del volto e malformazione cardiaca (ventricolo a doppia uscita e difetto interventricolare) sottoposta con successo a correzione chirurgica.

Si osserva in seguito ritardo nell'acquisizione delle tappe e all'età di 6 mesi compaiono crisi epilettiche focali pluriquotidiane caratterizzate da arresto psicomotorio, arrossamento del volto, fini clonie all'emivolto sinistro, talora con generalizzazione.

- EEG intercritico: attività di fondo lenta e disorganizzata e abbondanti punte/onde aguzze ipervoltate e attività rapide fronto-temporali bilaterali asincrone.

EEG critico: desincronizzazione icale e comparsa di attività rapida beta diffusa a tutto l'emisfero sinistro con maggior espressione sulle derivazioni temporali.

RM encefalo: ampliamento di tipo atrofico degli spazi liquorali corticali fronto-insulari bilateralmente; corpo calloso assottigliato.

BAER con soglia: indicativi di moderata ipoacusia neurosensoriale (trattata con protesi).

La terapia con valproato ha un'efficacia parziale e transitoria, mentre l'associazione con levetiracetam determina una discreta riduzione delle crisi. In considerazione di un successivo nuovo peggioramento delle crisi, il valproato viene poi sostituito con carbamazepina, ottenendo in tal modo un pieno controllo delle crisi.

All'età di 2 anni la bambina, in terapia con carbamazepina (in range terapeutico) e levetiracetam (in scalo), presenta un ritardo psicomotorio grave in assenza di crisi (ad eccezione di un episodio di convulsioni febbrili).

L'indagine citogenetica molecolare mediante array CGH ha evidenziato la presenza di una delezione di 6.2 Mb a carico della regione p13.3-p13.2 del cromosoma 1.

Discutiamo la correlazione genotipo-fenotipo dell'alterazione cromosomica riscontrata e i geni di maggior interesse presenti nella regione deleta (tra cui KCNA2, GPSM2, SLC6A17, SPG47).





**AULA MAGNA**

**17:46 – 19:11**

**Controversie in Epilettologia – età evolutiva / 1° sessione**

Coordinatori: *M. Lodi (Milano), P. Veggiotti (Pavia)*

17:46

**Encefalopatia epilettica in Sindrome del QT lungo.**

**Quali opzioni terapeutiche?**

*G. Ferrantini, I. Contaldo, V. De Clemente, D. Battaglia (Roma)*

18:03

**Rara associazione di 47,XXY e delezione della regione 15q11-q13:**

**quale fenotipo?**

*S. Matricardi, C. Palka, G. Nanni, A. Verrotti (Chieti, Siena, Perugia)*

18:20

**Epilessia generalizzata in paziente con mutazione del gene SCN9A**

*S. Pellegrin, E. Parrini, A. Rigon, T. Lo Barco, F. Darra (Verona, Firenze)*

18:37

**Manifestazioni parossistiche in sonno e iperinsulinismo congenito.**

**Una diagnosi tardiva**

*C. Zanus, P. Costa, G. Tornese, E. Faleschini, M. Carrozzi (Trieste)*

18:54

**Crisi funzionali e crisi epilettiche in soggetti con anamnesi positiva per cardiopatie: un caso di difficile approccio diagnostico-terapeutico**

*P.V. Colucci, A.R. Isgrò, E. Liprino, G. Munafò, E. Parisi, D.L. Sgro, M. Spanò (Messina)*



## *Encefalopatia epilettica in Sindrome del QT lungo. Quali opzioni terapeutiche?*

*G. Ferrantini, I. Contaldo, V. De Clemente, D. Battaglia*

*Policlínico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Paziente di 4 anni affetta da Sindrome del QT lungo .

La storia clinica ha esordio all'età di sei mesi con riscontro di soffio mesosistolico all'obiettività cardiologica. Seguiva follow-up cardiologico con successiva diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica e sindrome QT lungo.

Ad 11 mesi di vita insorgenza di arresto cardiocircolatorio con secondario danno anossico cerebrale. Seguiva impianto defibrillatore.

La storia epilettica esordisce a 2 anni con insorgenza di episodi critici subentranti trattati in regime ospedaliero con BDZ per via e.v. Benessere clinico per circa 4 mesi. Dai 2 anni comparsa di episodi critici focali pluriquotidiani caratterizzati da deviazione della rima buccale, segni neurovegetativi, con talora secondaria generalizzazione e spasmi tonici in clusters, pluriquotidiani. La paziente ha assunto politerapia con Pb, LEV, VPA, VBG, CBL, RUF In diverse associazioni, senza beneficio clinico. Ad Ottobre 2015 è stata sottoposta a CCS in "pulse", senza sostanziale modifica del quadro clinico ed elettroencefalografico. Attualmente assume Prednisone in associazione a VBG, VPA, TPM e CBL. Il pattern EEG intercritico risulta di tipo ipsaritmico con destrutturazione del ritmo di fondo ed anomalie epilettiformi continui a localizzazione multifocale. Il pattern EEG critico è caratterizzato da salve di spasmi tonici. Il quadro RMN cranio (11 mm) mostrava alterazione di segnale nelle regioni del peduncolo cerebrale, ginocchio della capsula interna e dei gangli della base, bilateralmente. La paziente presenta un profilo cognitivo caratterizzato da disabilità intellettiva di grado medio associata a quadro neuromotorio di emiparesi destra. Alla luce dell'importante farmacoresistenza, della cardiomiopatia ed in considerazione dell'impossibilità di caratterizzare neuroradiologicamente gli esiti di sofferenza ischemica, quali opzioni terapeutiche possono essere proposte?



## *Rara associazione di 47,XXY e delezione della regione 15q11-q13: quale fenotipo?*

*S. Matricardi<sup>1</sup>, C. Palka<sup>1</sup>, G. Nanni<sup>2</sup>, A. Verrotti<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti*

<sup>2</sup>*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Siena*

<sup>3</sup>*Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Perugia*

La definizione diagnostica in senso genetico di un fenotipo epilettico può comportare implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Bambino di 7 anni giunge all'osservazione per prosecuzione del programma, intrapreso altrove, di sospensione di terapia antiepilettica in corso. Familiarità negativa per patologie d'interesse neurologico. Perinatalità negativa.

Alla nascita riscontro di criptorchidismo, a 2 mesi documentata agenesia renale sinistra. Dai primi mesi di vita: ipotonia assiale e ritardo posturo-motorio, microcefalia acquisita evidente dai 9 mesi. Eseguita a 15 mesi RM encefalo con evidenza di lieve accentuazione degli spazi liquorali ventricolari. A 18 mesi presa in carico riabilitativa per ritardo globale dello sviluppo psicomotorio e del linguaggio, e approfondimento diagnostico con esecuzione di cariotipo standard con riscontro di aneuploidia 47,XXY e diagnosi di S. di Klinefelter.

Successivo strutturarsi di disabilità intellettiva grave. A 4 anni: stato di male convulsivo in corso di lieve rialzo termico, per cui viene istituita terapia con acido valproico. EEG seriati con anomalie lente prevalenti sulle regioni posteriori. Non più episodi critici maggiori. Dopo 2 anni di terapia ben tollerata inizia graduale sospensione.

Evidenziarsi di alta statura dai 6 anni.

A 7 anni l'obiettività neurologica documenta: dismorfismi somatici, linguaggio espressivo assente, funzionamento cognitivo gravemente deficitario, comportamento ilare, disturbi del movimento e della coordinazione motoria.

Dall'approfondimento anamnestico emergono: disturbi del sonno e la presenza di episodi parossistici pluriquotidiani di arresto psicomotorio di breve durata. La registrazione EEGrafica documenta un tracciato in veglia e sonno scarsamente organizzato e differenziato, dominato da sequenze di anomalie lente di ampio voltaggio ed epilettiformi sulle regioni posteriori con lieve prevalenza destra, che si accentuano in fase di addormentamento e in sonno con tendenza alla diffusione.

In considerazione del quadro clinico complesso e peculiare, nonostante la diagnosi nota di S. di Klinefelter, viene eseguita analisi MLPA per la ricerca di delezione e duplicazione, e studio di metilazione della regione 15q11-q13 che documenta la presenza di una delezione in eterozigosi del locus 15q11-q13 dovuta alla perdita dell'allele materno, compatibile con diagnosi di S. di Angelman.

Viene titolata la terapia antiepilettica con acido valproico (fino a 86 mg/ml) con migliore controllo degli episodi critici minori e intensificata la terapia riabilitativa.

La co-occorrenza di S. di Klinefelter e S. di Angelman è un'associazione a incidenza estremamente rara (circa 1:6-12 milioni), con quadro clinico complesso e peculiare risultante da un fenotipo misto.

Il quadro epilettologico è caratteristico e determinato soprattutto dalla S. di Angelman con differenti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

## *Epilessia generalizzata in paziente con mutazione del gene SCN9A*

*S. Pellegrin, E. Parrini<sup>2</sup>, A. Rigon, T. Lo Barco, F. Darra*

*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, Policlinico "G.B. Rossi" Verona.*

*<sup>2</sup> Laboratorio di Neurogenetica, Azienda Ospedaliero Universitaria "Meyer", Firenze*

Anamnesi familiare positiva per epilessia assenze PM in due cugine prime del padre.

Gravidanza e perinatalità nella norma. Sviluppo psicomotorio regolare. All'età di 18 mesi comparsa di sporadici episodi di "arresto" della durata di alcuni secondi. Dall'età di 4 anni incremento in frequenza degli episodi che si associano a mioclonie ritmiche agli arti superiori. Le registrazioni EEG permettono di documentare la presenza di crisi a tipo di assenze atipiche con componente mioclonica variabile (mioclonie massive o mioclonie ritmiche) con modesta compromissione della coscienza, correlate a bouffées di PPO diffuse a predominanza anteriore di durata variabile da 5" a 30". Viene introdotto l'Acido Valproico, con relativa riduzione in frequenza delle crisi. All'età di 7 anni compaiono episodi di parziale obnubilamento della durata di alcune ore interpretati come possibili "stati di assenza". Per tale ragione il ragazzino giunge alla nostra osservazione all'età di 8 anni. Le registrazioni video-EEG-poligrafiche documentano la presenza di numerose assenze atipiche in alcuni casi associate a mioclonie a carico degli arti superiori di durata compresa tra 15 e 40" e in un caso uno "stato di assenza" correlato ad analoghe attività parossistiche subcontinue della durata di un paio di ore, ad autorisoluzione. Vengono inoltre documentate frequenti bouffées di PP rapide diffuse della durata di 1-2", a volte correlate a clonie palpebrali. RMN encefalo e mappa cromosomica nella norma. Alla valutazione cognitiva si riscontra un profilo borderline (QI 80) con disturbo significativo dell'attenzione. L'aggiunta di CLN induce una marcata riduzione delle crisi con componente mioclonica in veglia controllo delle crisi con componente mioclonica in veglia, che tuttavia persistono in sonno. All'età di 9 anni compaiono manifestazioni critiche di tipo tonico-vibratorie di durata variabile tra 3 e 20" circa correlate ad una scarica di PP e PPO rapide diffuse. Inizialmente presenti unicamente in sonno, in seguito le crisi si presentano anche in veglia e si associano ad un incremento della compromissione cognitiva (QI 61 all'età di 15 anni). Nonostante ulteriori variazioni terapeutiche attualmente a 19 anni il quadro elettroclinico permane sostanzialmente invariato.

L'esecuzione del pannello NGS per Encefalopatie Epiletiche effettuato presso il Laboratorio di Neurogenetica dell'Ospedale Meyer di Firenze ha permesso di identificare la presenza di una variante a significato incerto c.5458G>T in eterozigosi nel gene SCN9A, ereditata dalla madre.

Alla luce del quadro elettroclinico la forma descritta sembra inquadrarsi nell'ambito delle forme di epilessia generalizzate geneticamente determinate (idiopatiche).

In letteratura mutazioni del gene SCN9A sono state descritte in pazienti con convulsioni febbrili, GEFS+ ed in alcuni fenotipi Dravet-like. Le mutazioni sembrerebbero avere, in quest'ultimo caso, un ruolo di potenziale modificatore in particolare in presenza di mutazioni del gene SCN1A.

Portiamo quindi il caso alla discussione sia per descrivere le peculiarità del fenotipo elettroclinico che per valutare il potenziale ruolo della mutazione del gene SCN9A riscontrata.

## *Manifestazioni parossistiche in sonno e iperinsulinismo congenito. Una diagnosi tardiva*

*C. Zanus, P. Costa, G. Tornese, E. Faleschini, M. Carrozzì*

*IRCCS Burlo Garofolo – Trieste*

Descriviamo il caso di una bambina, attualmente di 20 mesi, affetta da iperinsulinismo congenito.

A. ha presentato un primo episodio convulsivo, in pieno benessere, in sonno, all'età di 4 mesi. Nel post critico l'EEG evidenziava "un ritmo di fondo asimmetrico per presenza di componenti più lente in sede emisferica sinistra con tendenza alla diffusione controlaterale". La lieve ipoglicemia riscontrata (74 mg/dL) veniva attribuita al digiuno. L'obiettività neurologica e la RM erano normali.

Da allora, la bambina ha iniziato a presentare episodi caratterizzati da risveglio improvviso con pianto prolungato, difficoltà nel controllo posturale del capo e del tronco, talora sguardo rivolto verso il basso, esclusivamente nel sonno pomeridiano. Pur in assenza di ulteriori indagini diagnostiche gli episodi venivano trattati dai familiari con diazepam rettale, su indicazione del pediatra di base.

Per un aumento significativo della frequenza degli episodi e per la comparsa di anomalie epilettogene intercritiche all'EEG, (gruppi ampi e lenti sincroni sui due emisferi e scariche parossistiche di PO generalizzata), a 11 mesi, venivano richieste indagini ulteriori e la bambina è giunta alla nostra attenzione. L'esame obiettivo neurologico era normale, così come lo sviluppo psicomotorio. In veglia la bambina appariva tonica e vivace. L'EEG evidenziava la presenza di abbondanti anomalie parossistiche intercritiche. Gli episodi riportati in anamnesi, registrati con video EEG, hanno inizialmente posto dubbi interpretativi (parassonie? manifestazioni critiche di natura epilettica?). Durante una video-EEG a breve distanza, la bambina ha presentato una prolungata crisi epilettica ad esordio focale. Nell'ambito degli accertamenti metabolici di primo livello è stata evidenziata un'ipoglicemia severa (28 mg/dl). Le successive indagini hanno confermato tale dato (assenza di chetoni urinari, ammoniemia, profilo delle acilcarnitine, aminoacidi plasmatici e acido lattico nella norma; insulinemia elevata in corso di ipoglicemia).

