



Riunione Policentrica in Epilettologia Roma, 24-25 gennaio 2019

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



**PROGRAMMA SCIENTIFICO
LIBRO DEGLI ABSTRACT**

Consiglio Direttivo LICE 2017-2020

Presidente
Oriano Mecarelli

Vice Presidente
Laura Tassi

Past President
Giuseppe Capovilla

Segretario
Carlo Andrea Galimberti

Tesoriere
Angela La Neve

Consiglieri
Vincenzo Belcastro
Francesca Bisulli
Giuseppe d'Orsi
Monica Lodi
Stefano Meletti
Nicola Specchio
Pasquale Striano

Comitato Scientifico Policentrico 2019

Giancarlo Di Gennaro
gdigennaro@neuromed.it

Giuseppe d'Orsi
giudorsi@yahoo.it

Carlo Andrea Galimberti
carloandrea.galimberti@mondino.it

Monica Lodi
monica.lodi@asst-fbf-sacco.it

Oriano Mecarelli
oriano.mecarelli@uniroma1.it

Stefano Meletti
stefano.meletti@unimore.it

Pasquale Striano
strianop@gmail.com

Organizzatore Locale

Oriano Mecarelli

Dipartimento di Neuroscienze Umane – Sapienza Università di Roma

Sede

Aula Magna del Rettorato - Sapienza Università di Roma

Piazzale Aldo Moro, 1 - **L'accesso dal Piazzale della Minerva è interdetto**
Utilizzare l'ingresso in Viale Regina Elena 334 (ingresso C.I.A.O.)

Obiettivo Formativo

Documentazione clinica. Percorsi clinico-assistenziali diagnostici e riabilitativi, profili di assistenza - profili di cura

ECM

PTS - Provider n.1293 - ha provveduto all'accreditamento dell'evento no. 244311 per un massimo di 400 discenti con 3,6 crediti formativi per le seguenti categorie professionali:

Medico Chirurgo: Neurologia, Neuropsichiatria Infantile, Neurofisiopatologia, Neurochirurgia, Neuroradiologia, Pediatria, Pediatria (Pediatri di libera scelta)
Tecnici di Neurofisiopatologia

Al fine di ottenere i crediti ECM il partecipante dovrà:

** ritirare e compilare, in ogni sua parte, la scheda anagrafica (schede riconsegnate incomplete non verranno prese in considerazione ai fini dell'ottenimento dei crediti) e il modulo di valutazione dell'evento*

** riconsegnare le schede, debitamente compilate, al termine dell'evento formativo*

** garantire il 90% della propria presenza in aula (sarà previsto un sistema di rilevamento delle presenze)*

Al termine dell'evento, una volta verificata la frequenza effettiva alle varie sessioni scientifiche del Congresso e la corretta compilazione della documentazione sopra indicata, i discenti aventi diritto ai crediti riceveranno entro 90 giorni dal termine dell'evento il certificato con l'indicazione dei crediti assegnati.

Segreteria Organizzativa



CONGRESSI

SEGRETERIA LICE

Via Nizza 45, 00198 Roma

Tel. 06 85 35 55 90

Fax 06 85 35 60 60

www.ptsroma.it/poli2019

segreteria.lice@ptsroma.it



Giovedì 24 gennaio

09:00 Registrazione

AULA MAGNA

Riunione Commissione Genetica

10:00 – 11:00 **Discussione casi selezionati**

**Encefalopatia con epilessia resistente ad esordio precoce:
esito fatale in due pazienti con mutazione BRAT1**
P. De Liso (Roma)

**Mutazione di BRAT1 con fenotipo epilettologico mild:
descrizione di un caso clinico**
I. Bagnasco (Torino)

Due nuove mutazioni in SYNGAP1: aspetti clinici, EEGrafici e genetici
R. Epifanio (Bosisio Parini)

11:00 – 13:00 **Studi Collaborativi**

Aggiornamenti e nuove proposte

Registro clinico e biobanca KCNQ2/3
M. Tagliatela (Napoli)

Epilessie Temporali
C. Nobile (Padova)

Epilessie Focali
L. Licchetta (Bologna)

Sequenziamento esomico nelle Encefalopatie Epiletiche
M. Trivisano (Roma)

Epilessie Miocloniche Progressive
S. Franceschetti (Milano)

Studio della storia naturale della Malattia di Lafora
R. Michelucci (Bologna)

**Studio collaborativo di correlazione-genotipo fenotipo in pazienti
con aploinsufficienza di STXBP1**
G. Balagura (Genova)

Studio collaborativo in pazienti con sindrome del ring 14
G. Gobbi (Bologna)

13:00 – 14:00 Pausa pranzo



Encefalopatia con epilessia resistente ad esordio precoce: esito fatale in due pazienti con mutazione BRAT1

*P. De Liso¹, L. Fusco¹, M. Valeriani¹, L. De Palma¹, M. Trivisano¹, A. Terracciano², N. Specchio¹,
F. Vigevano¹*

*¹UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, ²Laboratorio di Genetica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma*

Mutazioni del gene BRAT1 sono state associate a fenotipi clinici con severità variabile, caratterizzati da microcefalia congenita, dismorfie facciali, encefalopatia con epilessia resistente, disfunzione autonoma, ipertono e rigidità diffusi e disturbo del movimento di tipo ipercinetico.

Descriviamo due casi con mutazioni ad eterozigosi composta a carico di questo gene.

Caso 1. Paziente che giunge alla nostra attenzione in settima giornata di vita per microcefalia congenita e crisi epilettiche esordite a due ore di vita in assenza di storia di sofferenza perinatale. Clinicamente presentava dismorfie facciali (rime palpebrali strette e dirette verso l'alto, naso tubulare e con punta arrotondata, lieve micrognazia) ed ipertono generalizzato di grado moderato-severo. L'EEG documentava mioclonie epilettiche, resistenti a PB, LEV, CZP, MDZ e VPA, ma anche un mioclono sottocorticale spontaneo e stimolo indotto. Alla risonanza dell'encefalo, quadro neuroradiologico di atrofia ponto-cerebellare, per la quale era stata ipotizzata inizialmente una mutazione a carico dei geni CASK e TSEN. Trasferita in rianimazione per episodi di apnea in corso di crisi subentranti, decede all'età di due mesi e mezzo a seguito di sepsi e ARDS.

Caso 2. Bambina nata a termine con SGA. aCGH su liquido amniotico nella norma. All'obiettività clinica, presentava dismorfie facciali (fronte sfuggente, rime palpebrali allungate, radice nasale alta, labbra spesse, mento triangolare), ipertono generalizzato e suzione ipovalida. Ad un mese e mezzo di vita, esordio epilettico con crisi toniche subentranti associate a desaturazione documentate all'EEG, che mostrava anomalie epilettiformi multifocali prevalenti sulle regioni medio-posteriori bilateralmente. Le crisi sono state da subito resistenti e la paziente nel tempo ha assunto PB, CZP, B6, CBZ, PHT, TPM, LEV, CLB, VGB, PER, dieta chetogena, VNS, idrocortisone, ACTH e CBD. L'RM encefalo ha mostrato una semplificazione girale. Dopo circa 6 mesi di stazionarietà delle condizioni cliniche con crisi a frequenza plurisettimanale, è deceduta all'età di 3 anni a seguito di insufficienza respiratoria acuta in corso di infezione da Bocavirus.

Bibliografia

1. *Srivastava S, Olson HE, Cohen Js et al. BRAT1 Mutations Present with a Spectrum of Clinical Severity. Am J Med Genet A. 2016 Sep;170(9):2265-73*
2. *Horn D, Weschke B, Knierim E et al. BRAT1 mutations are associated with infantile epileptic encephalopathy, mitochondrial dysfunction, and survival into childhood. Am J Med Genet A. 2016 Sep;170(9):2274-81*
3. *Celik Y, Okuyaz C, Arslankoylu AE, Ceylaner S. Lethal neonatal rigidity and multifocal seizure syndrome with a new mutation in BRAT1. Epilepsy Behav Case Rep. 2017 May 25;8:31-32*



Mutazione di BRAT1 con fenotipo epilettologico mild: descrizione di un caso clinico

I. Bagnasco¹, P. Dassi¹, F. Tallarico¹, G.B. Ferrero², A. Brusco³

¹SC NPI Ospedale Martini - Asl Città di Torino-Torino

²Dipartimento di Scienze pediatriche e dell'Adolescenza, A.O. Città della Salute, Torino

³Dipartimento di Scienze Mediche - Genetica Medica, A.O. Città della Salute, Torino

Mutazioni in BRAT1 sono abitualmente associate ad un fenotipo severo conosciuto come RMFSL (rigidity and multifocal syndrome lethal neonatal) caratterizzati da crisi epilettiche farmacoresistenti, ipertono, instabilità autonoma, decesso precoce.

Riportiamo il caso di un paziente di 5 aa giunto alla nostra osservazione all'età di 12 mesi per approfondimenti diagnostici in merito a severo ritardo delle acquisizioni neuropsicomotorie e del linguaggio, microcefalia marcata e dismorfismi.

Il quadro neuroradiologico ha evidenziato nel tempo un'atrofia cerebellare. Sul versante epilettologico gli eeg iniziali non evidenziavano anomalie epilettiformi ma nel tempo si sono manifestati crisi a tipo staring con associato pallore e cianosi periorale.

Il trattamento farmacologico ha portato ad un controllo completo degli eventi. I numerosi accertamenti in ambito genetico e metabolico sono risultati negativi; solo grazie allo studio dell'esoma effettuato in collaborazione con i colleghi genetisti all'interno del progetto Neurowes dell'Università di Torino nell'ambito del consorzio Autism Sequencing Consortium del Mount Sinai Hospital di New York si è potuto identificare un quadro di eterozigosi composta a carico di BRAT1.

Le mutazioni riscontrate nel nostro paziente sono state segnalate in un unico altro caso in letteratura ma in assenza di epilessia e con associata distrofia retinica al momento non identificata nel nostro caso che manifesta comunque alterazioni neurofisiologiche della via visiva.

Bibliografia

- 1. Inner retinal Dystrophy in a patient with biallelic sequence variants in BRAT1, Ophthalmic Genetics, 2017 vol 38:6, 559-561*
- 2. BRAT1 mutations present with a spectrum of clinical severity, American Journal of Medical Genetics Part A, vol 170, Issue 9, June 2016*



Due nuove mutazioni in SYNGAP1: aspetti clinici, EEGrafici e genetici; confronto con i dati in letteratura

R. Epifanio¹, A. Decio², N. Zanotta¹, R. Giorda³, C. Zucca¹

¹Servizio di Neurofisiopatologia, ²UO Neuroriabilitazione, ³Laboratorio di Biologia Molecolare IRCCS E. MEDEA Bosisio Parini (LC)

Vengono esposti i dati relativi a 2 bambine rispettivamente di 13 e 8 anni, con anamnesi famigliare negativa, periodo perinatale e post-natale regolare. Entrambe hanno avuto un ritardo nello sviluppo psicomotorio meno significativo per gli aspetti relativi alla motilità, più marcato negli aspetti relativi al linguaggio. Non presentano dismorfismi.

La prima paziente ha presentato un primo episodio critico generalizzato in febbre a 18 mesi e un secondo episodio a 3 anni, dopo il quale è stata impostata terapia con Acido Valproico. Successivamente ha presentato assenze con mioclonie palpebrali plurisettimanali, migliorate dopo l'aggiunta in terapia di Lamotrigina. L'EEG appare irregolare nell'organizzazione con sequenze di anomalie epilettiformi critiche ed intercritiche generalizzate.

La seconda paziente non ha mai presentato crisi. Un EEG eseguito all'età di 7 anni per il ritardo del linguaggio ha dimostrato la presenza in sonno di sequenze di anomalie epilettiformi generalizzate.

In entrambe le indagini diagnostiche effettuate: RM encefalo, approfondimenti metabolici, visita oculistica ed ORL sono risultate negative.

Un pannello NGS per le epilessie criptogeniche ha evidenziato in entrambe una alterazione de novo nel gene SYNGAP1.

In entrambe i dati psicometrici e neuro-psicologici hanno evidenziato una disabilità intellettiva di grado medio con maggiore compromissione linguistica.

Ci sembra utile esporre i due casi perché in parte le nostre pazienti rispecchiano quanto già descritto in letteratura: caratteristiche EEG e della disabilità intellettiva da tenere presenti nel sospettare questa eziologia. Alcune peculiarità in particolare della seconda paziente, ci sembrano meritevoli di segnalazione per una più completa e dettagliata correlazione genotipo-fenotipo.

Bibliografia

1. *J Med Genet.* 2016 Aug;53(8):511-22. Genetic and neurodevelopmental spectrum of SYNGAP1-associated intellectual disability and epilepsy Mignot C et al.
2. *Mol Cell Neurosci.* 2018 Sep;91:140-150 Species-conserved SYNGAP1 phenotypes associated with neurodevelopmental disorders Kilinc M et al.



AULA MAGNA

14:00 – 15:15

Videoteca: crisi riflesse

Coordinatori: *G. Cantalupo (Verona), S. Striano (Napoli)*

Presentazione di casi clinici

14:00

Epilessia focale strutturale da esiti di PRES emorragica con crisi a tipo “attacco di nostalgia” riflesse al disegno tridimensionale

D. Chiarello, E. Ricci, A. Lividini, S. Ubertiello, D.M. Cordelli (Bologna)

14:15

Mioclono corticale focale riflesso: studio clinico e neurofisiologico di un caso

E. Tartara, G. d'Orsi, C.A. Galimberti (Pavia, Foggia)

14:30

Epilessia fotosensibile con peculiare modalità di autoinduzione delle crisi, quale meccanismo patofisiologico?

E. Cesaroni, S. Matricardi, S. Cappanera, S. Siliquini, L. Porfiri, C. Passamonti, N. Zamponi (Ancona)

14:45

Due casi di epilessia musicogenica

L. Mirandola, G. Monti, G. Giovannini, S. Meletti (Modena, Torino)

15:00

Crisi riflesse: un'unica entità o diverse entità con il solo fattore scatenante in comune?

G. Tumminelli, V. Pelliccia, V. Mariani, P. d'Orio, M. Rizzi, L. Tassi (Milano)



Epilessia focale strutturale da esiti di PRES emorragica con crisi a tipo “attacco di nostalgia” riflesse al disegno tridimensionale

D. Chiarello, E. Ricci, A. Lividini, S. Ubertiello, D.M. Cordelli

UO Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliero Universitaria, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna

Paziente di 14 anni. Destrimane. Nato a termine da parto eutocico dopo gravidanza complicata. Buon adattamento perinatale. Regolare sviluppo psicomotorio. A 7 anni diagnosi di Leucemia Mieloide Acuta per cui ha effettuato trapianto allogenico di cellule staminali (HSCT) complicato da ematoma subdurale destro e lesione emorragica parieto-occipitale omolaterale con necessità di decompressione cranica ed evacuazione ematoma. Dopo 9 giorni insorgenza di stato di male non convulsivo temporo-occipitale sinistro associato clinicamente a deviazione oculare destra. Eseguita RM encefalo e posta diagnosi di PRES. A distanza di qualche mese comparsa di episodi caratterizzati da parestesie in regione temporale destra e piloerezione a carico dell'emivolto omolaterale, con successivo interessamento discendente a tutto il soma e deja-vecu (“attacco di nostalgia”). Gli episodi risultano scatenati da esposizione/produzione di disegno geometrico tridimensionale. Introdotta quindi terapia con Carbamazepina con parziale beneficio. Per una migliore definizione degli episodi eseguito monitoraggio VEEG mostrante asimmetria del ritmo di fondo per elementi aguzzi in regione occipitale destra ed attività theta ritmica in regione centro-temporo-parietale destra. Registrati diversi episodi tipici corrispondenti ad attività theta occipito-temporale posteriore destra. Eseguita valutazione neuropsicologica mostrante deficit della memoria visuo-percettiva. Ultima RM encefalo rivela “stabilità degli esiti malacici in regione occipitale destra e della falda di ematoma sottopercolare frontoinsulare destra”. L'incidenza di PRES nei pazienti sottoposti a HSCT va dal 1-10% (1), nonostante sia una condizione spesso reversibile, nel 22% della popolazione pediatrica può determinare emorragie cerebrali severe (2). Nel caso in esame gli esiti di PRES emorragica sembrano aver determinato un'epilessia focale con crisi riflesse.

Bibliografia

1. *Masetti R, et al., PRES in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation, Pediatrics. 2015 May;135(5):890-901. doi: 10.1542/peds.2014-2325*
2. *Cordelli DM, et al., Life-threatening complications of posterior reversible encephalopathy syndrome in children, European Journal of Paediatric Neurology (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.04.014>*



Mioclono corticale focale riflesso: studio clinico e neurofisiologico di un caso

E. Tartara¹, G. d'Orsi², C.A. Galimberti¹

¹*Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia, Ist. Neurologico Mondino, Pavia*

²*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, Ospedali Riuniti, Foggia*

Fenomeni mioclonici indotti da stimoli visivi sono una delle forme più comuni di mioclono riflesso e possono essere espressione di fotosensibilità in pazienti affetti da epilessia. La chiusura degli occhi può precipitare fenomeni mioclonici di variabile estensione in forme sindromiche diverse di epilessia.