E' stata posta diagnosi di iperinsulinismo congenito, la bambina è stata messa in trattamento con diazossido, con controllo della glicemia e delle crisi. Non è stata prescritta terapia antiepilettica. L'EEG si è normalizzato. Lo sviluppo psicomotorio è normale.

E' noto che l'iperinsulinismo congenito, da disregolazione della cellula pancreatica, inappropriata secrezione di insulina rispetto ai valori glicemici e conseguente sviluppo di ipoglicemie, può manifestarsi con crisi epilettiche. Le sindromi epilettiche descritte variano in relazione all'entità dell'ipoglicemia e alla presenza di comorbidità (ipossia/ ischemia, febbre, infezioni). Sono più gravi e facili da diagnosticare le forme più precoci.

Riportiamo il caso con le seguenti finalità: discussione sull'interpretazione delle anomalie EEG "intercritiche" e sull'inquadramento elettroclinico delle manifestazioni parossistiche presentate dalla bambina in sonno, riconsiderazione della storia clinica e dell'interpretazione data "a priori" delle manifestazioni presentate all'interno di una sindrome epilettica idiopatica, sulla base del primo episodio convulsivo, con conseguente ritardo nella diagnosi eziologica.

## *Crisi funzionali e crisi epilettiche in soggetti con anamnesi positiva per cardiopatie: un caso di difficile approccio diagnostico-terapeutico*

*P.V. Colucci, A.R. Isgrò, E. Liprino, G. Munafò, E. Parisi, D.L. Sgro, M. Spanò*

*Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, UOC di Neuropsichiatria Infantile. Policlinico Universitario "G. Martino", Messina*

Presentiamo il caso di un ragazzino di 9 anni, che in anamnesi presenta morte della madre per displasia aritmogena del ventricolo destro (patologia autosomica dominante) e che dall'età di tre anni vive con il padre e la nonna motivo per cui è stato sottoposto a sedute di psicoterapia.

Da dicembre u.s. ha cominciato a presentare sintomatologia critica in veglia, scatenata da dinieghi e rimproveri, caratterizzata da sguardo fisso, ipertono e pallore al viso della durata di 10 sec circa, a risoluzione spontanea e seguiti da ripresa rapida delle attività.

Gli EEG sia in veglia che in sonno con video erano nella norma.

Successivamente la componenata vegetativa delle crisi è diventata sempre più importante con compromissione dei parametri di base, tali episodi sarebbero comparsi anche in sonno.

Alla risonanza magnetica sono state documentate aree cistiche in regione frontale e parietale, nel contesto del centro semiovale, riferibili a dilatazione degli spazi perivascolari di Virchow-Robin.

Le indagini ematochimiche risultavano nella norma.

Le indagini cardiologiche funzionali evidenziavano una alterazione della ripolarizzazione della ventricolare con ecocardiogramma nella norma.

Le prove neuropsicologiche evidenziavano un profilo cognitivo nella norma, con pattern ipercinetico, inattentivo ed impulsivo.

Inizialmente è stata avviata terapia con Topiramato la cui scelta si è basata sulla minore cardiotossicità, sulla ripetitività e parzialità delle crisi, con scarso controllo terapeutico e peggioramento del pattern ipercinetico. In seguito venivano effettuate varie modifiche terapeutiche: Fenobarbital con lieve riduzione delle crisi, ma persistenza del pattern ipercinetico. A tale terapia veniva aggiunto in seguito, dapprima Alprazolam, in seguito Periciazina (inserito quest'ultimo tramite altra struttura) senza alcuna risposta e secondariamente solo l'associazione del Valproato di Sodio con il Fenobarbital ha determinato un completo controllo delle crisi e un netto miglioramento del pattern ipercinetico.

Nonostante il successo terapeutico ottenuto con la doppia terapia AED, che è risultata efficace sia sulle crisi epilettiche che sul pattern comportamentale, associato alla terapia cognitiva-comportamentale, rimane il dubbio se le lesioni alla RMN siano sufficienti a spiegare la sintomatologia ed inoltre qual è il percorso diagnostico-strumentale da mettere in atto nelle sospette PNES in età infantile?

## Venerdì 29 gennaio

### AULA MAGNA

#### 08:45 – 10:27 **Controversie in Epilettologia – età evolutiva / 2° sessione**

Coordinatori: *M. Lodi (Milano), P. Veggiotti (Pavia)*

- 08:45 **Crisi in cluster in corso di infezione da Virus Respiratorio Sinciziale**  
*E. Castino, E. Piretti, C. Galvani, G. Scrinzi, A. Mingarelli, G. Cantalupo (Verona, Milano)*
- 09:02 **Inquadramento semeiologico e diagnostico di una Encefalopatia epilettica farmacoresistente ad esordio precoce**  
*V. De Giorgis, C. Baldassari, S. Olivotto, G. Papalia, P. Veggiotti (Pavia)*
- 09:19 **Epilessia farmacoresistente e sclerosi ippocampale mesiale in paziente con progressa encefalite autoimmune ed astrocitoma cerebellare**  
*T. Giacomini, M.M. Mancardi, G. Prato, S. Janis, F. Battaglia, P. Striano, M.S. Vari, F. Pinto, A. Consales, G. Morana, M.G. Baglietto (Genova)*
- 09:36 **Crisi focali e spasmi ad esordio precoce con sviluppo neuro psicomotorio nella norma: ipotesi eziologiche e possibilità terapeutiche**  
*S. Masnada, G. Randazzo, C. Baldassari, S. Donetti Dontin, E.C. Salmin, C. Varesio, M. Rossi, G. Papalia, M. Fasce, A. Pichiecchio, U. Balottin, P. Veggiotti (Pavia)*
- 09:53 **Crisi epilettiche indotte da pianto protratto**  
*S. Siliquini, S. Cappanera, E. Cesaroni, L. Porfiri, M. Severini, M.A. Tavoni, N. Zamponi (Ancona)*
- 10:10 **Un caso di crisi febbrili ed encefalopatia in età pediatrica**  
*F. Vanadia, D. Buffa, G. La Franca, L. Lo Bianco, M. Tumbarello, A. Tobia (Palermo)*

## *Crisi in cluster in corso di infezione da Virus Respiratorio Sinciziale*

*E. Castino<sup>1</sup>, E. Piretti<sup>1</sup>, C. Galvani<sup>1</sup>, G. Scrinzi<sup>1</sup>, A. Mingarelli<sup>2</sup>, G. Cantalupo<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *UOC di Neuropsichiatria Infantile, DAI Materno-Infantile AOUI di Verona*

<sup>2</sup> *Centro Regionale per L'epilessia, Ospedale di San Paolo di Milano*

Le infezioni pediatriche da Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) sono frequente causa di rinorrea, febbre e, raramente, di affezioni respiratorie più gravi quali bronchioliti. Ancora più rare (circa 1% dei bambini) sono le complicanze neurologiche, come apnee centrali, crisi epilettiche e/o encefalopatia. Le crisi epilettiche possono essere conseguenza di squilibri elettrolitici (in particolare iponatremia), lesioni cerebrali (meningo-encefalite, danni anossici) o, più raramente, associate all'infezione da RSV in assenza di danno del SNC, secondo un meccanismo non noto. In letteratura mancano documentazioni EEG o poligrafiche di crisi associate a infezione da RSV.

Presentiamo il caso di un bambino di 2 mesi 10 giorni, senza antecedenti familiari o personali di rilievo, ricoverato in Terapia Intensiva Pediatrica per distress respiratorio grave e bradicardia in corso di infezione da RSV (confermata da analisi di aspirato naso-faringeo). Durante il ricovero il paziente ha iniziato a presentare ricorrenti episodi di apnea, con desaturazione fino al 40%, non associate a bradicardia. La registrazione poligrafica ha permesso di documentare la natura epilettica di tali episodi, caratterizzati dal punto di vista clinico da arresto dell'attività in corso, ipo-apnea, desaturazione, cianosi periorale e deviazione dello sguardo a sinistra. Dal punto di vista EEG gli episodi si associavano ad una scarica critica focale interessante la regione temporale destra, con incostante e tardiva diffusione intra ed interemisferica. Erano presenti, inoltre, isolate anomalie EEG intercritiche. Dopo l'introduzione di terapia antiepilettica con LEV non si sono più osservati episodi critici. L'analisi del liquor cefalorachidiano e la RMN encefalo non hanno evidenziato alterazioni significative. Alle successive rivalutazione EEG il tracciato è progressivamente migliorato fino alla completa normalizzazione.

La terapia con LEV è stata gradualmente sospesa senza recidiva di crisi. Attualmente il bambino ha 1 anno e 3 mesi, gode di buona salute e presenta uno sviluppo neuromotorio nella norma.

Il caso presentato, a nostra conoscenza, rappresenta la prima registrazione poligrafica di crisi in corso di infezione da RSV. La semeiologia delle crisi da noi documentate, caratterizzate da apnea e desaturazione, suggerisce la necessità di diagnosi differenziale con le apnee centrali mediante registrazione poligrafica in pazienti con infezione da RSV. Il meccanismo fisiopatogenico di tali crisi, in assenza di evidenza di invasione o di danno secondario del SNC, non è stato elucidato e potrebbe avere alcune analogie con le crisi in corso di gastroenterite da Rotavirus che occorrono in bambini di età superiore.

## *Inquadramento semeiologico e diagnostico di una Encefalopatia epilettica farmacoresistente ad esordio precoce*

V. De Giorgis<sup>1</sup>, C. Baldassari<sup>2</sup>, S. Olivetto<sup>2</sup>, G. Papalia<sup>2</sup>, P. Veggiotti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Brain and Behavior Department, Università di Pavia, Pavia

<sup>2</sup>Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico Nazionale "C Mondino", Pavia

Bambina del 2011, familiarità negativa per epilessia. Gravidanza e parto normodecorsi, sviluppo psicomotorio nella norma fino all'età di 3 mesi quando, dopo la vaccinazione trivalente, esordiscono i primi episodi caratterizzati da fissità di sguardo e brevi scosse agli arti inferiori, seguiti da deviazione del capo e sguardo verso destra, irrigidimento generalizzato seguito da mioclonie ai quattro arti, trattati inizialmente con VPA con parziale beneficio.

Da allora ritardo psicomotorio progressivamente più evidente senza tuttavia una reale perdita della precedenti acquisizioni. (scala Griffiths'): a 6 mesi GQ 83, a 9 mesi GQ 63, a 18 mesi GQ 52, a 2 aa GQ 39. Quadro clinico: microcefalia, epicanto, exotropia occhio destro, tono ridotto, importante impaccio motorio, irritabilità, scarsa interazione con l'ambiente, disturbo del sonno.

Dall'età di 8 mesi comparsa di spasmi in flessione simmetrici con importante componente tonica accompagnati da automatismi a tipo deglutizione responsivi a GVG.

Ricomparsa di crisi all'età di 23 mesi, pluriquotidiane, prevalenti in grappolo (10-15/die), caratterizzate da: crisi con perdita di contatto e arresto psicomotorio, crisi con perdita di contatto e automatismi buccali, crisi con spasmi in flessione a minima e/o con componente tonica, riduzione dello stato di coscienza, automatismi buccali; crisi toniche agli arti superiori, cedimento del tronco e arti inferiori con caduta a terra, sospensione del contatto. Nei periodi di maggiore frequenza critica peggioramento dello strabismo, riduzione dell'interazione con l'ambiente, regressione delle acquisizioni verbali.

Terapie effettuate: VPA, VPA + B6, VPA + CLB, VPA + GVG, VPA + CLB + LTG, VPA + CLB + RFM, VPA + RFM + NZP + HC, VPA + RFM + NZP + KD, VPA + RFM + NZP + TPM

Indagini diagnostiche effettuate: Eco-cerebrale: negativa; Liquor: negativo; Lattico 5.10 mmol/l (vn 0.6-2.2); AA ematici e urinari: deplezione di alcuni amminoacidi essenziali e lieve incremento di metionina; non indicativo di specifica patologia; AO: nella norma. RMN encefalo (a 6 mesi e a 4 aa): negative. GLUT1, Cariotipo, metilazione per Angelman, STK9,/CDKL5, STXBP1: negativi. Pannello di Next Generation Sequency (36 geni): variante non-sinonima CACNA1A p.Glu1018Lys, in eterozigosi.

Si discuterà l'evoluzione clinica ed EEG della paziente, la semeiologia critica registrata, l'associazione del quadro epilettologico della paziente con i risultati al NGS.

## *Epilessia farmacoresistente e sclerosi ippocampale mesiale in paziente con pregressa encefalite autoimmune ed astrocitoma cerebellare*

*T. Giacomini<sup>1</sup>, M.M. Mancardi<sup>1</sup>, G. Prato<sup>1</sup>, S. Janis<sup>1</sup>, F. Battaglia<sup>1</sup>, P. Striano<sup>2</sup>, M.S. Vari<sup>2</sup>, F. Pinto<sup>2</sup>, A. Consales<sup>3</sup>, G. Morana<sup>4</sup>, M.G. Baglietto<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *U.O. di Neuropsichiatria Infantile, IRCSS Gaslini, Genova*

<sup>2</sup> *U.O. di Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative, IRCSS Gaslini, Genova*

<sup>3</sup> *U.O. di Neurochirurgia, IRCSS Gaslini, Genova*

<sup>4</sup> *U.O. di Neuroradiologia, IRCSS Gaslini, Genova*

Presentiamo il caso di una ragazza di 15 anni seguita presso la Ns Unità operativa per pregressa encefalite limbica autoimmune e residuata epilessia focale con crisi temporali secondariamente generalizzate in polifarmacoterapia. La ragazza ha presentato all'età di 10 anni (Gennaio 2010) un primo episodio critico tonico-clonico generalizzato seguito nelle ore successive da episodi subentranti generalizzati non convulsivi con desaturazioni, associati ad alterazione persistente dello stato di coscienza. Alla RM encefalo effettuata ad alcuni giorni di distanza dall'esordio si evidenziava iperintensità T2/FLAIR a carico degli ippocampi con diagnosi di encefalite limbica autoimmune. Eseguiti esame liquorale risultato nella norma e screening per autoanticorpi anti -NMDAR, anti VGKC, anti-GAD negativi. Effettuato ciclo di IG ev e boli steroidei con progressivo miglioramento nelle settimane successive. In seguito persistenza di sporadiche crisi generalizzate al risveglio o nel sonno per cui ha proseguito terapia farmacologica antiepilettica e cicli di IG ev ogni 40 giorni. Alle RM encefalo di controllo evidente evoluzione in sclerosi ippocampale mesiale prevalente a sinistra e dopo circa 2 anni e mezzo riscontro di area di alterato segnale di ndd nel nucleo dentato di destra, con aumento dimensionale lentamente progressivo. A Febbraio '15 eseguito intervento di exeresi con diagnosi istologica di astrocitoma pilocitico cerebellare (WHO G I). L'ipotesi è che l'encefalite limbica sia inquadrabile nell'ambito delle encefaliti limbiche paraneoplastiche con determinazione del tumore a anni di distanza dall'esordio sintomatologico, come già descritto per le forme anti-NMDAR associate a teratoma ovarico.