Un giovane di 18 anni destrimane, presentava dall'età di 16 anni "scosse" distali all'arto superiore sinistro, a riposo, facilitate alla chiusura degli occhi, accentuate dalla terapia con carbamazepina. L'esame neurologico e la RM encefalo erano normali. Una registrazione video-EEG-poligrafia con documentazione EMG di muscoli prossimali e distali degli arti superiori, mostrava la comparsa, alla chiusura degli occhi, di punte o scariche di punte-onda sulle regioni fronto-temporali di destra associate all'occorrenza di mioclonie distali all'arto superiore sinistro. L'analisi EEG-EMG con back-averaging del segnale EEG confermava l'origine corticale del mioclono.

Il fenomeno descritto mostrava suscettibilità a interferenze attivanti (la chiusura degli occhi e il calcolo aritmetico) e interferenze inibenti (la SLI).

La valutazione dell'eccitabilità corticale mediante stimolazione magnetica (SMC, valutazione della soglia di eccitabilità e della curva di reclutamento del PEM corticale) di entrambi gli emisferi ad occhi aperti e chiusi, e durante calcolo aritmetico mentale, mostrava per stimolazione dell'emisfero destro, una soglia di eccitabilità del PEM corticale più bassa ad occhi chiusi e durante calcolo.

Si è raggiunto un controllo quasi completo con valproato e levetiracetam.

Bibliografia

1. *Dreifuss FE. Classification of reflex epilepsies and reflex seizures. In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ, ect. Reflex epilepsies and reflex seizures. Adv Neurol Vol.75. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers: 5-13, 1998*
2. *Avanzini G, Shibasaki H, Rubboli G, Canafoglia L, Panzica I, Franceschetti S, Hallett M. Neurophysiology of myoclonus and progressive myoclonus epilepsies. Epileptic Disord. 2016 Sep 1;18(S2):11-27*

Epilessia fotosensibile con peculiare modalità di autoinduzione delle crisi, quale meccanismo patofisiologico?

E. Cesaroni, S. Matricardi, S. Cappanera, S. Siliquini, L. Porfiri, C. Passamonti, N. Zamponi

SOD Neuropsichiatria infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ospedali Riuniti Ancona

Bambina di 11 anni, con anamnesi familiare e fisiologica non significative, presenta movimenti stereotipati e ripetitivi di “oscillazione” della mano sinistra davanti agli occhi, favoriti dalla luce solare e, talora, dallo stress emotivo, ad andamento ingravescente e pervasivo con impatto sulle attività quotidiane.

Esordio di sospetti episodi parossistici all’età di 6 anni, a frequenza inizialmente sporadica, caratterizzati da fissità dello sguardo con dubbia rottura del contatto, talora associati/preceduti dai movimenti di “autoinduzione”.

Durante la registrazione video-EEG, in corso di stimolazione luminosa intermittente, si evocano risposte fotoparossistiche ed episodi a minima espressività clinica, parzialmente soppressi dall’utilizzo delle lenti Zeiss Clarlet F133 z1. In corso monitoraggio video-EEG in condizioni di luminosità naturale, vengono favoriti gli episodi di autoinduzione caratterizzati da una significativa attrazione e versione della bambina verso la fonte luminosa, e numerosi, ripetitivi e pervasivi movimenti stereotipati di “oscillazione” della mano sinistra con dita abdotte davanti agli occhi socchiusi. Ad ogni stimolo viene evocata la comparsa di sequenze irregolari di punte, poli-punte rapide bilaterali e punte-onda diffuse di durata variabile e correlata alla durata dello stimolo. La valutazione psicodiagnostica documenta un funzionamento cognitivo adeguato e armonico, lieve ansia in relazione alle prestazioni scolastiche. Vengono prescritte le lenti Zeiss Clarlet F133 z1, che risultano efficaci nella inibizione degli episodi parossistici ma sono mal tollerate dalla bambina; vengono, quindi, prescritti clonazepam e terapia cognitivo-comportamentale, con significativo beneficio.

Si discute la possibile genesi dei movimenti stereotipati e ripetitivi: “compulsione” all’autoinduzione delle crisi, parte del fenomeno ictale o comportamento di “autogratificazione”?

Bibliografia

1. Belcastro V, Striano P. Self-induction seizures in sunflower epilepsy: a video-EEG report. *Epileptic Disord* 2014; 16: 93-5
2. Koepp MJ, Caciagli L, Pressler RM, Lehnertz K, Beniczky S. Reflex seizures, traits, and epilepsies: from physiology to pathology. *Lancet neurol* 2016; 15: 92-105
3. Capovilla G, Gambardella A, Rubboli G, et al. Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epilepsy patients. *Epilepsia* 2006; 47: 529-33



Due casi di epilessia musicogenica

L. Mirandola^{1,2}, G. Monti³, G. Giovannini⁴, S. Meletti^{1,4}

¹*Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia*

²*Neurologia – Asl Città di Torino Ospedale “San Giovanni Bosco”*

³*Unità Operativa di Neurologia – Ospedale Ramazzini di Carpi, AUSL Modena*

⁴*Unità Operativa di Neurologia – Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena*

Presentiamo due casi clinici di crisi focali indotte dall'ascolto della musica. Le epilessie musicogeniche rappresentano una rara forma di epilessia focale riflessa precipitata da stimoli complessi (Avanzini, 2003) in cui i lobi temporali svolgono un ruolo centrale. Le pazienti in discussione presentano epilessie focali temporali mesiali criptogenetiche, in un caso temporale destra e nell'altro temporale sinistra.

Caso 1) donna destrimane di 54 anni, che dall'età di 45 presenta crisi focali indotte dall'ascolto di un brano musicale melodico, spesso con coinvolgimento emotivo, caratterizzate da sensazione soggettiva di ansia, talora parestesie alla mano sinistra, non seguite da perdita di coscienza. La frequenza delle crisi dipende strettamente dall'esposizione alla musica; ha presentato una sola crisi convulsiva che l'ha portata alla diagnosi all'età di 47 anni e da allora assume Carbamazepina. In corso di video-EEG è stata registrata una crisi temporale destra indotta da un brano musicale selezionato dalla paziente.

Caso 2) donna destrimane di 42 anni, che dall'età di 20 presenta crisi focali caratterizzate da sensazione soggettiva, arresto del contatto, automatismi orali ed afasia; le crisi possono essere indotte da musica oppure possono presentarsi nel sonno e hanno frequenza plurimensile nonostante la monoterapia con CBZ; non ha mai presentato crisi convulsive. In corso di video-EEG è stata registrata una crisi temporale sinistra indotta da un brano musicale “abituale”. Saranno discusse le analogie e differenze tra i casi, il ruolo dei due lobi temporali, e la risposta alla terapia.

Bibliografia

1. Avanzini G. Musicogenic seizures. *Ann NY Acad. Sci.* 999: 95 – 102 (2003)



Crisi riflesse: un'unica entità o diverse entità con il solo fattore scatenante in comune?

G. Tumminelli^{1,2}, V. Pelliccia¹, V. Mariani¹, P. d'Orio¹, M. Rizzi¹, L. Tassi¹

¹*Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" – ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*

²*Centro Epilessia – ASST Santi Paolo e Carlo, Milano*

Descriviamo i dati clinici ed EEG di 6 pazienti: 2 con crisi riflesse da stimoli inattesi sia sensitivi sia acustici semplici, 2 pazienti con crisi riflesse da stimoli uditivi semplici e 2 pazienti musicogeni.

Paziente femmina di 28 anni con crisi dall'età di 17, scatenate da specifiche canzoni (canzoni italiane pop, con significato emozionale). RM encefalo: negativa. Sottoposta a Stereo-EEG e successivamente a lobectomia temporale antero-mesiale destra.

Paziente maschio di 45 anni con crisi dall'età di 20 anni provocate da canzoni che sembrano avere in comune specifiche melodie. RM encefalo: negativa. Sottoposto a Stereo-EEG in regione perisilviana sinistra.

Paziente femmina di 25 anni con crisi da stimoli acustici improvvisi dall'età di 8 anni. RM encefalo: esteso danno ipossico-ischemico fronto-parietale sinistro. Sottoposta ad cortectomia/disconnessione fronto-centro-parieto-occipitale sinistra.

Paziente maschio di 8 anni con crisi provocate da stimoli acustici improvvisi dall'età di 7 anni. RM encefalo: ampia cavità poroencefalica sinistra. Sottoposto ad emisferotomia peri-insulare sinistra.