Il caso è stato studiato con monitoraggi EEG e video-EEG prolungati, valutazioni neuropsicologiche approfondite ripetute e RM encefalo in acuto e follow-up.





***Crisi focali e spasmi ad esordio precoce con sviluppo neuro psicomotorio nella norma: ipotesi eziologiche e possibilità terapeutiche***

*S. Masnada, G. Randazzo, C. Baldassari, S. Donetti Dontin, E.C. Salmin, C. Varesio, M. Rossi, G. Papalia, M. Fasce, A. Pichiecchio, U. Balottin, P. Veggiotti*

*IRCCS C. Mondino, Pavia*

Si presenta il caso di un'epilessia esordita nel terzo mese di vita, in un bambino con storia familiare, pre-perinatale negativa e sviluppo neuro psicomotorio nella norma.

A due mesi e 16 giorni di vita comparsa di episodi focali motori - sguardo fisso, clonie palpebrali bilaterali, talora in associazione a clonie della mano sinistra e dell'arto inferiore sinistro -, con esordio dalle regioni centrali di destra, documentato all'EEG e con RM encefalo negativa.

Video-EEG seriati, eseguiti nel corso del ricovero presso il nostro reparto, hanno documentato tracciati intercritici nella norma o con modesta asimmetria interemisferica, per attività più lenta a destra; tracciati critici, in cui sono state registrate crisi focali seguite da serie di spasmi asimmetrici.

Sulla base dell'evoluzione clinica e video-EEG, considerando il rapporto tra crisi focali e spasmi ad esordio nel primo anno di vita, si discuteranno le possibili ipotesi eziologiche, diagnostiche e terapeutiche.

## *Crisi epilettiche indotte da pianto protratto*

*S. Siliquini, S. Cappanera, E. Cesaroni, L. Porfiri, M. Severini, M.A. Tavoni, N. Zamponi*

*SOD Neuropsichiatria Infantile, Ospedali Riuniti, Ancona*

Gli spasmi affettivi e le crisi anossiche riflesse sono un'entità benigna, autolimitantesi, di natura non epilettica proprie dei bambini tra i 6 ed i 18 mesi di vita, precipitate da pianto, dolore o frustrazione. Tuttavia, raramente, alle apnee seguono scosse miocloniche o talora crisi tonico cloniche generalizzate come conseguenza dell'ipoafflusso cerebrale relato a severa bradicardia o asistolia. La prima fu descritta da Stephenson nel 1983 come crisi anossico-epilettiche. In letteratura vengono segnalati solo casi aneddotici trattati con anticomiziali (Kuhle et al, 2000). Descriviamo un caso di una neonata in buone condizioni generali che in seguito ad incidente stradale in macchina sviluppa irritabilità con accessi di pianto prolungato. A due giorni dall'evento la bimba presenta episodi caratterizzati da irrigidimento tonico ai quattro arti, arresto psicomotorio seguiti da clonie al capo ed agli arti, prevalenti all'emisoma sinistro; suddetta sintomatologia era scatenata da crisi di pianto prolungato e polipnea. Il tracciato EEG dimostrava la natura epilettica della sintomatologia arrestata solo dopo trattamento con benzodiazepina endovena. L'ecografia transfontanellare e la RMN encefalo non hanno evidenziato lesioni parenchimali. A sei mesi di follow-up la bambina non ha presentato altri eventi critici e l'EEG risulta in normale strutturazione per l'età. Si segnala familiarità nella linea paterna, per anomalie epilettiche elettroencefalografiche asintomatiche e sincopi situazionali di natura vasovagale. Vogliamo sottolineare le particolarità di questo caso clinico: una prolungata iperventilazione senza evidenti segni ipossici e/o bradicardia può scatenare eventi critici. Un'ipotesi patogenetica potrebbe correlare con la familiarità per ipertono vasovagale ed anomalie al tracciato EEGrafico (probabile suscettibilità?).

### *Bibliografia*

*Kuhle S et al. (2000). Prolonged generalized epileptic seizures triggered by breath-holding spells. Pediatr Neurol. 23(3):271-3*



*Un caso di crisi febbrili ed encefalopatia in età pediatrica*

*F. Vanadia, D. Buffa, G. La Franca, L. Lo Bianco, M. Tumbarello, A. Tobia*

*U.O. di Neuropsichiatria Infantile, ARNAS Civico di Cristina, Palermo*

Si presenta il caso di un ragazzo di 12 anni, nato a termine di gravidanza con buon adattamento alla vita extrauterina, anamnesi familiare positiva per epilessia (nonno e zio) in linea materna, che ha presentato due crisi febbrili all'età di 5 e 7 anni. Viene ricoverato all'età di 10 anni per crisi generalizzate ripetute in corso di rialzo termico associate ad encefalopatia acuta in assenza di positività dei markers infettivi. È stata effettuata rachicentesi, studio metabolico, studio neuro radiologico risultati nella norma. Il monitoraggio EEGrafico ha evidenziato, nei giorni successivi al ricovero, la presenza di fasi di stato di male non convulsivo alternati a diffuso rallentamento dell'attività bioelettrica. Attualmente il ragazzo presenta un'epilessia focale parzialmente controllata dalla terapia. Si presenta il caso per la complessa definizione diagnostica.



**AULA MAGNA**

**10:40 – 13:13**

**Controversie in Epilettologia – età adulta / 1° sessione**

Coordinatori: *C. Di Bonaventura (Roma), S. Striano (Napoli)*

- 10:40 **Encefalopatia associata a sintomi psichiatrici, epilessia, mioclono, neuropatia e ipertransaminasemia**  
*F. Deleo, I. Pappalardo, G. Didato, C. Pastori, F. Villani (Milano)*
- 10:57 **Encefalite limbica associata ad anticorpi anti-LGI1: argomenti elettrografici e clinici per una natura epilettica dei caratteristici episodi “distonici” facio-brachiali**  
*C.A. Galimberti, E. Tartara, P. Vitali (Pavia)*
- 11:14 **Epilessia con crisi distoniche facio-brachiali: un quadro semeiologico ad alto valore diagnostico**  
*E. Pasini, P. Riguzzi, R. Pantieri, F. Santoro, M. Crisci, A. Zaniboni, R. Michelucci (Bologna)*
- 11:31 **Esordio subacuto di epilessia farmaco resistente: un caso di encefalite autoimmune sieronegativa?**  
*G.D. Oggioni, V. Chiesa, M.P. Canevini (Milano)*
- 11:48 **Un caso di encefalite limbica sieronegativa di sospetta natura autoimmune**  
*C. Stipa, L. Licchetta, I. Naldi, V. Vacchiano, M. Vitiello, B. Mostacci, M. Crisci, A. Zaniboni, F. Bisulli, P. Tinuper (Bologna)*
- 12:05 **Febbre, stato epilettico super-refrattario e claustrum: quale legame?**  
*T. Martino, G. d’Orsi, M.G. Pascarella, G. Carrillo, G. Maestri, M.T. Di Claudio, D. Melchionda, A. Mazzeo, D. Cologno, B. Lecce, C. Avolio, L.M. Specchio (Foggia)*
- 12:22 **Sindrome di Charles-Bonnet (CBS) successiva a stato di male epilettico associato a cavernomatosi multipla e mutazione del gene KRIT1**  
*L. Ferri, L. Sambati, G. Loddo, F. Bisulli, L. Licchetta, B. Mostacci, L. Zummo, L. Alvisi, R. Poda, F. Toni, G. Pierangeli, R. Terlizzi, C. Sturiale, P. Tinuper (Bologna, Messina)*
- 12:39 **Crisi epilettiche subentranti e stati epilettici come unica manifestazione critica di malformazione di sviluppo corticale**  
*G. d’Orsi, T. Martino, E. Carapelle, M.T. Di Claudio, D. Mancini, C. Avolio, L.M. Specchio (Foggia)*
- 12:56 **Episodi parossistici di “sniffing”: inquadramento elettroclinico**  
*G. Pontrelli, G. Boero, S. Internò (Taranto)*
- 13:20 – 14:30 Pausa pranzo

## *Encefalopatia associata a sintomi psichiatrici, epilessia, mioclono, neuropatia e ipertransaminasemia*

*F. Deleo, I. Pappalardo, G. Didato, C. Pastori, F. Villani*

*U.O. di Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Milano*

Presentiamo il caso clinico di una giovane donna affetta da una encefalopatia con sintomi psichiatrici, epilessia focale, stati di male, multilineuropatia sensitivo-motoria, mioclono multidistrettuale e ipertransaminasemia fluttuante.

Donna, 39 anni, familiarità e storia personale non significative. All'età di 36 anni comparsa di sporadiche mioclonie erratiche ai quattro arti associate a febbre e ipertransaminasemia. Non eseguiva accertamenti per quattro mesi, quando si recava presso il Pronto Soccorso di zona per un incremento delle mioclonie. In tale sede si verificava una prima crisi versiva di durata prolungata e importante agitazione psico-motoria, tale da richiedere una sedazione in Terapia Intensiva. Durante il ricovero venivano eseguiti numerosi accertamenti: un EEG che mostrava solo un pattern tipo FIRDA, una RM encefalo, un esame del liquor (con screening infettivologico e autoimmunitario, compresi gli ab anti NMDAr), TC e PET total body e biopsia cutanea risultati tutti negativi. Eseguiva anche biopsia epatica che mostrava una necrosi centrolobulare, della quale veniva ipotizzata una origine iatrogena. Successivamente iniziava una terapia antiepilettica (levetiracetam e clobazam), con iniziale controllo delle crisi, e un trattamento con prednisone, con miglioramento dell'ipertransaminasemia. Due mesi dopo nuova comparsa di iperpiressia, stato confusionale e sintomi psichiatrici. Un EEG documentava la presenza di uno stato epilettico focale emisferico destro trattato con midazolam. Veniva ripetuto un esame del liquor che documentava solo una modesta iperproteinorachia e una RM encefalo che mostrava una alterazione di segnale corticale a livello dei lobi temporo-occipito-parietali e del pulvinar a destra. Nell'ipotesi di una genesi disimmune iniziava trattamento con immunoglobuline ev. Tale trattamento coincideva con un netto miglioramento clinico (riduzione delle mioclonie e cognitivo-comportamentale). Proseguiva inoltre prednisone per os. Il beneficio risultava tuttavia solo temporaneo e dopo 8 mesi ricomparsa di crisi focali (motivo per cui veniva inserita la lacosamide), mioclonie e sintomi psichiatrici ad andamento ingravescente. Una elettroencefalografia mostrava la presenza di una multilineuropatia sensitivo-motoria. La RM encefalo invece mostrava la presenza di una sfumata alterazione di segnale della sostanza bianca dei centri semiovali, con prevalenza posteriore e risparmio delle “fibre a U”. Una nuova analisi del liquor documentava la presenza di iperproteinorachia, bande oligoclonali e auto-anticorpi anti GAD e GLU-R3 a basso titolo. Venivano eseguiti accertamenti genetici (POLG1, DPRLA, MERRF, MELAS, HNPP, NARP), metabolici (vitamina B12, folati, porfirine, lattato, piruvato, arilsulfatasi A, cerebroside beta galattosidasi) e tossici (mercurio, piombo, ketamina): risultati negativi. Sulla scorta del beneficio precedentemente ottenuto, ripeteva un nuovo trattamento con Ig-vena, sempre associato a prednisone. Tale trattamento ha coinciso nuovamente a un netto miglioramento clinico, sia sul versante epilettologico (scomparsa delle crisi e riduzione delle mioclonie) che cognitivo.

Nessuno degli accertamenti diagnostici effettuati ha permesso di formulare una diagnosi eziologica di certezza. La sintomatologia clinica, il suo andamento, gli esiti degli esami liquorali e la positiva risposta ai trattamenti immunomodulanti suggeriscono tuttavia una genesi disimmune.

## *Encefalite limbica associata ad anticorpi anti-LGI1: argomenti elettrografici e clinici per una natura epilettica dei caratteristici episodi “distonici” facio-brachiali*

*C.A. Galimberti, E. Tartara, P. Vitali*

*Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia*

Una donna di 90 anni, con multiple comorbidità cardiovascolari, diabete mellito, e insufficienza renale cronica, presentava nell'arco di alcune settimane un progressivo e subacuto scadimento delle condizioni cliniche generali e delle performances cognitive con rallentamento psicomotorio, associati ad insorgenza di fenomeni motori accessuali a carico di emivolto e arto superiore sinistro, a coscienza apparentemente integra, della durata di pochi secondi, con frequenza ingravescente fino a pluriquotidiana e occorrenza sia diurna che notturna. Il trattamento con Levetiracetam (fino a 1000 mg/die) e successiva aggiunta di Fenitoina (200 mg al dì) risultava inefficace. Entro due mesi dalla presentazione iniziavano fenomeni motori analoghi, ad occorrenza indipendente e con distribuzione controlaterale. Una TC encefalo documentava la presenza di due millimetrici meningiomi a sinistra (in sede frontale e temporale). Al ricovero dopo circa tre mesi dall'esordio delle manifestazioni venivano rilevati: agli esami ematochimici iposodiemia (120 mEq/l); alla RM encefalo segni di encefalopatia vascolare cronica e atrofia cerebrale diffusa; all'ECG blocco di branca destro completo e segni di sovraccarico ventricolare sinistro. L'esame chimico-fisico del liquor risultava negativo. Alle registrazioni video-EEG- poligrafiche in veglia e nel sonno dell'intera notte si documentavano numerosi brevi episodi di spasmo tonico simultaneamente a carico di orbicolare della bocca e delle palpebre e dell'arto superiore omolaterale, con lateralizzazione alterna, ad insorgenza sia in veglia e che durante sonno NREM; era riconoscibile in coincidenza all'EEG una attenuazione dell'attività elettrocorticale sulle derivazioni centro-parietali controlateralmente alle manifestazioni motorie. La ricerca degli anticorpi anti-SNC ha documentato la positività degli anticorpi anti-LGI1 su siero e su liquor. Dopo un ciclo di immunoglobuline ad alte dosi e.v.si è osservata una iniziale riduzione in frequenza degli episodi descritti, che hanno mostrato completa remissione con introduzione di Lacosamide (fino a 200 mg /die) in sostituzione della precedente terapia antiepilettica. La paziente è deceduta dopo circa un mese per complicanze internistiche.

La natura degli episodi facio-brachiali “distonici” nel contesto di encefalite limbica associata ad anticorpi anti-LGI1 è tuttora oggetto di controversia: è stato documentato in rari casi un corrispettivo EEG in forma di scariche elettrografiche epilettiche critiche focali ad insorgenza decine di secondi dopo il fenomeno distonico, controlaterali<sup>1</sup>.

Un pattern elettrografico di potenziale natura epilettica critica associato direttamente ai fenomeni motori e concordante per lateralizzazione, e la risposta clinica ad un trattamento antiepilettico, supportano l'ipotesi di una natura epilettica dei fenomeni motori caratteristicamente associati all'encefalite limbica da anticorpi anti-LGI1, la cui occorrenza è stata in questo caso documentata sia in veglia che durante sonno.

<sup>1</sup>Irani SR, et al. *Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. Brain. 2013 Oct;136(Pt 10):3151-62.*

## *Epilessia con crisi distoniche facio-brachiali: un quadro semeiologico ad alto valore diagnostico*

*E. Pasini<sup>1</sup>, P. Riguzzi<sup>1</sup>, R. Pantieri<sup>1</sup>, F. Santoro<sup>1</sup>, M. Crisci<sup>2</sup>, A. Zaniboni<sup>2</sup>, R. Michelucci<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *IRCCS delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna*

<sup>2</sup> *IRCCS delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Maggiore, Bologna*

Le crisi distoniche facio-brachiali sono state considerate un pattern clinico distintivo di epilessie su base disimmune, prodromiche della comparsa di encefaliti limbiche da anticorpi anti-LGI1 (Irani et al 2011). In letteratura è discusso il significato di tali crisi e manca una descrizione accurata del pattern elettro-clinico. Inoltre si tratta di condizioni estremamente rare. Riportiamo un recente caso studiato con un follow-up di 2 mesi

Una donna di 68 anni in buona salute si è presentata in PS per l'esordio, alcuni giorni prima, di episodi pluriquotidiani caratterizzati da vocalizzazione, deviazione della rima orale e "spasmo facciale" dell'emivolto destro, contrazione tonica all'arto superiore destro e possibile cedimento dell'arto inferiore omolaterale. Da allora, nonostante l'introduzione di numerosi farmaci antiepilettici, gli episodi sono persistiti a frequenza pluriquotidiana, interessando in modo indipendente anche l'arto superiore e l'emivolto di sinistra. La ricerca di anticorpi anti-LGI1 è risultata positiva a fronte di RMN encefalo ripetutamente negative. La terapia con steroide ha migliorato solo transitoriamente le crisi mentre la plasmaferesi è stata seguita da recente scomparsa delle crisi (la paziente è libera da crisi da 15 giorni anche se lamenta iniziale turba della memoria). Sono stati registrati numerosi episodi con video-EEG e poligrafia, in tempi diversi di evoluzione.

Crisi distoniche facio-brachiali ad alta frequenza a comparsa tumultuosa indicano una origine disimmune e orientano verso la ricerca di anticorpi anti-LGI1. Il significato fisiopatologico di tali crisi rimane comunque incerto e viene discusso alla luce dei dati video-EEG: espressione di un coinvolgimento corticale o espressione di un meccanismo più diffuso e sotto-corticale? Quale correlazione con la funzione della proteina Lgi1?



## *Esordio subacuto di epilessia farmaco resistente: un caso di encefalite autoimmune sieronegativa?*

*G.D. Oggioni<sup>^</sup>, V. Chiesa<sup>^</sup>, M.P. Canevini<sup>^\*</sup>*

*<sup>^</sup>Centro Epilessia, AO-San Paolo, Milano*

*<sup>\*</sup>Cattedra di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi, Milano*

Donna, 60 anni, non familiarità per epilessia. SPM nella norma. A luglio 2014 comparsa di episodi di “pensiero forzato” di cui al termine degli stessi non ricorda né sa riferire il contenuto, associati a impossibilità ad esprimersi verbalmente e deficit parziale di comprensione verbale e scritta, della durata di pochi secondi, inizialmente sporadici, poi progressivamente più frequenti e dopo due mesi pluriquotidiani. Gli EEG all’esordio mostrano incostantemente attività lenta aspecifica. La RMN encefalo evidenzia minimi segni di microangiopatia cronica. Prova CBZ, LEV e LTG, mal tollerati ed inefficaci. A giugno 2015 ricoverata per monitoraggio video-EEG prolungato. L’EEG prolungato documenta attività lenta a morfologia aguzza multifocale in veglia, attività lenta temporale sinistra in addormentamento, treni di attività rapida temporale sinistra in sonno NREM; registrati mediante video-EEG numerosi episodi a minima privi di chiaro e riproducibile correlato elettrico di scalpo. LTG (in corso prima del ricovero, inefficace) viene ridotta sino alla sospensione. Dopo 4 giorni la paziente presenta una crisi convulsiva senza prodromi. La valutazione psichiatrica e neuropsicologica risultano nella norma. Una PET encefalo con FDG non documenta aree di ipometabolismo, la revisione della RMN encefalo precedentemente eseguita evidenzia una sfumata iperintensità in FLAIR delle regioni amigdalino-ippocampali bilateralmente. Nel sospetto di una origine autoimmune dell’epilessia viene eseguita rachicentesi con ricerca su liquor e siero di anticorpi anti-VGCK, GluR3, GAD, NMDAr, LGI1, CASPAR2, antiHu, Yo, Ro, amfifisina, ANNA2, che risultano negativi come pure la ricerca di markers immunologici su siero. Dimessa con VPA, che controlla le crisi per un paio di settimane, poi gli episodi ricompaiono, nuovamente pluriquotidiani; quindi viene associata LCS, con beneficio transitorio ad ogni incremento posologico. Nonostante la negatività della ricerca di autoanticorpi su liquor e siero, nel sospetto di un’encefalite autoimmune sieronegativa, viene proposto alla paziente un tentativo di terapia immunomodulante con cortisone ev ad alte dosi, che per ora la paziente preferisce rimandare. L’obiettività neurologica è negativa (tranne per lieve tremore intenzionale AS dx comparso in concomitanza dell’introduzione di VPA).

## *Un caso di encefalite limbica sieronegativa di sospetta natura autoimmune*

*C. Stipa<sup>1</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, I. Naldi<sup>1</sup>, V. Vacchiano<sup>1</sup>, M. Vitiello<sup>1</sup>, B. Mostacci<sup>1,2</sup>, M. Crisci<sup>3</sup>, A. Zaniboni<sup>3</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>*Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

<sup>2</sup>*IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Clinica Neurologica, Bologna*

<sup>3</sup>*Neurologia-Stroke Unit, Ospedale Maggiore, Bologna*

Paziente di 50 anni con storia clinica negativa fino ai 44 anni, età in cui compaiono disturbo del sonno con agitazione motoria associata ad attività onirica, frequenti risvegli correlati a sintomatologia tipo restless legs e sonnolenza diurna. Dallo stesso periodo difficoltà nei movimenti oculari verticali e saltuari brevi episodi di diplopia. Dopo qualche mese comparsa di calo della libido e deficit erettivo con riscontro di ipogonadismo ipogonadotropo. Dai 45 anni compaiono inoltre modificazione della parola, che diventa “abburattata”, apatia, rallentamento ideomotorio e facile distraibilità.

All'età di 46 anni il paziente presenta una crisi epilettica generalizzata in sonno, in seguito alla quale viene ricoverato presso il nostro Istituto. L'esame obiettivo neurologico evidenziava paresi dello sguardo verticale e atassia nei movimenti di inseguimento lento nello sguardo orizzontale con frammentazione delle saccadi. L'EEG intercritico mostrava anomalie epilettiformi sulle regioni temporali di destra. Una RM encefalo evidenziava iperintensità di segnale delle strutture temporo-mesiali di ambo i lati, più evidente a destra. Sono stati eseguiti esami volti ad escludere cause paraneoplastiche, infettive e autoimmuni. L'esame citochimico del liquor evidenziava esclusivamente un danno della barriera emato-encefalica. Veniva iniziata terapia antiepilettica e, nell'ipotesi di una forma autoimmune, terapia steroidea con parziale miglioramento. Dopo alcuni mesi, recidiva di crisi epilettiche focali con secondaria generalizzazione; in occasione di un nuovo ricovero, riscontro di bande oligoclonali nel liquor. Segue un periodo di stabilità di circa 2 anni, fino all'età di 49 anni, quando compaiono un disturbo dell'equilibrio, maggiore rallentamento globale, episodi di confusione e allucinazioni uditive. In occasione di un recente ricovero è stata registrata una crisi elettrica temporale destra; alla RM di controllo riscontro di iperintensità di segnale in T2 dell'amigdala di sinistra, captante mezzo di contrasto. Ripetuti cicli di plasmaferesi e immunoglobuline hanno migliorato solo transitoriamente il quadro clinico.

Il caso viene presentato per discutere le possibili diagnosi differenziali e per avere suggerimenti sull'iter diagnostico e terapeutico.

## *Febbre, stato epilettico super-refrattario e claustrum: quale legame?*

*T. Martino<sup>1</sup>, G. d'Orsi<sup>1</sup>, M.G. Pascarella<sup>1</sup>, G. Carrillo<sup>2</sup>, G. Maestri<sup>2</sup>, M.T. Di Claudio<sup>1</sup>, D. Melchionda<sup>1</sup>, A. Mazzeo<sup>3</sup>, D. Cologno<sup>3</sup>, B. Lecce<sup>3</sup>, C. Avolio<sup>1</sup>, L.M. Specchio<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Centro Epilessia Universitario, S.C. di Neurologia Universitaria, Ospedali Riuniti di Foggia*

<sup>2</sup> *S.C. di Anestesia, Rianimazione e Terapia Intensiva, Ospedali Riuniti di Foggia*

<sup>3</sup> *S.S. di Neurofisiopatologia, Ospedali Riuniti di Foggia*

Paziente di sesso femminile, di anni 33, di origine bulgara, con anamnesi pregressa muta, giunge alla nostra attenzione per la comparsa di crisi epilettiche focali motorie a sinistra subentranti cui seguiva uno stato epilettico refrattario (mancata risposta a DZP 20 mg e.v. seguito da dose di carico di PHT 15 mg/Kg), per cui si rendeva necessaria analgo-sedazione e burst-suppression in ambiente rianimatorio. Nei cinque giorni precedenti la paziente aveva presentato febbre associata a cefalea e rallentamento ideativo. Durante la degenza rianimatoria veniva effettuata terapia con dosi di carico e successivo mantenimento di LEV, LCM, PB e terapia cortisonica ad elevato dosaggio (ciclo di metilprednisolone 1 g/die per cinque giorni), in assenza di risoluzione del quadro elettro-clinico (persistenza di crisi epilettiche focali motorie a sinistra a fronte di un quadro EEG grafico che documentava attività parossistica prevalente sulle derivazioni temporali di destra). In 4° giornata veniva eseguita RM encefalo, risultata nella norma; gli esami laboratoristici avevano permesso di escludere un interessamento encefalitico di origine infettiva, in presenza di anomalie liquorali di tipo infiammatorio (riscontro di bande oligoclonali, incremento di indice di Link). In 10° giornata veniva ripetuta una RM encefalo, che documentava la presenza di iperintensità in FLAIR in sede ippocampale e del claustrum bilateralmente. Pertanto alla luce del quadro strumentale - laboratoristico e nel sospetto di encefalite limbica su base disimmune, veniva introdotta terapia con immunoglobuline endovena (0,4 g/Kg per cinque giorni, con successivi cicli a cadenza settimanale), con risoluzione dello stato epilettico. Per la successiva diagnosi differenziale (encefalite limbica autoimmune/paraneoplastica) venivano eseguiti PET whole body (negativa), e ricerca di anticorpi contro antigeni neuronali intracellulari e di superficie (negativi). In 22° giornata veniva ripetuta la RM encefalo, che documentava riduzione dell'alterazione di segnale in sede ippocampale bilaterale, regressione dell'iperintensità a carico del claustrum bilateralmente, e prelievo liquorale in cui si osservava scomparsa delle bande oligoclonali.

A distanza di circa 90 giorni dalla risoluzione dello stato epilettico, la paziente presenta un quadro cognitivo caratterizzato da turbe della memoria a breve termine e deficit di fissazione, e una epilessia focale farmacoresistente sintomatica in terapia con PHT 300 mg/die + LCM 400 mg/die.

I punti che si portano in discussione comprendono: (1) l'eziologia (autoimmune) dello stato epilettico super-refrattario post-febbrile; (2) il ruolo del claustrum nella genesi e nel mantenimento dello stato epilettico; (3) terapia a lungo termine: antiepilettica vs immunosoppressiva.