Paziente femmina di 23 anni con crisi esordite a 11 anni provocate da stimoli tattili o acustici. RM encefalo: negativa. Sottoposta a Stereo-EEG e successiva cortectomia frontale mesiale sinistra.

Paziente femmina di 9 anni con crisi fin dalla nascita provocate da stimoli tattili o acustici improvvisi. RM encefalo: esteso danno post-emorragico emisferico sinistro. Sottoposta ad emisferectomia sinistra.

Per ogni paziente, riportiamo la localizzazione della zona epilettogena e l'outcome post-chirurgico e discutiamo l'ipotetica zona di elaborazione dello stimolo con la conseguente generazione della crisi. Le crisi riflesse, seppur causate da uno stesso stimolo, potrebbero avere un'origine diversa associata ad un differente meccanismo fisiopatogenetico sottostante.

AULA MAGNA

15:15 – 18:15

Casi con particolare valore didattico

Coordinatori: *F. Brigo (Merano), C. Marini (Firenze)*

Presentazione di casi clinici

15:15

Vasodepressione critica? Un nuovo disturbo autonomico associato a crisi focale temporale

V. Mastrangelo, L. Alvisi, G. Barletta, L. Muccioli, L. Licchetta, P. Cortelli, F. Bisulli, P. Tinuper (Bologna)

15:30

Awareness: controversie dall'analisi elettroclinica di una crisi notturna

C.A. Galimberti, E. Tartara (Pavia)

15:45

Encefalite limbica e non solo: un caso di complessa gestione diagnostica e terapeutica

L. Licchetta, F. Bisulli, F. Toni, V. Menghi, B. Mostacci, A. Farolfi, L. Alvisi, P. Tinuper (Bologna)

16:00

NCSE: un caso di steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis

R. Coa, G. Defazio, T. Ercoli, G. Floris, A. Muroli, M. Puligheddu (Cagliari)

16:15

Manifestazioni non classiche di un'immunodeficienza nota

A. Tozzo, N. Milan, R. Solazzi, M. Casazza, A. Erbetta, S. Franceschetti, T. Granata (Milano)

16:30

Una rara causa di crisi neonatali: un caso di Incontinentia Pigmenti

A. Amato, E. Fiorini, R. Frassoldati, G. Talenti, D. Schena, T. Lo Barco, J. Proietti, G. Cantalupo (Verona)

16:45

Crisi neonatali sintomatiche e Incontinentia Pigmenti

D. Gualandris, E. Alfei, E. Cattaneo, C. Parazzini, I. Stucchi, B. Scelsa, S. Masnada, P. Veggiotti, M. Mastrangelo (Milano)

17:00

Epilessia infantile benigna, distonia chinesigenica, emicrania: variabilità fenotipica nelle generazioni di una mutazione PRRT2 con risposta omogenea a carbamazepina per tutti i fenotipi

A. Giacobbe, A. Di Fonzo, P. Vizziello, S. Bosis, F. Cogiமானian, E. Monfrini, A.M. Costantino, S. Barbieri, R. Dilena (Milano)

17:15

Studio neurofisiologico del disordine del movimento in paziente con sindrome di Angelman

L. Canafoglia, V. Saletti, F. Panzica, S. Franceschetti (Milano)

17:30

NORSE: diagnosi, terapia, follow-up a lungo termine

A. Lalla, G. Giovannini, A. Marudi, T. Martino, G. Monti, M.T. Di Claudio, A. Sabetta, C. Avolio, G. d'Orsi, S. Meletti (Foggia, Modena)

17:45

Epilessia con crisi migranti in SCN8A

E. Osanni, A. Danieli, S. Negrin, B. Dalla Bernardina, P. Bonanni (Conegliano, Verona)

18:00

Epilessia genetica a carattere familiare: quando il "canale" non spiega tutto

G. Terrone, A. Romano, S. Aiello, P. Bernardo, E. Gennaro, S. Striano, E. Del Giudice (Napoli)



Vasodepressione critica? Un nuovo disturbo autonomico associato a crisi focale temporale

V. Mastrangelo¹, L. Alvisi^{1,2}, G. Barletta^{1,2}, L. Muccioli¹, L. Licchetta^{1,2}, P. Cortelli^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}

¹DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum, Bologna

²IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Un uomo di 52 anni, con storia familiare di cardiopatia e storia personale di convulsioni febbrili e sindrome di Wolf-Parkinson-White trattata con ablazione, presenta dai 30 anni una epilessia focale farmacoresistente con episodi plurimensili di alterazione del contatto, afasia e automatismi orali e manuali. A 44 anni ha presentato episodi di perdita di coscienza senza segni motori preceduti da arresto psicomotorio, pallore e diaforesi; per il riscontro in telemetria ECG di asistolia prolungata è stato impiantato pacemaker cardiaco, con beneficio. A 51 anni ricompaiono episodi di perdita di coscienza senza segni motori, preavvertiti da malessere epigastrico e sensazione angosciosa stereotipata, preceduti da pallore e talora automatismi della mano destra.

La RM encefalo mostra una possibile displasia temporale sinistra; l'EEG evidenzia anomalie epilettiformi nella stessa regione. Valutazione cardiologica e test dei riflessi cardiovascolari nella norma. In fase critica, l'EEG mostra un precoce coinvolgimento temporale sinistro con diffusione della scarica alle regioni omologhe controlaterali; l'ECG mostra attivazione persistente del pacemaker, mentre il monitoraggio continuo della pressione arteriosa documenta un calo pressorio indipendente dalla posizione del paziente fino a valori minimi di 70/40 mmHg.

Ritenendo l'ipotensione ictale causa delle perdite transitorie di coscienza, abbiamo potenziato la terapia antiepilettica. Proponiamo il caso per ricevere consigli sulla terapia e per il suo valore didattico come documentazione strumentale di una componente vasodepressoria diretta associata alla cardioinibizione ictale descritta nell'epilessia focale (1,2).

Bibliografia

1. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G, Cortelli P. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain*. 2001; 124(Pt 12):2361–2371
2. Nguyen-Michel VH, Adam C, Dinkelacker V, Pichit P, Boudali Y, Dupont S, Baulac M, Navarro V. Characterization of seizure-induced syncopes: EEG, ECG, and clinical features. *Epilepsia*. 2014;55:146–155.



Awareness: controversie dall'analisi elettroclinica di una crisi notturna

C.A. Galimberti, E. Tartara

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

La Classificazione ILAE delle crisi epilettiche, nella sua revisione del 2017, ha adottato lo stato di consapevolezza –awareness- come unico marker dello stato di coscienza entro l'evento critico.

Viene qui analizzata la documentazione elettroclinica di una crisi epilettica focale ad apparente esordio e maggiore espressione a carico dell'emisfero destro, acquisita in Video-polisonnografia di laboratorio in un paziente di anni 60, destrimane, di professione operaio. L'anamnesi riporta: esordio all'età di 4 anni di crisi con alterazione del contatto associata a "vocalizzazioni", che avevano mostrato completa risposta a PHT; insorgenza all'età di 24 anni di crisi "convulsive" notturne inizialmente controllate da PHT, ma con ricorrenza e ricomparsa di episodi diurni con alterazione del contatto a 31 anni. Seguiva periodo di farmacoresistenza, con persistenza di episodi in veglia e rare crisi diurne fino all'età di 55 anni. All'età di 60 anni veniva sottoposto a Video-Polisonnografia per sporadica occorrenza di dubbi episodi notturni.

La crisi documentata è costituita da iniziale apparente reazione di arousal, cui fanno seguito irrequietezza motoria con gemiti e mimica di paura, seguiti da reiterati movimenti bi-manuali autodiretti (grattamento del torace, sfregamento del volto); non responsivo inizialmente, il paziente mostra quindi adeguata responsività verbale e, dopo specifico quesito, riferisce di ricordare un sogno con preciso riferimento ad una vicenda culturale-religiosa, all'epoca di vasta risonanza mediatica. Reinterrogato dopo alcuni minuti, non ricorda alcun sogno, e attribuisce alla propria attività onirica, riferita come povera, contenuti usualmente molto banali.

Una crisi ad insorgenza da una condizione di sonno, con possibile sovrapposizione delle esperienze coscienti della crisi alle esperienze coscienti di origine onirica (necessariamente affidate a report mnemonico), potrebbe porre all'attuale utilizzo epilettologico del concetto di awareness sfide accademiche sottili, ma non prive di possibili ripercussioni sulla gestione del paziente.



Encefalite limbica e non solo: un caso di complessa gestione diagnostica e terapeutica

L. Licchetta^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, F. Toni¹, V. Menghi², B. Mostacci¹, A. Farolfi³, L. Alvisi², P. Tinuper^{1,2}

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

²DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università degli studi di Bologna

³Medicina Nucleare, Ospedale S.Orsola-Malpighi, Università degli studi di Bologna

Paziente di 21 anni. A 15 aa (10/2012), in corso di febbre, tre episodi nella stessa giornata caratterizzati da alterazione del contatto, automatismi gestuali e di deglutizione, ipersalivazione. Nei giorni successivi, persistenza di febbre e comparsa di episodi pluriquotidiani con sensazione epigastrica ascendente, “confusione”, afasia espressiva, ipersudorazione, perdita di contatto, staring, automatismi, rubrefazione, possibili “tremori” alla mano sinistra. Eseguiva in altra sede screening infettivologico, negativo; EEG che mostrava anomalie aspecifiche temporali sinistre e RMN encefalo con riscontro di verosimile displasia paraippocampale sinistra. Iniziata terapia con Carbamazepina senza beneficio.

Dopo 6 mesi ricovero c/o il nostro Istituto. Si registravano crisi con orripilazione all’emisoma destro associate a scarica parieto-occipitale omolaterale. La RMN encefalo confermava alterazioni compatibili con “displasia” temporale bilaterale prevalente a sinistra. Screening virologico, esame citochimico di liquor erano negativi; successivo riscontro di bande oligoclonali liquorali. Associato clobazam a carbamazepina, con riduzione della frequenza delle crisi. Negli anni successivi sostanziale stabilità clinica, eccetto peggioramento della memoria.

A 20 anni (12/2/2018) in corso di iperpiressia, comparsa acuta di brevi episodi di “irrigidimento” dapprima agli AAIL, poi all’AI e AS sn scatenati dalla marcia e dai movimenti delle dita, rispettivamente. Rivalutato c/o il nostro Istituto, l’EON mostrava un disturbo del movimento caratterizzato da contrattura in flessione della mano sinistra elicitato da stimolo tattile, percussione eminenza tenar, mobilizzazione passiva, tapping/esecuzione di altro task con l’AS controlaterale. Sono state condotte numerose indagini volte sia all’inquadramento neurofisiologico del disturbo di recente insorgenza, sia a chiarire l’eziologia del quadro clinico. Presentiamo questo caso per suggerimenti terapeutici.



NCSE: un caso di steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis

R. Coa, G. Defazio, T. Ercoli, G. Floris, A. Muroli, M. Puligheddu

Clinica Neurologica, Policlinico Duilio Casula, AOU Cagliari

Giovane donna (35 anni), ricoverata per l'insorgenza di crisi focali con impaired awareness e secondaria generalizzazione. All'ingresso in reparto presentava RM encefalo nella norma. Durante la degenza ha presentato diverse crisi caratterizzate da arresto del contatto, allucinazioni visive e acustiche con riscontro di punte, punta-onda, sharp-waves in F7-T3; successivamente decadimento cognitivo e stato di male non convulsivo non responsivo ai comuni AEDs. Nuova RM dopo 5 giorni evidenziava lesioni frontali bilateralmente, temporomesiale e insulare sinistra, temporale destra. Gli ematochimici evidenziavano la presenza di anticorpi anti-tireoperossidasi (229U/ml) e anti-tireoglobulina (60U/ml). Il liquor presentava bande oligoclonali; risultava negativo per PCR virali, esami colturali e autoanticorpi comunemente associati ad encefaliti autoimmuni e paraneoplastiche; antienolasi NAE negativi; screening oncologico negativo. Nel sospetto di encefalite autoimmune, è stata impostata terapia corticosteroidica e successivo ciclo di immunoglobuline con remissione della sintomatologia critica, scomparsa delle allucinazioni, completo recupero cognitivo e riduzione delle lesioni alla RM.

Lo stato di male non responsivo ai comuni AEDs, la semeiologia delle crisi variabile durante il decorso, l'attività intercritica e critica temporale, il coinvolgimento delle aree temporo-insulari al neuroimaging rappresentano il denominatore comune delle encefaliti autoimmuni responsive alla terapia steroidea e con immunoglobuline.

L'encefalopatia di Hashimoto (HE) deve essere sospettata in soggetti che presentino un quadro di epilessia focale ricorrente non responsiva ai comuni AEDs. Escluse altre cause di encefalopatia, la presenza di Ab anti tireoglobulina e tireoperossidasi supporta la diagnosi di SREAT (Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis)¹ in accordo con i criteri diagnostici di Castillo.²

Bibliografia

1. *Montagna, G. et al. Hashimoto's encephalopathy: A rare proteiform disorder. Autoimmun. Rev. 15, 466–476 (2016)*
2. *Castillo, P. et al. Steroid-Responsive Encephalopathy Associated With Autoimmune Thyroiditis. ARCH NEUROL 63, 197–202 (2015)*



Manifestazioni non classiche di un'immunodeficienza nota

A. Tozzo, N. Milan, R. Solazzi, M. Casazza, A. Erbetta, S. Franceschetti, T. Granata

Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

Presentiamo il caso di un bambino di 4 anni di origine rumena affetto da una encefalomielopatia multifocale esordita in maniera acuta ad andamento recidivante e parzialmente steroideo-responsiva. Il quadro RM era caratterizzato da alterazioni multifocali della sostanza bianca sopra e sottotentoriale e del midollo cervicale con progressivo aumento nel tempo del carico lesionale.

Il decorso della malattia è stato complicato da stati di male focale a lato alterno, l'ultimo dei quali super refrattario. Nel corso del primo stato di male il quadro EEG era dominato da attività delta, continua, ritmica, a carico dell'emisfero sinistro. Nel secondo stato di male sequenze di punte ripetitive, composte con attività lenta delta e frequenze alfa-theta ritmiche a destra, si associano a attività ritmica continua in banda alfa-theta a sinistra.

Entrambi gli stati di male si sono manifestati in correlazione temporale con la comparsa di nuove estese lesioni della sostanza bianca. Le indagini liquorali hanno mostrato una modesta iperproteinorachia. La biopsia cerebrale era compatibile con reperti aspecifici suggestivi per patologia infiammatoria.

Si sono associati, all'esordio e nelle successive riacutizzazioni, sintomi sistemici in maniera transitoria: febbre, pancitopenia, epatosplenomegalia, versamento pericardico. Nel sospetto di una patologia su base disimmune, è stata intrapresa empiricamente terapia immunosoppressiva dapprima con ciclosporina indi con mitoxantrone con iniziale risposta radiologica e parziale risposta clinica.

Il forte orientamento diagnostico nell'ambito di patologie che potessero secondariamente associarsi a linfocitopenia emofagocitica ha indotto un approfondimento nell'ambito di specifiche immunodeficienze, individuando una mutazione in *Rab27a* in omozigosi responsabile della sindrome di Griscelli di tipo II.



Una rara causa di crisi neonatali: un caso di Incontinentia Pigmenti

A. Amato¹, E. Fiorini¹, R. Frassoldati², G. Talenti³, D. Schena⁴, T. Lo Barco¹, J. Proietti¹, G. Cantalupo¹

¹UOC Neuropsichiatria Infantile, ²UOC Pediatria ad Indirizzo Critico, ³UOC Neuroradiologia, ⁴UOC Dermatologia - AOUI di Verona

Descriviamo il caso di una bambina che ha presentato alla nascita un rash vescicolare diffuso ed in quarta giornata di vita ha manifestato crisi epilettiche focali ad esordio indipendente dalle regioni centro-temporali dei due emisferi, clinicamente polimorfe, caratterizzate da movimenti oculari, deviazione del capo e dello sguardo verso destra o sinistra, clonie all'emisoma destro o sinistro e movimenti ripetuti di suzione. Gli episodi sono stati trattati efficacemente con Fenobarbital.

La RM encefalo ha evidenziato multiple lesioni ischemico-emorragiche con tendenza alla confluenza e con componenti cistiche, a livello dei centri semiovali ed in sede cerebellare emisferica destra. La coesistenza di lesioni cutanee ha fatto porre in prima ipotesi il sospetto diagnostico di encefalite congenita erpetica o da citomegalovirus. Una volta esclusa la causa infettiva, sulla base dell'evoluzione elettroclinica e dei dati laboratoristici, sono stati rivalutati sia gli aspetti dermatologici (evoluzione delle lesioni cutanee con aspetti vescicolo-desquamativi, a disposizione lineare e circonvoluta) che quelli neuroradiologici e si è posto il sospetto clinico altamente probabile di Incontinentia Pigmenti (IP). La diagnosi è stata supportata dal riscontro alla retinografia e fluorangiografia di retinopatia da IP, poi trattata con laserterapia.