## *Sindrome di Charles-Bonnet (CBS) successiva a stato di male epilettico associato a cavernomatosi multipla e mutazione del gene KRIT1*

*L. Ferri<sup>1,2</sup>, L. Sambati<sup>1,2</sup>, G. Loddo<sup>5</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, B. Mostacci<sup>1,2</sup>, L. Zummo<sup>1,2</sup>, L. Alvisi<sup>1,2</sup>, R. Poda<sup>1,2</sup>, F. Toni<sup>3</sup>, G. Pierangeli<sup>1,2</sup>, R. Terlizzi<sup>1,2</sup>, C. Sturiale<sup>4</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Clinica Neurologica, Bologna

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

<sup>3</sup> IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neuroradiologia, Bologna

<sup>4</sup> IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche, UOC Neurochirurgia, Bologna

<sup>5</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Università di Messina

Descriviamo il caso di una paziente di 62 anni affetta da cavernomatosi multipla associata a mutazione del gene KRIT1/CCM1. Familiarità per emicrania con aura nella madre e nella figlia. A 58 anni riscontro occasionale (TC encefalo eseguita per trauma cranico) di cavernoma in sede parieto-occipitale sinistra. Dai 60 anni 3 episodi, della durata di circa una settimana, caratterizzati da esordio acuto di emianopsia destra, cefalea pulsante continua emicranica sinistra e visione di fosfeni luminosi in movimento dal centro alla periferia dell'emicampo visivo destro. La TC encefalo eseguita a ogni episodio ha mostrato sanguinamento del cavernoma solo nel secondo episodio. Il primo ed il secondo episodio sono stati trattati con cortisone con regressione della sintomatologia mentre il terzo si è risolto in maniera spontanea. A 62 anni compare, in maniera acuta un episodio simile ai precedenti a cui si associano anche 5 episodi subentranti di deviazione degli occhi e del capo verso ds seguiti da impossibilità a parlare e successiva visione di strie scintillanti di colore giallo o rosso in movimento dal centro alla periferia dell'emicampo visivo destro. Al termine alterazione della denominazione o della capacità di discriminazione degli oggetti. L'EEG critico mostra attività di fondo "depressa" a sinistra, e scariche parossistiche occipitali di sinistra con diffusione ad entrambe le regioni occipitali, all'emisfero sinistro e alle regioni occipito-parieto-temporali destre. Inizia terapia con clobazam e levetiracetam con completa risoluzione delle crisi. Esegue studio di RM encefalo 3T, con sequenze mirate, che conferma la presenza della lesione cortico-sottocorticale nel giro occipitale medio di sinistra, circondata da aloni emoiderici, e descrive multiple lesioni cavernomatose di dimensioni millimetriche. L'analisi genetica molecolare evidenzia la presenza in eterozigosi della mutazione c.1024delG esone 11 del gene KRIT1/CCM1. Circa 4 giorni dopo, la paziente riferisce di vedere oggetti colorati (una bottiglia gialla, un fiore rosa, foglie, alberi e cespugli) nel campo visivo di destra. Durante questi episodi, l'esame obiettivo neurologico, l'esame del campo visivo, OCT, PEV ed EEG sono nella norma. La valutazione neuropsicologica mostra alterazioni delle funzioni di percezione visiva e di riconoscimento visivo. Proponiamo questo caso per discutere il ruolo dello stato epilettico nella modificazione della funzionalità corticale e nella genesi della CBS, le differenze semeiologiche e neurofisiologiche nella genesi delle allucinazioni nella CBS e durante le crisi epilettiche.

## *Crisi epilettiche subentranti e stati epilettici come unica manifestazione critica di malformazione di sviluppo corticale*

*G. d'Orsi, T. Martino, E. Carapelle, M.T. Di Claudio, D. Mancini, C. Avolio, L.M. Specchio*

*Centro Epilessia Universitario – S.C. di Neurologia Universitaria, Ospedale Riuniti, Foggia*

Paziente di sesso femminile e di anni 26, nata pre-termine da parto gemellare, ritardo mentale di grado lieve ed emiparesi sinistra. Dall'età di quattro mesi, epilessia farmacoresistente con episodi critici focali caratterizzati da manifestazioni motorie cloniche agli arti di sinistra, organizzate in episodi di lunga durata riconducibili a *cluster* e/o stati epilettici (in due occasioni ricovero in rianimazione). Negli ultimi sette anni, cadenza mensile di stati epilettici focali motori a sinistra della durata di 24 ore, con remissione spontanea. Ripetuti EEG eseguiti nel corso degli anni avevano documentato la presenza di frequenti anomalie epilettiformi prevalenti sulle derivazioni fronto-centro-temporali di destra, mentre la RM encefalo aveva mostrato una malformazione di sviluppo corticale riconducibile a pachigiria nella porzione media-posteriore di F1 e F2 a destra con interessamento del lobulo paracentrale, e in corrispondenza della circonvoluzione mesiale basale del lobo frontale di sinistra. Nell'ottobre del 2015, all'età di 26 anni, in seguito alla persistenza da 60 giorni di episodi critici reclutanti pluri-quotidiani, che avevano anche necessitato ricovero in rianimazione per tre giorni, la paziente fu sottoposta presso il nostro centro a monitoraggio continuo Video-EEG/poligrafico per 48 ore. Nel corso delle prime 36 ore di registrazione, e in terapia a base di levetiracetam 3000 mg/die + fenobarbital 100 mg/die + acido valproico 2000 mg/die + lacosamide 400 mg/die, sono stati registrati 152 episodi critici, organizzati in cluster, e caratterizzati clinicamente da irrigidimento con scosse degli arti di sinistra a fronte di un quadro EEG/poligrafico con una attività parossistica prevalente sulle derivazioni anteriori di destra associata ad incremento della frequenza cardiaca e ipopnea/apnea. Dopo dose di carico endovenosa di fenitoina sodica 15 mg/kg e successiva dose di mantenimento di 300 mg/die, non si sono presentati ulteriori eventi elettro-critici.

I punti che si portano in discussione riguardano: 1- l'inquadramento diagnostico di una epilessia con esclusive manifestazioni critiche di lunga durata; 2- Il ruolo della eziologia nella genesi degli episodi critici di lunga durata; 3- la terapia (farmacologica e non) nella gestione del quadro epilettologico.

## *Episodi parossistici di “sniffing”: inquadramento elettroclinico*

*G. Pontrelli, G. Boero, S. Internò*

*S.C. di Neurologia, Ospedale “SS. Annunziata”, Taranto*

Le crisi epilettiche a partenza dal lobo temporale possono manifestarsi con segni e sintomi peculiari, interpretabili talvolta come fenomeni primariamente psichici o, talaltra, come condizioni non epilettiche derivanti da apparati diversi dal SNC.

E' stata riportata la storia clinica, la diagnostica effettuata ed il Video-EEG del caso in esame. E' stata valutata la presenza di anomalie intercritiche e analizzato il pattern elettro-clinico critico.

Anamnesi perinatale nella norma. Sviluppo cognitivo e motorio regolare. Mancino corretto. Polipi nasali asportati all'età di 54 anni. All'età di 58 anni esordio di episodi caratterizzati da sensazione epigastrica definita come “metallica” di breve durata (secondi), associata a piloerezione, sudorazione e pallore. Dopo circa un mese questi episodi sono stati sostituiti da nuovi eventi parossistici (in veglia e sonno notturno): sensazione di “scossa elettrica” alla radice del naso, impaccio fugacissimo nell'eloquio di tipo espressivo, intenso “sniffing” (respiro nasale iperpnico), alterazioni del colorito al volto, mucosa oculare congesta con iperemia congiuntivale, talvolta piloerezione e disestesie delle gambe, parziale capacità di soppressione della crisi con manovre quali apnea o Valsalva; in nessuna occasione compromissione della coscienza. Tali episodi, della durata di circa 20 secondi, si sono ripresentati a frequenza progressivamente ingravescente fino a divenire pluriquotidiani. All'EEG intercritico, non chiare anomalie; all'EEG critico, asimmetria interemisferica con attività rapida puntata nelle derivazioni di destra. Alla RM Encefalo, riscontro di lesione di verosimile natura gliomatosa in sede temporale destra. Nessuna risposta alla terapia con corticosteroidi topico e gabapentin 600 mg/die. In alcune occasioni gli episodi si sono presentati dopo una apparente causa scatenante di tipo posizionale o termico.

Si sono posti dubbi sulla natura degli episodi, per la possibile diagnosi differenziale con cause locali, come la sindrome naso-oculare di Charlin. Tuttavia, la stereotipia clinica, il quadro EEG critico e la presenza di una dubbia lesione encefalica temporale, in concomitanza con un quadro rinoscopico negativo e in assenza di risposta a terapie anti-infiammatoria e anti-nevralgica, orienterebbe la diagnosi verso manifestazioni critiche di tipo epilettico da network ad espressione arcaica.

**AULA MAGNA**

**14:30 – 15:00** **Il trattamento farmacologico delle crisi generalizzate, uno scenario in evoluzione. Perampanel – studio 332 sul trattamento delle crisi tonico-cloniche primariamente generalizzate in pazienti con IGE**

*C. Di Bonaventura (Roma)*

**15:00 – 16:25** **Controversie in Epilettologia – età adulta / 2° sessione**

Coordinatori: *C. Di Bonaventura (Roma), S. Striano (Napoli)*

15:00 **Iperckemia, polineuropatia, epilessia, disordine del movimento, deterioramento cognitivo. Neuroacantocitosi?**  
*C. Leta, B. Mostacci, L. Licchetta, C. Stipa, L. Alvisi, F. Bisulli, P. Tinuper (Bologna)*

15:17 **Epilessia generalizzata “a manifestazione polimorfa”: caso clinico**  
*D. Fatuzzo, L. Giuliano, G. Mainieri, V. Lingenti, V. Sofia (Catania)*

15:34 **Episodi accessuali di perdita di coscienza in un paziente con malattia di Fabry: utilità del “Calgary Syncope Seizures Score”?**  
*S. Calabrò, S. Gasparini, E. Ferlazzo, V. Cianci, C. Sueri, U. Aguglia (Catanzaro, Reggio Calabria)*

15:51 **Una terapia difficile da togliere**  
*G. Assenza, G. Pellegrino, C. Benvenga, C. Campana, G. Di Pino, E. Fabrizio, R. Fini, V. Di Lazzaro, M. Tombini (Roma)*

16:08 **Una sindrome “dei piedi inquieti” (moving toes syndrome) di natura epilettica?**  
*F. Brigo, E. Trinka, R. Nardone, F. Tezzon (Verona, Salisburgo - AT, Merano)*

## *Iperckemia, polineuropatia, epilessia, disordine del movimento, deterioramento cognitivo. Neuroacantocitosi?*

*C. Leta<sup>1</sup>, B. Mostacci<sup>1,2</sup>, L. Licchetta<sup>1,2</sup>, C. Stipa<sup>1</sup>, L. Alvisi<sup>1,2</sup>, F. Bisulli<sup>1,2</sup>, P. Tinuper<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> *Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

<sup>2</sup> *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna*

Descriviamo il caso di un paziente di 47 anni affetto da epilessia con crisi secondariamente generalizzate, disturbo del movimento a tipo tics, corea e tremore di riposo alle mani, polineuropatia sensitiva prevalentemente assonale e iperCKemia.

Familiarità per malattia di Parkinson e disturbi psichiatrici nel ramo materno. A 22 aa incidente stradale con politrauma cranico. A 26 anni riscontro di iperCKemia ed esordio di crisi epilettiche caratterizzate da aura olfattiva, afasia, versione del capo e degli occhi verso sinistra, perdita di coscienza, irrigidimento diffuso, trisma con occasionale morsus, rossore in volto, respiro stertoroso. Le crisi sono favorite da iperpiressia, dimenticanza della assunzione della terapia e stress e si verificano solitamente durante il sonno, nella prima parte della notte. Iniziale beneficio con la carbamazepina. Verso i 38 anni aumento in frequenza degli episodi fino a plurimensili.

Dai 43 anni tremore di riposo alle mani e progressiva rigidità all'arto inferiore sinistro e difficoltà nella marcia. A ciò si associano movimenti involontari delle spalle e degli arti che si accentuano in situazioni di stress e che determinano in alcune occasioni la caduta degli oggetti dalle mani. Numerose parafasie semantiche.

EON: tremore di riposo alle mani bilaterale evidente durante la marcia; fine tremore posturale mano dx; movimenti a tipo tics delle spalle, del tronco e delle gambe con frequenti vocalizzazioni e rumori inspiratori a tipo grugnito; rari movimenti coreici a livello degli arti inferiori. RM encefalo: atrofia dello striato (putamen e caudato). EEG: anomalie parossistiche frontali a destra. SPECTDATSCAN: ipocaptazione bilaterale a livello del caudato. Test neuropsicologici: MMSE 30/30 (punteggio corretto 28.89); prestazioni deficitarie in prove di memoria verbale a lungo termine e nella batteria che esplora le funzioni esecutive frontali. Analisi liquorale: negativa. EMG: lievi segni compatibili con una polineuropatia periferica prevalentemente sensitiva. BIOPSIA MUSCOLARE sofferenza muscolare neurogena. CPK 1741 U/l (vn < 170), prevalente a sinistra. Ricerca acantociti su striscio di sangue periferico: positiva (rarissimi).

Presentiamo questo caso fortemente suggestivo per Neuroacantocitosi per descrivere il quadro clinico di questa rara entità e per meglio caratterizzare il fenotipo epilettologico.



## *Epilessia generalizzata “a manifestazione polimorfa”: caso clinico*

*D. Fatuzzo, L. Giuliano, G. Mainieri, V. Lingenti, V. Sofia*

*Dipartimento “G.F. Ingrassia”, Università di Catania*

Le epilessie generalizzate idiopatiche riconoscono diverse caratteristiche clinico-eeg che ne permettono la differenziazione. Non sempre è possibile definire i vari quadri clinici e vi sono ancora delle sindromi di epilessie generalizzate non riconosciute dalle classificazioni ILAE.

Descriviamo il caso di una ragazza di 20 anni giunta alla nostra osservazione per la presenza, dall'età di due anni, di crisi generalizzate tonico-cloniche a frequenza mensile ed assenze con mioclonie palpebrali e “cadute del capo” pluriquotidiane, resistenti alla terapia farmacologica. Tale fenomenologia è stata, in passato, considerata espressione di Lennox-Gastaut. Al momento dell'osservazione in terapia con lamotrigina 400 mg/die, etosuccimide 750 mg/die. La paziente è stata sottoposta ad indagini sierologiche, radiologiche e monitoraggio neurofisiologico.

Le registrazioni di lunga durata video-eeg hanno messo in evidenza attività di fondo alfa bilaterale e reagente, presenza di risposta fotoparossistica e frequenti scariche di PO e PPO diffuse su tutte le regioni della durata di 3-4 secondi. Tali sequenze si presentano frequentemente dopo chiusura degli occhi e sono spesso precedute da attività rapida reclutante a 15 Hz. Clinicamente sono associate a rallentamento della conta, mioclonie palpebrali, buccali o agli arti superiori e caduta del capo. Durante sonno NREM sono stati registrate simili bouffées con apparente assenza di correlato clinico.

La valutazione del livello intellettivo WAIS-R e la risonanza magnetica encefalica sono risultate nella norma.

Sono state effettuate le modifiche terapeutiche per cercare di migliorare la condizione clinica, con parziale riduzione della frequenza critica

Il caso presentato esprime un insieme di caratteristiche descritte separatamente nelle varie forme di epilessia generalizzata: epilessia con assenze miocloniche, epilessia con mioclonie palpebrali alla chiusura degli occhi, epilessia mioclonica giovanile, epilessia con assenze e mioclonie periorali. Si pone il quesito di possibile unicità nosologica di caso non ancora riportato in letteratura con tali caratteristiche.

## *Episodi accessuali di perdita di coscienza in un paziente con malattia di Fabry: utilità del “Calgary Syncope Seizures Score”?*

*S. Calabrò<sup>1,2</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, V. Cianci<sup>2</sup>, C. Sueri<sup>1,2</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>*

*<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università “Magna Graecia”, Catanzaro*

*<sup>2</sup>Centro Regionale Epilessie, Ospedale “Bianchi – Melacrino – Morelli”, Reggio Calabria*

Descriviamo un paziente con manifestazioni accessuali in corso di malattia di Fabry, che ponevano dubbi diagnostici differenziali fra crisi epilettiche e sincopi.

Uomo di 64 anni, affetto da malattia di Fabry diagnosticata sulla base di ridotti livelli sierici di alfa-galattosidasi, manifestatasi clinicamente in giovane età con acroparestesie ed ipertrofia ventricolare sinistra. Dall'età di 58 anni il paziente iniziava a presentare episodi di breve durata, caratterizzati da fugace “sensazione vertiginosa” senza perdita di coscienza, a frequenza pluriannuale. Dopo circa 5 anni iniziavano altresì episodi caratterizzati da sensazione di formicolio ascendente dagli arti inferiori verso il capo e palpitazioni, seguite da fissità dello sguardo e breve perdita di coscienza, a frequenza mensile. Eseguiva RMN encefalo, risultata nella norma ed EEG che documentava la presenza di isolate anomalie lente theta in sede temporale sinistra. Nel sospetto di epilessia focale il paziente iniziava terapia con topiramato (TPM) fino a 200 mg/die, senza alcun beneficio clinico durante 3 mesi. In occasione di una visita, i familiari esibivano una videoregistrazione home-made di un episodio accessuale della durata di circa 15 secondi, caratterizzato da perdita del contatto, sguardo fisso, deviazione del capo a sinistra, flessione dell'arto superiore destro, emissione di vocalizzi, rossore in volto. Tale episodio era seguito da rapida ripresa. L'aumento di TPM a 300 mg/die era inefficace nel controllare le crisi la cui frequenza rimaneva mensile. Dopo qualche settimana, per la comparsa di precordialgie, il paziente era ricoverato in Cardiologia e sottoposto a monitoraggio ECG continuo durante il quale presentava un episodio (simile ai precedenti) cui corrispondeva un'asistolia della durata di diversi secondi. Si procedeva all'impianto di pacemaker bicamerale con defibrillatore ed alla sospensione graduale del TPM, con scomparsa degli episodi (follow-up 4 mesi).

In questo paziente, la semeiologia degli episodi induceva a porre diagnosi di crisi epilettiche (Calgary Syncope Seizures Score = 2). Solo la registrazione di un episodio sotto monitoraggio ECG permetteva di giungere ad un corretto inquadramento diagnostico. Questo caso dimostra che gli attuali criteri diagnostico-differenziali fra crisi epilettiche e sincopi dovrebbero essere perfezionati, in particolare per quanto riguarda le sincopi cardiogene.



## *Una terapia difficile da togliere*

*G. Assenza, G. Pellegrino, C. Benvenega, C. Campana, G. Di Pino, E. Fabrizio, R. Fini, V. Di Lazzaro, M. Tombini*

*Neurologia Clinica, Università Campus Biomedico di Roma*

Riportiamo il caso di un ragazzo di 26 anni, operaio presso segheria di una falegnameria industriale, giunto alla nostra osservazione in merito a valutazione terapeutica per l'occorrenza di 5 episodi di perdita di coscienza negli ultimi 3 anni. Il paziente riferisce il verificarsi degli episodi unicamente durante prelievo di sangue venoso, così come accade anche a suo padre e sua madre, riconoscendo come sintomo prodromico l'offuscamento del visus e riferendo rapida ripresa dello stato di coscienza dopo pochi istanti. Gli astanti riferiscono che il paziente presenta in tali occasioni l'improvvisa insorgenza di pallore, sudorazione algida, caduta a terra caratterizzata da riduzione del tono muscolare, solo talvolta seguita da irrigidimento asimmetrico degli arti e "qualche scossa" degli arti superiori. L'ultimo episodio è occorso presso un grande policlinico ove veniva eseguito in urgenza un EEG che mostrava frequenti diffusi punta-onda a 3 Hz, incrementati in corso di iperpnea. Il tilt test eseguito presso il nostro Policlinico induce una sincope vaso-vagale e l'EEG standard conferma le anomalie epilettiformi suddescritte. Un test di latenza di risposta durante le anomalie epilettiformi mostra un ritardo delle risposte rispetto ai periodi di assenza delle anomalie.

Considerato il lavoro del paziente, voi lo lascereste senza terapia?

## *Una sindrome “dei piedi inquieti” (moving toes syndrome) di natura epilettica?*

*F. Brigo<sup>a,b</sup>, E. Trinkac, R. Nardone<sup>a,c</sup>, F. Tezzon<sup>a</sup>*

<sup>a</sup> Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università di Verona

<sup>b</sup> Dipartimento di Neurologia, Università di Salisburgo, Austria

<sup>c</sup> Centro Epilessia LICE, Merano

Si descrive il caso di una donna (22 anni) affetta da movimenti involontari e continui a carico delle dita dei piedi, diagnosticati in altra Sede come di origine psicogena. L'anamnesi fisiologica era normale. La paziente non assumeva farmaci e non presentava malattie in anamnesi. Una settimana prima della nostra valutazione la paziente aveva notato dei movimenti involontari, continui ed irregolari a carico delle dita del piede sinistro, inizialmente associati a movimenti analoghi coinvolgenti anche le dita del piede destro in maniera simultanea, questi ultimi regrediti dopo circa due ore. La paziente aveva riferito anche sensazioni disestesiche all'emisoma di sinistra della durata di pochi secondi. L'obiettività neurologica inizialmente evidenziava movimenti in flessione a carico delle ultime tre dita associati a movimenti di flesso-supinazione del piede di sinistra. La restante obiettività neurologica era perfettamente normale. Una settimana dopo comparivano movimenti analoghi a carico delle dita del piede di destra, questa volta asincroni rispetto a quelli perduranti al piede di sinistra. Gli esami di routine ematochimica, l'assetto vasculitico e reumatologico, e l'esame liquorale erano normali. Negativi erano anche gli autoanticorpi contro antigeni onco-neuronali e quelli per encefaliti autoimmuni. Si riscontrava unicamente un aumento degli autoanticorpi contro la tireoglobulina (9.6 UI/mL; valori normali <4.1), peraltro con funzionalità tiroidea conservata. Gli studi di conduzione nervosa periferica e l'elettromiografia (EMG) erano normali. I potenziali evocati somato-sensoriali evidenziavano una risposta corticale di ampiezza abnormemente elevata a destra dopo stimolo all'arto inferiore sinistro. La co-registrazione EEG-EMG evidenziava isolate sharp waves sulle regioni fronto-centrali con alternante prevalenza di lato, che si attenuavano nella fase di sonnolenza e scomparivano nello stadio II del sonno NREM. L'EMG (elettrodi ad ago inseriti nei muscoli estensore breve delle dita e flessore del quinto dito) evidenziava un'attivazione simultanea dei muscoli agonisti ed antagonisti in entrambi i piedi, con chiara asincronia tra destra e sinistra. L'iper ventilazione e lo sforzo mentale inducevano un marcato aumento in ampiezza e frequenza dei movimenti. La RM encefalo e midollo erano normali. Si iniziava un trattamento con levetiracetam (3000 mg/die), poi associato ad eslicarbazepina (1200 mg/die), con attenuazione della sintomatologia. Comparivano tuttavia delle fascicolazioni diffuse, associate ad iperidrosi, insonnia, disestesie ai 4 arti e tinnito, questi ultimi della durata di pochi secondi. Si decideva quindi di somministrare metilprednisolone (1g/die per 5 giorni) seguito da prednisone (1 mg/kg) per 2 settimane, con netta attenuazione della sintomatologia.

**AULA MAGNA**

**16:25 – 18:07**

**Selezione dei Candidati al trattamento neurochirurgico e Soluzioni neurochirurgiche e follow-up a distanza**

Coordinatori: *V. Chiesa (Milano), G. Di Gennaro (Pozzilli), S. Francione (Milano), M. Giulioni (Bologna)*

16:25

**Sindrome di Lennox: basta un'alterazione alla RM per essere candidati alla chirurgia...?**

*F. Boscaïni, S. Francione, V. Pelliccia, A. Citterio, K. Sambusida, F. Beccaria, G. Capovilla (Mantova, Milano)*

16:42

**Chirurgia dell'epilessia e sospetta epilessia bi-temporale: astensione o "margini"?**

*S. Casciato, P.P. Quarato, A. Mascia, A. D'Aniello, L.G. Grammaldo, M. De Risi, G.N. Meldolesi, R. Morace, V. Esposito, G. Di Gennaro (Roma, Pozzilli)*

16:59

**Paziente con crisi parziali complesse e dati non invasivi divergenti correlati ad un network epilettogeno diffuso**

*A. Russo, P. Jayakar, I. Miller, S. Bhatia, G. Gobbi, M. Duchowny (Bologna, Miami - US)*

17:16

**EEG critico di scalpo in un caso di epilessia focale frontale: implicazioni di network?**

*E. Tartara, P. Vitali, L. Tassi, C.A. Galimberti (Pavia, Milano)*

17:33

**Encefalopatia epilettica e displasia corticale focale Ia, quali approcci chirurgici?**

*L. de Palma, A. de Benedictis, M. Trivisano, S. Cappelletti, F. Vigevano, N. Specchio, C.E. Marras (Roma)*

17:50

**Epilessia sintomatica in paziente con eterotopia nodulare e polimicrogiria centro-temporo-parieto-occipitale destra trattata con termocoagulazione dei noduli eterotopici**

*S. Cossu, A. De Benedictis, L. de Palma, S. Cappelletti, M. Trivisano, R. Messina, C.E. Marras, F. Vigevano, N. Specchio (Roma)*

**18:07 – 18:55**

**Diagnostica Neurofisiologica e di Neuroimmagine**

Coordinatori: *G. d'Orsi (Foggia), F. Minicucci (Milano), P. Vitali (Pavia)*

18:07

**Crisi riflesse da cubo di Rubik**

*M. Albini, M. Fanella, J. Fattouch, S. Casciato, A. Morano, L.M. Basili, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma, Pozzilli)*

18:21

**Stato di male refrattario in paziente portatrice di mutazione del canale del calcio CACNA1A**

*E. Leopizzi, M. Impellizzeri, G. Fanelli, A. Ardisson, T. Granata, N. Nardocci, F. Minicucci (Milano)*

18:36

**Epilessia da toxoplasmosi in un paziente immunocompetente: una diagnosi difficile**

*C. Sueri, E. Ferlazzo, M.S. Carpentieri, V. Cianci, S. Gasparini, M. Campello, S. Gabrielli, A. Gangemi, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro, Roma)*

**18:55**

**Verifica dell'apprendimento con test ECM**

## *Sindrome di Lennox: basta un'alterazione alla RM per essere candidati alla chirurgia...?*

F. Boscaini<sup>1</sup>, S. Francione<sup>2</sup>, V. Pelliccia<sup>2</sup>, A. Citterio<sup>3</sup>, K. Sambusida<sup>2</sup>, F. Beccaria<sup>1</sup>, G. Capovilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Regionale per l'Epilessia, U.O. Neuropsichiatria Infantile, A.O. C. Poma, Mantova

<sup>2</sup> Centro Regionale per la Chirurgia dell'Epilessia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

<sup>3</sup> Neuroradiologia, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Presentiamo il caso di un bambino di 5 anni. Anamnesi muta, sviluppo nella norma. Esordio di crisi a tipo di spasmi all'età di 3 anni e 5 mesi. Dopo un mese comparsa di episodi caratterizzati da "sguardo strano, disorientato, si incupisce e fa una risatina".

Viene visto in un primo Centro dove esegue EEG che mostra "asimmetria del tracciato per prevalenza in sede temporale sx di componenti lente e anomalie epilettiformi in sede centrale paramediana dx e temporale bilaterale". Esegue RMN refertata nella norma ed un QI (QIT=109 QIP=97 QIV=117). Inizia terapia con VPA senza risposta.

Osservato presso il Centro Regionale per l'Epilessia di Mantova all'età di 3 anni e 7 mesi. Quadro elettroclinico compatibile con Sindrome di Lennox. In occasione del primo EEG riscontro di anomalie focali a sx, nei successivi evidenza di focalità dx. Tentativo terapeutico con LTG ma crisi invariate. Con l'introduzione della RFN, febbre a 40°C, EEG nettamente migliorato con arresto delle crisi per 2 mesi e mezzo. Successiva ricomparsa di crisi e caduta del QI (QIT=80 QIV=94 QIP=80). Tutti i farmaci sono risultati inefficaci: VPA, VPA+LTG, VPA+LTG+AZM, VPA+AZM, VPA+AZM+RFN, VPA+AZM +RFN+FLB.

Introduzione Hydrocortisone provoca riduzione delle crisi, normalizzazione EEG e reazione psicotica. Ripete RMN presso altra Neuroradiologia; "piccola immagine lineare di alterato segnale sottocorticale frontale sx riferibile a spazio perivascolare ampliato con minima componente gliotica associata". Invio al Centro per la Chirurgia dell'Epilessia di Niguarda.

Esegue VideoEEG: PO bifrontali con incostante predominanza sx, ma coesistenza di anomalie asincrone in temporale medio dx. In sonno, incremento delle anomalie che sono chiaramente multi-focali con almeno 3 localizzazioni: frontale anteriore sx e dx, temporale dx e temporo-frontale sx. Registrati nel sonno alcuni risvegli "parossistici" associati ad appiattimento dell'attività elettrica in bifrontale seguito da lunga scarica di PO ritmiche diffuse, senza chiara predominanza. Registrato un episodio critico durante il quale dopo un movimento del capo verso dx si aggrappa al tavolo e rimane bloccato, con capo e busto orientati a dx, per più di 1 min, al termine del "blocco" presenta alcuni rumori di gola e poi vomita. Anche in questo caso la scarica associata è caratterizzata da un appiattimento dell'EEG in bi-frontale seguito da una lunga sequenza di PO ritmiche molto più diffuse e senza chiara predominanza di lato. Eseguita nuova RMN che conferma l'iperintensità nella sostanza bianca frontale intermedia sx, con solco corrispondente che appare lievemente ispessito in un disegno corticale della regione non del tutto canonico.

Oggetto di discussione è l'indicazione chirurgica in presenza di una chiara alterazione displasica e di anomalie EEG multifocali.