La diagnosi è stata infine confermata tramite biopsia cutanea ed esame genetico, con riscontro di delezione genomica de novo degli esoni 4-10 del gene NEMO, localizzato sul cromosoma X.

Portiamo in discussione il caso sia per gli aspetti didattici della documentazione iconografica, che delinea gli elementi di riconoscibilità del quadro sindromico, sia per gli aspetti gestionali della presentazione acuta iniziale e del follow-up.

Bibliografia

1. S J Landy, D Donnai: *Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)*. *J Med Genet* 1993; 30: 53-59
2. S. Minic, D. Trpinac, M. Dobranovic: *Incontinentia Pigmenti diagnostic criteria update*. *Clin Genet* 2014; 85: 536-542
3. David L Nelson: *NEMO, NFκB signaling and Incontinentia pigmenti*. *Current opinion in Genetics & development* 2006, 16:282-288



Crisi neonatali sintomatiche e Incontinentia Pigmenti

D. Gualandris¹, E. Alfei¹, E. Cattaneo², C. Parazzini³, I. Stucchi⁴, B. Scelsa¹, S. Masnada¹, P. Veggiotti¹, M. Mastrangelo¹

¹UOC Neurologia pediatrica SACCO

²Servizio di Genetica Medica - UOC Ginecologia e Ostetrica

³UOC di Radiologia e Neuroradiologia Pediatrica

⁴UOC Neonatologia e Terapia Intensiva neonatale

P.O. V. Buzzi, Milano, Asst Fbf Sacco

Le crisi epilettiche sono l'emergenza neurologica più frequente nel neonato (frequenza 1-5/1000 nati). Recentemente la Commissione dell'ILAE sulle Crisi Neonatali, in linea con la Classificazione 2017 delle Crisi e delle Epilessie, ha prodotto una Proposta di Classificazione delle crisi nel neonato, sottolineando l'importanza dell'EEG nella diagnosi e definendo il "tipo di crisi" tipiche del neonato (1). Incontinentia pigmenti (IP, OMIM#308300) è una genodermatosi X-linked rara multisistemica (prevalenza stimata alla nascita 0.2-0.7/100.000): alterazioni cutanee e degli annessi si associano generalmente ad anomalie di denti, occhi, sistema nervoso centrale. Compare quasi esclusivamente nelle femmine, mentre è generalmente letale nei maschi (2).

Caso Clinico: neonata sana. A 3 giorni di vita, in assenza di apparenti eventi acuti, manifesta crisi epilettiche a semeiologia variabile, a bascule sui due emisferi, a frequenza crescente fino allo stato di male. Crisi documentate dall'osservazione video, video/EEG, monitoraggio EEG. La terapia con PHT, associata al PB, ha controllato le crisi entro 6 ore dalla comparsa. Alla RM: lesioni corticali/sottocorticali multifocali su base vascolare. Sono state esaminate le possibili diagnosi differenziali (tromboembolica, infettivologica, metabolica, genetica). Sulla base delle immagini neuroradiologiche (3) è stata ipotizzata una IP, pur in assenza di segni cutanei, confermata dall'analisi del gene IKBKG (delezione). L'evoluzione (5.5 mesi) è stata favorevole: in corso la sospensione della terapia antiepilettica.

Pur tenuto conto dell'eziologia genetica, le crisi epilettiche si sono manifestate come sintomatiche delle lesioni vascolari acute.

Il caso appare di rilevanza didattica in funzione dell'inquadramento delle crisi, dell'eziologia, dell'importanza di un'accurata diagnosi differenziale, dell'interpretazione corretta del quadro neuroradiologico.

Bibliografia

1. *The ILAE Classification of Seizures & the Epilepsies: Modification for Seizures in the Neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. 2018 www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/neonatal-seizure-classification*
2. *Incontinentia pigmenti: report on data from 2000 to 2013. Fusco et al. Orphanet Journal of Rare Diseases 2014, 9:93*
3. *Clinical presentation and spectrum of neuroimaging findings in newborn infants with incontinentia pigmenti. Dev Med Child Neurol. 2016 Oct;58(10):1076-84*



Epilessia infantile benigna, distonia chinesigenica, emicrania: variabilità fenotipica nelle generazioni di una mutazione PRRT2 con risposta omogenea a carbamazepina per tutti i fenotipi

A. Giacobbe¹, A. Di Fonzo², P. Vizziello¹, S. Bosis³, F. Cogiamanian⁴, E. Monfrini², A.M. Costantino¹, S. Barbieri⁴, R. Dilella⁴

¹Unità di Neuropsichiatria Infantile

²Centro Dino Ferrari, Sezione Neuroscienze, Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano

³Pediatria Alta Intensità, Dipartimento di Fisiopatologia medico-chirurgica e dei trapianti, Università degli Studi di Milano

⁴Neurofisiopatologia Pediatrica – UOC Neurofisiopatologia
Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

L'epilessia infantile familiare benigna (BFIE) è una sindrome epilettica genetica caratterizzata dalla comparsa di crisi epilettiche ripetute afebrili, in genere brevi ed in cluster, in bambini sani, tra il terzo e l'ottavo mese di vita.

È nota una sindrome con convulsioni infantili familiari e coreoatetosi, nella quale i pazienti affetti da BFIE presentano durante l'infanzia e l'adolescenza crisi discinetiche coreoatetosiche ed in rari casi, la BFIE si associa all'emicrania emiplegica sporadica o familiare.

La BFIE è una malattia geneticamente eterogenea e nella maggior parte dei casi, sono state osservate mutazioni nel gene della proteina transmembrana ricca di prolina 2 (PRRT2), localizzato su 16p11.2.

Presentiamo il caso di una bambina con esordio di crisi parziali all'età di 4 mesi, con semeiologia variabile (prevalente interessato del distretto cranico) e occasionale generalizzazione all'età di 4 mesi con familiarità per disturbi parossistici del movimento ad esordio adolescenziale (madre) e emicrania con aura (nonna materna). La bambina, con obiettività neurologica nella norma, uno sviluppo neuropsicomotrio adeguato, presenta da subito ottima risposta alla CBZ a basso dosaggio. I disturbi parossistici del movimento della madre (a posteriori inquadrati come distonia parossistica chinesigenica) e l'emicrania della nonna avevano risposto bene alla carbamazepina.

L'analisi molecolare del gene PRRT2 ha evidenziato la presenza di una mutazione.

Si presenta la famiglia per discutere dei meccanismi fisiopatologici responsabili della variabilità fenotipica intrafamiliare delle mutazioni PRRT2 e dell'omogenea risposta alla terapia con carbamazepina dei diversi sintomi.

Bibliografia

1. Marini C et al. *Neurology*. PRRT2 mutations in familial infantile seizures, paroxysmal dyskinesia, and hemiplegic migraine. 2012 Nov 20;79(21):2109-14
2. Gardiner AR et al. *PRRT2 gene mutations: from paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine*. *Neurology*. 2012 Nov 20;79(21):2115-21
3. Ebrahimi-Fakhari D et al. *Brain*. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain*. 2015 Dec 138(Pt 12):3476-95



Studio neurofisiologico del disordine del movimento in paziente con sindrome di Angelman

L. Canafoglia¹, V. Saletti², F. Panzica², S. Franceschetti²

*¹Neurofisiopatologia, ²Neurologia dello Sviluppo
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano*

Paziente con sindrome di Angelman da mutazione del gene UBE3A. Esordio crisi all'età di 7 anni, caratterizzate da revulsione globi oculari, mioclonie palpebrali e perdita di coscienza. E' iniziata una terapia con acido valproico. All'EEG, in sonnolenza si evidenziano sequenze di punta onda lenta in sede fronto centrale destra e a proiezione diffusa, prive di correlato clinico. All'età di 8 anni si notano fini ipercinesie agli arti, indotte dal movimento attivo, con caratteristiche miocloniche ad andamento a tratti ripetitivo, quasi ritmico.

L'EEG non evidenzia anomalie epilettiche in relazione alle mioclonie. Un'analisi di back averaging del mioclono è poco conclusiva; l'esecuzione di potenziali evocati e lo studio del riflesso C evidenziano risultati nei limiti di norma.

Un'analisi di coerenza cortico muscolare mostra significativa coerenza in banda alfa, ma fase variabile, non supportando un'origine corticale del mioclono. A 9 anni compaiono di episodi accessuali di evidente "tremore" agli arti apparentemente riflessi a compiti particolari (infilarsi le scarpe o la giacca). Un'analisi del reclutamento muscolare nel corso di un episodio tipico durante video registrazione evidenzia un pattern simile a quello di un fenomeno di soprassalto, in assenza di correlati EEG. Tentativi terapeutici con clonazepam e levetiracetam non risultano efficaci.