## *Chirurgia dell'epilessia e sospetta epilessia bi-temporale: astensione o “marginì”?*

*S. Casciato<sup>\*</sup>, P.P. Quarato<sup>#</sup>, A. Mascia<sup>#</sup>, A. D'Aniello<sup>#</sup>, L.G. Grammaldo<sup>#</sup>, M. De Risi<sup>#</sup>, G.N. Meldolesi<sup>#</sup>, R. Morace<sup>#</sup>, V. Esposito<sup>^</sup>, G. Di Gennaro<sup>#</sup>*

*\* Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, “Sapienza” Università di Roma, Roma*

*^ Dipartimento di Neurochirurgia, “Sapienza Università di Roma”, Roma*

*# Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

La chirurgia dell'epilessia rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura nei soggetti affetti da epilessia temporale sintomatica farmacoresistente, nella maggioranza dei casi praticabile senza l'ausilio di indagini invasive.

Più complesso è invece l'approccio ai casi dove le correlazioni anatomico-elettro-cliniche, pur nell'ambito di una diagnosi di una epilessia temporale, non concordano per una forma unilaterale.

Presentiamo il caso di un soggetto di sesso maschile di 24 anni, destrimane, diploma di scuola media superiore, con una epilessia focale farmacoresistente sintomatica, giunto alla nostra osservazione per valutazione prechirurgica. Esordio delle crisi a circa 3 anni con episodi di tipo parziale a semeiologia ipomotoria e successivamente crisi TC secondariamente generalizzate. La RM cerebrale documentava la presenza una lesione temporale eteroplasica temporale dx neocorticale anteriore e per tale motivo, presso altro centro, a 4 anni veniva eseguita lesionectomia (esame istologico: tumore disembrionblastico neuroepiteliale) con, tuttavia persistenza delle crisi, farmacoresistenti; la semeiologia delle crisi attuali è di tipo automotorio con aura psico-esperienziale.

Lo studio prechirurgico (RM 3T con esiti pregresso intervento in sede temporale destra, video-EEG con anomalie epilettiformi intercritiche ad espressione temporale sinistra e crisi a semeiologia automotoria con EEG di difficile lateralizzazione) ha fornito dati anatomico-elettro-clinici che non consentono una chiara lateralizzazione della zona epilettogena introducendo la problematica di una esplorazione vs astensione da una chirurgia dell'epilessia.

## *Paziente con crisi parziali complesse e dati non invasivi divergenti correlati ad un network epilettogeno diffuso*

A. Russo<sup>1</sup>, P. Jayakar<sup>2</sup>, I. Miller<sup>2</sup>, S. Bhatia<sup>3,4</sup>, G. Gobbi<sup>1</sup>, M. Duchowny<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup> IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Bologna

<sup>2</sup> Department of Neurology and Comprehensive Epilepsy Program, Brain Institute, Nicklaus Children's Hospital, Miami, Florida, USA

<sup>3</sup> Departments of Neurological Surgery, Nicklaus Children's Hospital, Miami, Florida, USA

<sup>4</sup> Department of Neurology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA

L'epilessia del lobo temporale mesiale è la più forma più frequente di epilessia farmacoresistente ed è comunemente associata a sclerosi ippocampale. Sebbene l'ippocampo è l'area epilettogena primaria per molti dei pazienti con epilessia del lobo temporale associata a sclerosi dell'ippocampo, il network epilettogenico potrebbe estendersi oltre l'ippocampo.

Descriviamo la storia di una paziente di 16 anni con epilessia farmacoresistente caratterizzata da crisi che esordiscono con multiple aeree, la prima delle quali sempre olfattiva, seguite da una fase convulsiva generalizzata, incontinenza e letargia post-critica. La frequenza delle crisi era di 2 volte al mese, la durata inferiore ai 3 minuti. In terapia con Levetiracetam 1000mg/die. La valutazione prechirurgica non invasiva mostrava dati discordanti. L'EEG intercritico mostrava punte multifocali frontali, temporali posteriori ed occipitali di destra; l'EEG critico mostrava un verosimile esordio delle crisi dal lobo occipitale destra; alla RM encefalo emergeva una sclerosi ippocampale destra; le indagini neuroradiologiche funzionali (FDG-PET intercritica e SPECT critica) mostravano dati non localizzanti. Per tal motivo è stata intrapresa la valutazione prechirurgica invasiva, dalla quale emergeva una zona epilettogena localizzata ad una ristretta area del lobo occipitale. Per tal motivo è stata effettuata una resezione limitata ad una area molto ridotta a livello del lobo occipitale. La paziente è libera da crisi e senza terapia antiepilettica da 4 anni.

C'è un crescente consenso che il fenomeno epilessia sia sotteso da estesi network neuronali, l'individuazione dei quali rappresenta un concetto chiave per la comprensione di questa malattia.

In questo contesto concettuale si può ipotizzare che vi sia un'area cerebrale responsabile dell'esordio e della propagazione delle crisi (hub) ed altre (nodes) che sono solo coinvolte in modo remoto. La libertà delle crisi post-intervento chirurgico diventa improbabile senza rimozione della regione "hub" primaria.

Il nostro caso dimostra che l'ippocampo rappresentava molto probabilmente solo un nodo non-pacemaker del network, mentre la lesione occipitale era la zona epilettogena primaria, la rimozione della quale ha portato alla risoluzione delle crisi.



## *EEG critico di scalpo in un caso di epilessia focale frontale: implicazioni di network?*

E. Tartara\*, P. Vitali\*, L. Tassi<sup>§</sup>, C.A. Galimberti\*

\* Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, IRCCS Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

<sup>§</sup> Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari". Ospedale Niguarda, Milano

Una donna di 46 anni, bilingue (italiano-inglese), destrimane, con epilessia farmaco-resistente esordita all'età di 17 anni e con sospetto ricorrente di crisi psicogene associate, veniva ricoverata per monitoraggio video-EEG poligrafico (LTM). In anamnesi venivano riportate alla presentazione manifestazioni episodiche compatibili con crisi focali (esordio con fenomeni versivi clonici del capo verso destra) ad evoluzione in crisi convulsiva tonico-clonica ad espressione bilaterale, occorrenti in veglia. Si presentavano successivamente: crisi convulsive in sonno; episodi sia in veglia (con rischio di caduta) che in sonno (risvegliata dai fenomeni motori) con manifestazioni motorie versive ed emicloniche senza sicura alterazione della coscienza; episodi prolungati caratterizzati da condizione "confusionale" fluttuante associate o meno ad episodi tonico-clonici. Queste tre ultime tipologie di manifestazioni persistevano con variabile frequenza al momento dell'osservazione, indifferenti a vari tentativi terapeutici con farmaci antiepilettici, tradizionali e di nuova generazione. RegISTRAZIONI EEG eseguite nel corso del tempo non avevano mai evidenziato anomalie epilettiformi; TC e RMN encefalo erano risultate non significative.

Dopo 24 ore di LTM senza manifestazioni cliniche o elettrografiche, l'EEG mostrava insorgenza di attività epilettiforme bilaterale a variabile morfologia (treni ripetitivi di attività cuspidata a 6-7 Hz, riportata in letteratura in associazione ad alcune tipologie di displasia corticale<sup>1</sup>, componenti di punta-polipunta, complessi di punta seguita da onda lenta, attività monomorfa di minore ampiezza) con maggiore espressione sulle derivazioni fronto-centro-temporali, e particolarmente sulla regione frontale anteriore, prevalenza a sinistra, marcata propensione a diffusione emisferica, in più episodi di durata fino a decine di minuti. Clinicamente venivano rilevati in concomitanza variabile alterazione delle diverse prestazioni cognitive testate (con maggiore compromissione della lingua italiana nelle funzioni linguistiche), fenomeni motori focali (orbicolari di occhi e bocca) e fenomeni di inibizione globale fino a blocco con alterazione del contatto. La RM encefalo 3T ha evidenziato una dubbia malformazione della regione fronto-polare e basale sinistra. Ulteriori indagini condotte nell'ipotesi di trattamento neurochirurgico hanno evidenziato un'area di ipometabolismo (PET) e la focalizzazione delle anomalie epilettiformi intercritiche registrate in successiva circostanza (HD-EEG) a livello fronto-polare sinistro.

Le manifestazioni elettrocliniche descritte sembrano rispecchiare il possibile ruolo di struttura hub di alcune disfunzioni epilettogene focali, nel generare e propagare l'attività epilettica critica ad altri network che agiscono a loro volta come generatori "secondari" di attività sincrona<sup>2</sup>.

L'intervento neurochirurgico mirato a livello frontale sinistro (aree polari, orbitarie, del giro del cingolo), previsto a breve termine, potrà fornire ulteriori informazioni a carattere eziologico e funzionale.

<sup>1</sup> Gambardella A, et al. Usefulness of focal rhythmic discharges on scalp EEG of patients with focal cortical dysplasia and intractable epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996 Apr;98(4):243-9

<sup>2</sup> Varotto G, et al. Epileptogenic networks of type II focal cortical dysplasia: A stereo-EEG study. *Neuroimage.* 2012 Jul 2;61(3):591-8

## *Encefalopatia epilettica e displasia corticale focale Ia, quali approcci chirurgici?*

*L. de Palma<sup>1</sup>, A. de Benedictis<sup>2</sup>, M. Trivisano<sup>1</sup>, S. Cappelletti<sup>1</sup>, F. Vigevano<sup>1</sup>, N. Specchio<sup>1</sup>, C.E. Marras<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> *Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

<sup>2</sup> *Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Riportiamo il caso di una bambina di 5 aa, giunta alla nostra osservazione per la prima volta a 4 aa, secondogenita, senza familiarità per epilessia.

Viene riferito uno sviluppo psicomotorio inizialmente regolare a cui segue dai 3 mesi una successiva regressione psicomotoria. Al momento della valutazione la bambina deambula con sostegno, non presenta un linguaggio comunicativo, il contatto oculare è presente. Dal punto di vista epilettologico le prime crisi iniziano a 3 mesi con dei cluster di spasmi apparentemente simmetrici a cui dai 3 aa di età si sono aggiunte delle crisi toniche bilaterali con caduta.

Gli EEG si sono caratterizzati fin dall'esordio da un rallentamento dell'attività di fondo bilaterale, con delle anomalie epilettiformi prevalentemente posteriori a livello perisilvano. Gli spasmi epilettici registrati mostravano un maggiore coinvolgimento della regione perisilvana posteriore sinistra. Dal punto di vista eziologico presso il centro di appartenenza ha eseguito uno screening metabolico (ammonio, lattato, aminoacidi plasmatici, acidi organici urinari e spot acilcarnitine), un esame cromosomico e un CGH array tutti nella norma.

A 4 anni l'EEG appariva complessivamente rallentato bilateralmente con delle onde lente maggiormente espresse a livello dell'emisfero sinistro senza un chiaro gradiente antero-posteriore. L'attività epilettiforme era molto abbondante sotto forma di complessi punta e polipunta onda indipendenti a livello fronto-temporale sinistro e fronto-centrale destro con tendenza alla sincronizzazione secondaria. A sinistra tuttavia le anomalie epilettiformi avevano più spesso un aspetto pseudoritmico con delle sequenze di polipunta onda. Si evidenziavano inoltre delle sequenze di attività rapida a circa 20-25 Hz, nettamente prevalenti a livello fronto-temporale sinistro con tendenza alla diffusione bilaterale.

Sono stati registrati degli spasmi isolati con una componente tonica muscolare talvolta prevalente a destra e corrispettivo EEG caratterizzato da una attività rapida prevalente a livello delle regioni fronto centrali sinistre.

Si registravano inoltre delle crisi toniche in veglia e dei fenomeni mioclonici in sonno senza chiara lateralizzazione clinica o EEG. La RM cerebrale mostrava una diffusa alterazione di segnale a livello della giunzione cortico sottocorticale visibile nelle sequenze T2 pesate a livello dell'emisfero sinistro ed una complessiva riduzione di volume di tale emisfero, evidente soprattutto a livello delle regioni soprasilvane.

Si decideva pertanto di eseguire una emisferotomia con tecnica parasagittale secondo Delalande, a livello istologico si evidenziava su tutti i campioni una displasia di tipo Ia. La paziente a 7 mesi dall'intervento non ha più presentato episodi critici. Gli EEG hanno mostrato una progressiva riduzione dell'ampiezza dell'attività elettrica con la persistenza di anomalie epilettiformi emisferiche sinistre che non diffondono a destra. A livello dell'emisfero controlaterale persistevano delle anomalie a tipo punta-punta onda di bassa ampiezza fronto-temporali quasi esclusivamente in sonno. Nel post operatorio ha presentato un idrocefalo con necessità di shunt ventricolo-peritoneale, successivamente rimosso per multiple infezioni del catetere senza necessità di ulteriore riposizionamento.

*Epilessia sintomatica in paziente con eterotopia nodulare e polimicrogiria centro-temporo-parieto-occipitale destra trattata con termocoagulazione dei noduli eterotopici*

*S. Cossu, A. De Benedictis, L. de Palma, S. Cappelletti, M. Trivisano, R. Messina, C.E. Marras, F. Vigevano, N. Specchio*

*Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Presentiamo il caso di un paziente di 19 anni destrimane, con esame neurologico nella norma e livello cognitivo borderline (QIT 71), con epilessia dall'età di 12 anni con crisi pluriquotidiane: alcune "a minima" (durata 10-15") ad esordio con déjà vecu/sensazione epigastrica ascendente, riduzione del contatto, possibile perdita degli oggetti a livello della mano sinistra ; altre "maggiori" con perdita del tono muscolare dell'arto superiore di sinistra, deviazione di capo e occhi a sinistra, stato confusionale (30-40") e dubbio deficit postcritico emisomico sinistro. Incostante secondaria generalizzazione. Farmacoresistenza fin dall'esordio. L'EEG intercritico ha mostrato anomalie epilettiformi e anomalie lente in sede fronto-centro-temporale destra talora con diffusione emisferica. Le crisi sono caratterizzate da un'attività rapida diffusa ad origine fronto-centro-parietale destra con diffusione emisferica destra. La RM cerebrale ha evidenziato un'eterotopia nodulare e polimicrogiria centro-temporo-parieto-occipitale destra. La RM funzionale motoria mostra un'attivazione anteriore alla malformazione. Alla luce della estrema estensione della lesione e dei segni motori precoci durante le crisi è stata eseguita una Stereo EEG esplorante l'intera malformazione e la regione sensorio-motoria destra. Da un punto di vista SEEG le anomalie intercritiche sono prevalentemente parieto-temporali mentre le crisi si caratterizzano per una attività rapida molto diffusa, più tonica probabilmente a livello della regione centrale senza precessione a livello dei noduli. Durante le stimolazioni dei noduli temporo-parietali sono state riprodotte numerose auree, ma non crisi complete. Al termine dell'esplorazione abbiamo eseguito 26 termocoagulazioni a livello dei noduli eterotopici. Il paziente, a un mese, presenta una netta riduzione delle crisi (da 10/die a 3-4 a settimana), ora di brevissima durata (5") con manifestazioni cliniche a minima (solo aura e dubbia perdita del contatto senza perdita di oggetti).