Il mioclono della sindrome di Angelman è ritenuto di origine corticale; tuttavia nella nostra paziente i test applicati non hanno indicato un'origine corticale del fenomeno motorio osservato durante l'attività motoria spontanea e riflesso a determinanti compiti.

Bibliografia

- 1. Pollack SF, Grocott OR, Parkin KA, Larson AM, Thibert RL. Myoclonus in Angelman syndrome. Epilepsy Behav. 2018;82:170-174*
- 2. Goto M, Saito Y, Honda R, Saito T, Sugai K, Matsuda Y, Miyatake C, Takeshita E, Ishiyama A, Komaki H, Nakagawa E, Sasaki M, Uto C, Kikuchi K, Motoki T, Saitoh S. Episodic tremors representing cortical myoclonus are characteristic in Angelman syndrome due to UBE3A mutations. Brain Dev. 2015;37:216-22*



NORSE: diagnosi, terapia, follow-up a lungo termine

A. Lalla¹, G. Giovannini², A. Marudi³, T. Martino¹, G. Monti², M.T. Di Claudio¹, A. Sabetta¹, C. Avolio¹,
–G. d'Orsi¹, S. Meletti²

¹Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia – S.C. di Neurologia Universitaria – AOU “Ospedali Riuniti”,
Foggia

²Unità Operativa di Neurologia, AOU Modena

³Unità Operativa di Neuroranimazione, AOU Modena

Donna di 38 anni, in pieno benessere sviluppa uno stato epilettico super-refrattario dopo un episodio febbrile-infettivo. Nel sospetto di encefalite veniva eseguita rachicentesi che evidenziava liquor limpido con normale cellularità e lieve iperproteinorachica; esami microbiologici, virologici ed autoanticorpali negativi. La paziente veniva trattata sequenzialmente e in politerapia con farmaci di seconda e terza linea (anestetici), in associazione a steroidi, immunoglobuline (4 cicli), aferesi (2 cicli), e ipotermia. Nonostante le terapie abbiamo osservato una ripresa dello SE ad ogni tentativo di svezzamento da farmaci anestetici per oltre 6 mesi. Durante lo SE la RM ha mostrato alterazioni multiple cortico-sottocorticali plurilobari. Il pattern elettroclinico è stato dominato da crisi focali motorie e miocloniche biemisferiche indipendenti con evoluzione tonico-clonica.

A distanza di otto mesi dal termine dello SE, la paziente è vigile, esegue ordini semplici, presenta una tetraparesi spastica con episodi mioclonici ai quattro arti; respiro spontaneo e alimentazione tramite PEG. Monitoraggi video-EEG/poligrafici prolungati hanno svelato un rallentamento diffuso dell'attività di fondo con anomalie epilettiformi sulle derivazioni fronto-centro-temporali, con documentazione di tre episodi mioclonici ai quattro arti, evocati dal movimento. La RM encefalo ha mostrato una stazionarietà delle multiple lesioni cerebrali, mentre una 18F-FDS PET ha dimostrato un ipometabolismo in corteccia frontale posteriore destra, cingolo bilateralmente e tronco encefalico. E' in corso una graduale riduzione della terapia anti-epilettica concomitante a cicli di riabilitazione motoria e cognitiva.

Si discute: (1) inquadramento diagnostico e gestione terapeutica in fase acuta; (2) gestione clinica con inquadramento degli episodi mioclonici evocati dal movimento e strategia terapeutica cronica.



Epilessia con crisi migranti in SCN8A

E. Osanni¹, A. Danieli¹, S. Negrin¹, B. Dalla Bernardina², P. Bonanni¹

¹UO di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea, Conegliano (Treviso)

²UOC di Neuropsichiatria Infantile, Verona

Paziente femmina di 4 anni con familiarità per epilessia infantile. Perinatalità in norma; lieve ritardo motorio.

Esordio crisi a 5 mesi, di lunga durata, in sonno, con respiro rumoroso e clonie agli arti. EEG intercritico in norma.

A sei mesi 2 crisi ravvicinate in 24 h. RMN encefalo in norma. EEG intercritico testimone in sonno di anomalie posteriori bilaterali, sincrone frammiste a ritmi rapidi inabituali.

Inizia carbamazepina.

Monitoraggio VEEG a 10 mesi: anomalie multifocali, spasmi subclinici. non crisi maggiori. Associato alla CBZ il LEV.

Dai 12-13 mesi cluster più lunghi; registrati due episodi critici a partenza temporoccipitale sx di breve durata.

Peggioramento del quadro clinico con ritardo globale dello sviluppo, comparsa di tremore e discinesie e stereotipie comportamentali, assenza di linguaggio.

A 18 mesi crisi plurimensili in cluster di 2-7/48 h, con arresto attività in corso ed ipomobilità per alcuni minuti, con rari episodi prolungati favoriti da febbre o malessere generale.

VEEG prolungato: crisi multifocali subentranti e migranti.

Piastra encefalopatie epilettiche con riscontro di mutazione del gene SCN8A.

Miglioramento elettroclinico solo dopo aumento CBZ e sospensione LEV.

Successiva associazione della Fenitoina per comparsa di Stato di male convulsivo e non convulsivo con alterazione del contatto favoriti dalla febbre.

Il caso viene presentato per mostrare il particolare fenotipo elettroclinico in paziente con mutazione SCN8A, sottolineando due elementi peculiari: il carattere "migrante" delle crisi nella fase intermedia e la successiva comparsa di stato di male convulsivo e non convulsivo.

Bibliografia

1. Ohba et al-2014: Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*,55(7):994–1000,2014
2. Gardella et al. 2018: The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. *Neurology* september 18, 2018; 91 (12)
3. Jennifer A. Kearney 2016, Locus Heterogeneity in Epilepsy of Infancy with Migrating Focal Seizures *Epilepsy Currents: January/February, Vol. 16, No. 1, pp. 43-45*

Epilessia genetica a carattere familiare: quando il “canale” non spiega tutto

G. Terrone¹, A. Romano¹, S. Aiello¹, P. Bernardo¹, E. Gennaro², S. Striano³, E. Del Giudice¹

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università Federico II di Napoli

²Laboratorio di Genetica Umana, Ospedale Galliera di Genova

³Università Federico II di Napoli

Mutazioni del gene SCN8A si associano a diversi fenotipi epilettici che vanno dalle convulsioni benigne familiari infantili a quadri di encefalopatia epilettica (EE). L'EE si caratterizza per crisi farmacoresistenti focali, generalizzate o tipo spasmi ad insorgenza prima dei 18 mesi. Segnalata risposta ai sodio-bloccanti.

Piccolo di 19 mesi con familiarità per epilessia (madre e zia dal lato materno con epilessia focale idiopatica). Comparsa di episodi critici a 9 mesi, caratterizzati da arresto motorio, ipertono generalizzato con componente vibratoria e sintomi vegetativi (cianosi periorale, drooling). EEG intercritico: anomalie epilettiformi in temporale sinistra. Avviata terapia con valproato con buona risposta clinica. A 13 mesi ricomparsa di crisi tonico-vibratorie con componenti vegetativa e cloniche unilaterali. EEG critico: anomalie epilettiformi in temporale dx o sn con in talune occasioni rapida generalizzazione. Introdotta terapia con levetacetam e fenobarbitale con completa risposta clinica.

All'esame obiettivo si apprezzava ritardo globale dello sviluppo, dismorfismi facciali (facies triangolare, bozze frontali prominenti, rime palpebrali rivolte verso il basso, orecchie a basso impianto), displasia congenita dell'anca ed ernia inguinale.

RM encefalo a 10 mesi: strie di iperintensità a livello della sostanza bianca periventricolare dei corni frontali e delle celle medie. NGS per EE: mutazione patogenetica a carico del gene SCN8A [c.3967G>A (p.Ala1323Thr)], presente anche nella madre. In considerazione del quadro malformativo complesso, si praticava array-CGH che evidenziava ampia delezione patogenetica del cromosoma 1p13.2 Mb inclusiva del gene NRAS, responsabile di un quadro Noonan-like.

Portiamo in discussione questo caso per la complessità dell'aspetto epilettologico e genetico.