## *Crisi riflesse da cubo di Rubik*

*M. Albini<sup>1</sup>, M. Fanella<sup>1</sup>, J. Fattouch<sup>1</sup>, S. Casciato<sup>1,2</sup>, A. Morano<sup>1</sup>, L.M. Basili<sup>1</sup>, A.T. Giallonardo<sup>1</sup>, C. Di Bonaventura<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Centro per la cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università "Sapienza" di Roma*

<sup>2</sup>*Istituto "Neuromed" IRCCS, Pozzilli, Isernia*

Sin dall'antichità è stata formulata l'ipotesi che le crisi epilettiche possano essere indotte e facilitate da stimoli esterni. Tali crisi epilettiche, definite crisi riflesse, possono essere generalizzate o focali, con o senza compromissione del contatto, idiopatiche o supportate da lesioni cerebrali focali. Molti sono inoltre gli stimoli che possono indurre una crisi riflessa, e sono stati classificati in stimoli semplici (visivi, somatosensoriali), complessi (come il mangiare, l'immersione in acqua calda), da funzioni cerebrali superiori (crisi indotte da linguaggio, da bugie, musicogeniche, aritmetiche) e stimoli auto-indotti. Tuttavia ancora oggi non esiste una chiara classificazione delle epilessie riflesse che vengono menzionate tra le epilessie e sindromi elettrocliniche con "rapporto età-insorgenza meno specifico" (Berg et al., 2010).

Caso clinico: Descriviamo il caso di un ragazzo di 39 anni, destrimane, con familiarità in linea materna per epilessia non meglio specificata, affetto dall'età di 16 anni da un'epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche a carico degli arti superiori seguite a volte da assenze. Tali crisi si mostrano riflesse ad attività che richiedono concentrazione ed utilizzo di funzioni prassiche come stenografare, giocare con le costruzioni, con il cubo di Rubik e video-games. Sono stati pertanto eseguiti Video-EEG con poligrafia e prove di attivazione e neuroimmagini.

Durante i monitoraggi v-EEG sono state messe in atto varie prove di attivazione (lettura, scrittura, disegno, esecuzione di compiti bimanuali con costruzioni e cubo di Rubik). Nell'esecuzione del cubo di Rubik e nell'utilizzo delle costruzioni sono state osservate mioclonie a carico degli arti superiori bilateralmente, talora asimmetriche, con correlato elettrico a tipo punta e punta-onda diffuso. Tale pattern elettro-clinico si è osservato, seppur con frequenza ridotta, durante il solo pensiero dell'atto motorio o l'osservazione attenta di terze persone che eseguivano il gesto, nel disegnare figure semplici e complesse e nell'utilizzo del computer. La scrittura ha indotto la comparsa delle sole anomalie elettriche in assenza di sintomatologia clinica mentre la lettura e la stimolazione luminosa intermittente non hanno indotto modificazioni del tracciato. La RMN encefalo è risultata essere nella norma.

Il caso clinico risulta interessante poiché ancora oggi non è chiaro il meccanismo eziopatogenetico delle crisi epilettiche riflesse. Molti studi sembrano suggerire l'implicazione di fisiologici "sistemi funzionali" che sarebbero ipereccitabili nei pazienti con crisi riflesse.

## ***Stato di male refrattario in paziente portatrice di mutazione del canale del calcio CACNA1A***

*E. Leopizzi<sup>1</sup>, M. Impellizzeri<sup>1</sup>, G. Fanelli<sup>1</sup>, A. Ardisson<sup>2</sup>, T. Granata<sup>2</sup>, N. Nardocci<sup>2</sup>, F. Minicucci<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> *Dipartimento di Neurofisiologia clinica, Ospedale S. Raffaele, Milano.*

<sup>2</sup> *U.O. di Neuropsichiatria infantile, Istituto Nazionale Neurologico "C. Besta"*

Mutazioni del gene CACNA1A ricorrono in letteratura associate a forme di emicrania emiplegica familiare, turbe cerebellari e in rari casi anche con crisi epilettiche. In alcuni casi sono riportati attacchi emicranici severi in seguito a trauma cranico con associato edema cerebrale unilaterale in alcuni casi crisi epilettiche prolungate unilaterali nell'infanzia o nella prima adolescenza (<sup>1,2</sup>). La paziente è nata a termine da gravidanza normo decorsa, dai tre mesi di vita presentava aumento della circonferenza cranica e ritardo nello sviluppo neuromotorio. Eseguiva una RM encefalo a 8 mesi dove si evidenziava una dubbia atrofia vermiana e cerebrellare confermata ad un controllo a 23 mesi. A 20 mesi presentava un primo episodio caratterizzato da una perdita di coscienza successiva ad emesi e chetosi quindi un secondo episodio a tre anni caratterizzato da perdita di coscienza, ipertono ed apnea di breve durata per cui veniva condotta c/o il PS OSR dove appariva soporosa poco contattabile. Nell'EEG si evidenziava un'alterazione dell'attività di fondo ed una focalità lenta in sede temporale sinistra. Lo stato di sopore si risolveva spontaneamente dopo circa 6 ore, nel contempo seguiva rialzo febbrile. In considerazione del quadro dismorfico (macrocrania e presenza di bozze frontali pronunciate), del ritardo psicomotorio (linguaggio assente, mantiene la posizione assisa ma non la stazione eretta) eseguiva rivalutazione genetica che evidenziava mutazione del gene CACNA1A. Giunge alla nostra osservazione a quasi 4 anni, quando viene condotta in PS OSR in seguito ad un graduale peggioramento delle condizioni neurologiche con comparsa di manifestazioni motorie ripetitive dopo caduta terra con trauma cranico. In PS la paziente giungeva sedata ed intubata. Presentava crisi comiziali subentranti alla visita e all'EEG si osservava un'alterazione dell'attività di fondo a carico delle regioni temporali di sinistra con anomalie epilettiformi continue. Si approfondiva il livello di sedazione e si ricoverava in Neuroranimazione. Nel corso della degenza si osservava una modificazione del quadro EEG con presenza di attività critica su entrambi gli emisferi, espressa in modo indipendente. Si manteneva la sedazione con propofol talora in associazione con tiopentale sodico per il controllo delle crisi monitorate mediante EEG in continuo. Eseguiva RMN encefalo che mostrava alterazioni post-critiche a livello temporo-occipito-parietale bilateralmente. Contemporaneamente si impostava politerapia antiepilettica (clobazam e fenobarbital), cui la paziente rispondeva parzialmente. A quattro giorni dall'esordio dei sintomi si osservava un peggioramento del quadro radiologico con riscontro di importante edema cerebrale biemisferico alla TC encefalo e riduzione del sistema ventricolare sovratentoriale. Tali dati venivano confermati ad una successiva RM encefalo dove vi era un'accentuazione e maggior estensione delle alterazioni temporo-occipito-parietali bilaterali; rigonfiamento delle circonvoluzioni corrispondenti ed appianamento degli spazi subaracnoidei. Si introduceva terapia con Acetazolamide e veniva incrementata la terapia antiepilettica aggiungendo prima Topiramato, poi Dintoina. Si procedeva quindi alla progressiva sospensione della sedazione, si assisteva ad un parziale miglioramento del quadro EEG e clinico: la bambina era vigile, in grado di esplorare l'ambiente, presentava movimenti stereotipati diffusi.

<sup>1</sup> Yamazaki S, Ikeno K, Abe T, Tohyama J, Adachi Y. Hemiconvulsion-hemiplegia-epilepsy syndrome associated with CACNA1A S218L mutation. *Pediatr. Neurol.* 2011;

<sup>2</sup> Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation. Zangaladze A, Asadi-Pooya AA, Ashkenazi A, Sperling MR. *Epilepsy Behav.* 2010

## *Epilessia da toxoplasmosi in un paziente immunocompetente: una diagnosi difficile*

C. Sueri<sup>1</sup>, E. Ferlazzo<sup>1,2</sup>, M.S. Carpentieri<sup>3</sup>, V. Cianci<sup>1,2</sup>, S. Gasparini<sup>1,2</sup>, M. Campello<sup>4</sup>, S. Gabrielli<sup>5</sup>, A. Gangemi<sup>6</sup>, U. Aguglia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Centro Regionale Epilessie, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Græcia" di Catanzaro

<sup>3</sup> U.O. di Malattie Infettive, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria

<sup>4</sup> U.O. di Neurochirurgia, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria

<sup>5</sup> Dipartimento di Salute Pubblica e Malattie Infettive, Università "La Sapienza", Roma

<sup>6</sup> U.O. di Neuroradiologia, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria

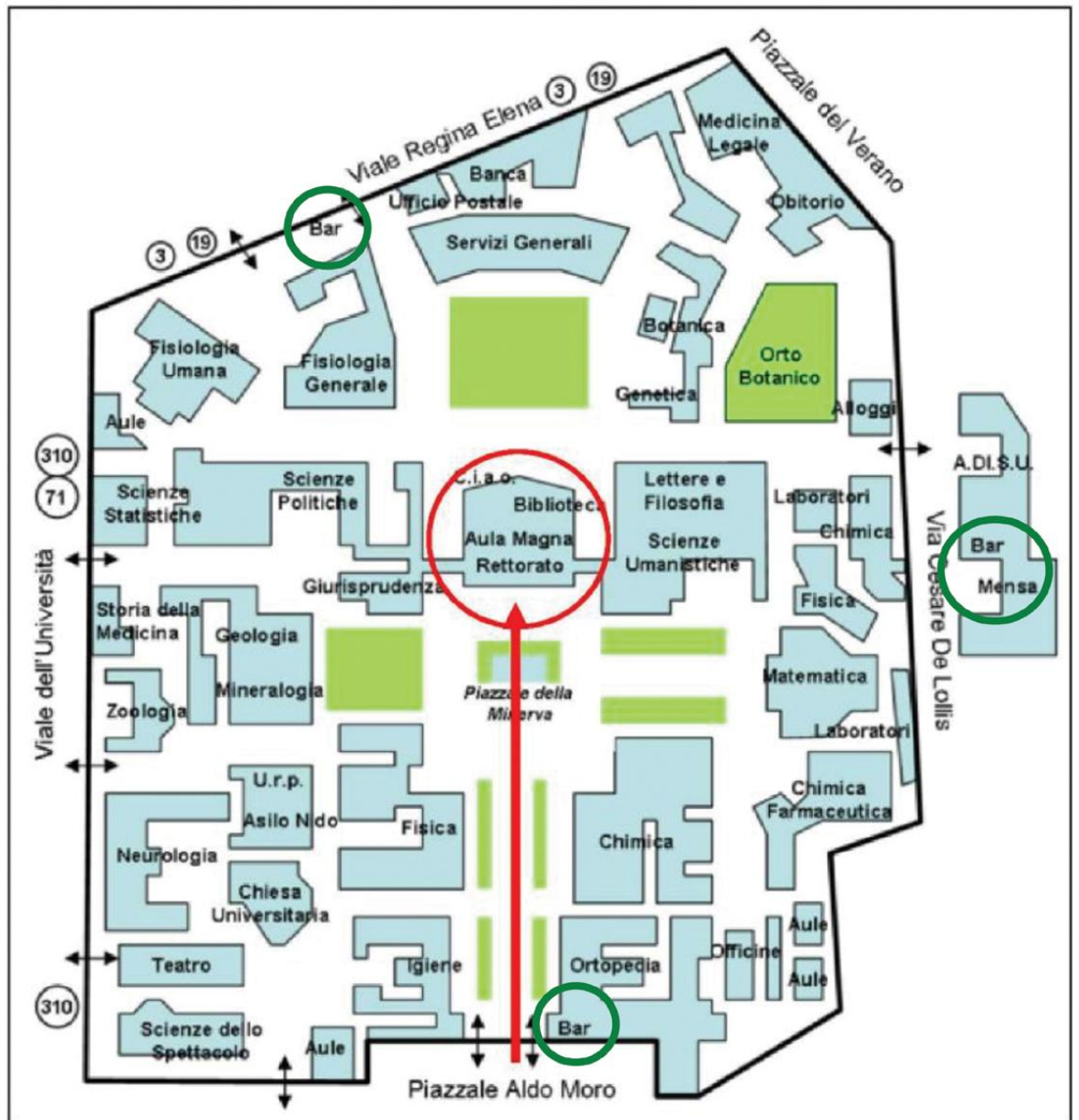
La Toxoplasmosi cerebrale è una rara causa di epilessia in pazienti immunocompetenti. Descriviamo un soggetto immunocompetente con epilessia da toxoplasmosi la cui diagnosi ha richiesto un iter diagnostico complesso.

Uomo di 30 anni giungeva alla nostra osservazione a causa di sporadiche ed improvvise cadute di origine non determinata insorte negli ultimi 5 anni. Tali episodi erano costantemente seguiti da pianto immotivato e non erano associati a rottura del contatto. Dalla stessa epoca soffriva di frequenti cefalee tensive episodiche a risoluzione spontanea. L'esame obiettivo neurologico intercritico era nella norma. L'EEG evidenziava un modico rallentamento sulle regioni temporali di sinistra. La TC mostrava multiple calcificazioni localizzate nei nuclei della base e nei centri semiovali. La RM evidenziava lesioni cistiche con edema perilesionale che non assumevano contrasto, di possibile natura parassitaria. Lo screening parassitologico su siero e liquor era negativo. Gli esami ematologici non evidenziavano immunodepressione. Iniziava terapia empirica antiparassitaria (albendazolo) ed antiepilettica (topiramato). Per il persistere degli episodi di caduta, nel corso di 15 mesi erano stati aggiunti lacosamide e fenobarbitale senza beneficio. Inoltre sopraggiungeva cefalea intrattabile e la TC evidenziava un aumento di volume delle lesioni cistiche e dell'edema perilesionale con dislocazione delle strutture mediane. Per tale motivo il paziente veniva sottoposto ad asportazione urgente di due lesioni cistiche. Il paziente è sempre stato afebrile. L'esame molecolare con PCR sul pezzo operatorio era positivo per DNA di *T.gondii*. Dopo 5 mesi di terapia antiepilettica e antiparassitaria persistevano crisi nonostante terapia con fenobarbitale e levetiracetam.

L'assenza di febbre, l'immunocompetenza e la negatività degli esami su siero e liquor hanno ritardato la diagnosi in questo soggetto. L'iter diagnostico in questi pazienti può richiedere l'esame istologico e molecolare.



Policentrico







Con il contributo non condizionato di