Bibliografia

1. Gardella E et al., *The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. Neurology* 2018, 8;91(12):e1112-e1124
2. Hamdan FF et al., *High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies. Am J Hum Genet.* 2017 2;101(5):664-685
3. Linhares ND et al., *1p13.2 deletion displays clinical features overlapping Noonan syndrome, likely related to NRAS gene haploinsufficiency. Genet Mol Biol.* 2016;39(3):349-57

Venerdì 25 gennaio

AULA MAGNA

08:45 – 11:00 **Selezione dei Candidati al trattamento neurochirurgico**
Coordinatori: *C. Barba (Firenze), L. de Palma (Roma)*

Presentazione di casi clinici

08:45 **Epilessia del lobo temporale associata a sclerosi dell'ippocampo e celiachia**
V. Mariani, V. Pelliccia, M. Cossu, L. Nobili, L. Tassi (Milano, Pavia, Bologna, Genova)

09:00 **Network epilettico atipico in paziente con lesione temporale destra**
C. Pastori, V. Villani, G. Tringali, G. Marucci, C.E. Maccagnano, R. Di Giacomo, F. Deleo, M. de Curtis, G. Didato (Milano)

09:15 **Il solito dilemma in un caso di sospetta epilessia bi-temporale: esiste un orizzonte chirurgico “curativo”?**
S. Casciato, P.P. Quarato, A. Mascia, A. D'Aniello, L.G. Grammaldo, R. Morace, V. Esposito, G. Di Gennaro (Pozzilli, Roma)

09:30 **Epilessia focale con crisi ipermotorie in sonno e terapia chirurgica**
L. Polizzi, R. Coa, M. Puligheddu (Cagliari)

09:45 **Epilessia con manifestazioni ipermotorie e aura gustativa**
A. Danieli, S. Negrin, E. Osanni, D. Montanaro, P. Bonanni (Conegliano, Pisa)

10:00 **Crisi ipermotorie in sonno e in veglia: quale zona epilettogena?**
G. Strigaro, B. Gori, G. Vaghi, C. Varrasi, R. Cantello (Novara)

10:15 **Epilessia familiare con crisi ipermotorie in sonno: tumore-displasia o entrambe?**
A. De Benedictis, L. de Palma, G. Di Gennaro, G. Carfi-Pavia, C. Rossi-Espagnet, A. Mastronuzzi, A. Cacchione, A. Napolitano, F. Diomedi-Camassei, V. Esposito, F. Vigevano, N. Specchio, C.E. Marras (Roma, Pozzilli)

10:30 **Chirurgia dell'epilessia e genetica: prima o dopo? Un caso di epilessia focale a foci multipli**
V. Pelliccia, F. Gozzo, V. Mariani, G. Tumminelli, M. Mastrangelo, M. Cossu, L. Tassi (Milano, Pavia, Bologna)

10:45 **Chirurgia dell'epilessia precoce in paziente con mutazione sul gene TSC2, spasmi infantili e crisi focali secondarie a displasia corticale focale**
A. Russo, L. Tassi, T. Messana, A. Boni, M. Santucci, M. Cossu, F. Toni, A. Pini, G. Gobbi (Bologna, Milano)

Epilessia del lobo temporale associata a sclerosi dell'ippocampo e celiachia

V. Mariani^{1,2,3}, V. Pelliccia¹, M. Cossu¹, L. Nobili⁴, L. Tassi¹

¹Centro di Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", GOMT Niguarda, Milano

²Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico C. Mondino, Pavia

³Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

⁴Istituto Giannina Gaslini, DINOEMI, Università di Genova, Genova

Riportiamo il caso di una paziente di 10 anni affetta da epilessia focale farmaco-resistente valutata per iter prechirurgico. Familiarità positiva per epilessia e convulsioni febbrili. La paziente aveva presentato un unico episodio di convulsioni febbrili complesse all'età di 2 anni seguito da esordio di crisi focali con caratteristiche temporali a 4 anni. Il monitoraggio video-EEG ha documentato la presenza di numerose sequenze di PO diffuse, a circa 4 c/sec, in assenza di correlato clinico e più rare onde lente puntute, fronto-temporali sinistre, occorrenti in fase di addormentamento. Sono stati inoltre registrati episodi critici ad origine temporale sinistra. La RM encefalo ha mostrato una sclerosi dell'ippocampo sinistro. Data la comparsa di plurimi episodi di orticaria è stato richiesto uno screening anticorpale per celiachia, risultato positivo; la diagnosi è stata confermata anche con biopsia duodenale. Date le correlazioni anatomo-elettro-cliniche, la paziente è in attesa di un intervento di lobectomia temporale antero-mesiale sinistra volta alla cura delle crisi focali associate a sclerosi dell'ippocampo. Dopo 6 mesi di dieta aglutinata è stato eseguito un monitoraggio video-EEG che ha riconfermato come invariate le anomalie epilettiformi generalizzate, in assenza di anomalie focali temporali.

Descriviamo questo caso per i seguenti motivi:

difficile inquadramento diagnostico delle anomalie epilettiformi generalizzate che potrebbero forse essere espressione di un tratto genetico;

controversa associazione tra epilessia del lobo temporale con sclerosi dell'ippocampo e celiachia;

discussione sulle indicazioni e sull'outcome chirurgico.

Bibliografia

1. Julian T, Hadjivassiliou M Zis P. *Gluten sensitivity and epilepsy: a systematic review. Journal of Neurology* 2018 Aug 23
2. Peltola et al. *Hippocampal sclerosis in refractory temporal lobe epilepsy is associated with gluten sensitivity*

Network epilettico atipico in paziente con lesione temporale destra

C. Pastori¹, V. Villani¹, G. Tringali², G. Marucci³, C.E. Maccagnano⁴, R. Di Giacomo¹, F. Deleo¹, M. de Curtis¹, G. Didato¹

¹UOC Epilettologia clinica e Sperimentale, ²UOC Neurochirurgia III, ³UOC Neuropatologia, ⁴UOC Neuroradiologia

Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “C. Besta”, Milano

Ragazzo di 20 anni, destrimane. Esordio a 18 anni con due crisi convulsive morfeiche. Cominciano poi crisi plurisettimanali diurne, senza preavvertimento caratterizzate da arresto comportamentale, sguardo fisso, mioclonie palpebrali occhio destro e poi sorriso/risatina ritmica, automatismi arti di destra. Durante l'episodio può parlare anche a tono, sbadiglia al termine, sempre amnesico per l'accaduto.

RM encefalo 2013 eseguita per cefalea: lesione temporale laterale destra rimasta stabile ai controlli (segnalo solo lieve diminuzione dell'iperintensità in FLAIR). Primo ricovero al Besta nell'aprile 2017: alla videoEEG anomalie temporali bilaterali asincrone; registrate 9 crisi con svolgimento temporale sinistro e deviazione disconiugata degli occhi. Esegue PET con FDG: ipometabolismo temporale destro congruo con la lesione e dubbie aree ipometaboliche occipitali sinistre.

Test neuropsicologici non significativi. Ipotesi di double pathology, il caso viene discusso e viene proposta esplorazione stereo-EEG temporo-occipitale sinistra. Inserita in attesa della stereoEEG carbamazepina, le crisi clinicamente si modificano: in alcune compare preavvertimento con sensazione di “vertigine”, può accorgersi del “sorriso” e degli sbadigli. Ripete video-EEG ad un anno di distanza: registrate 5 crisi, due riconosciute a posteriori, semeiologicamente simili, senza deficit fascici alla fine della crisi; elettricamente le crisi mostravano un esordio in sede temporale media destra, con rapido coinvolgimento controlaterale. Proposto intervento di lesionectomia effettuato nell'aprile 2018. Istologico: tumore neuroepiteliale polimorfo di basso grado giovanile (PLNTY) (Huse JT et al. Acta Neuropathol 2017), associato a displasia corticale focale di tipo IIIb (ILAE 2011). Follow up 7 mesi: Engel Ia.

Bibliografia

1. *Epileptic ictal strabismus: a case report and review of the literature.* Brigo et al. *Epileptic Disord.* 2018 Aug 1;20(4):283-288
2. *Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young (PLNTY): an epileptogenic neoplasm with oligodendroglioma-like components, aberrant CD34 expression, and genetic alterations involving the MAP kinase pathway.* Huse JT et al. *Acta Neuropathol.* 2017



Il solito dilemma in un caso di sospetta epilessia bi-temporale: esiste un orizzonte chirurgico “curativo”?

S. Casciato¹, P.P. Quarato¹, A. Mascia¹, A. D'Aniello¹, L.G. Grammaldo¹, R. Morace¹, V. Esposito^{1,2}, G. Di Gennaro¹

¹Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, IRCCS Neuromed, Pozzilli

²Dipartimento di Neuroscienze, “Sapienza Università di Roma”, Roma

La chirurgia dell'epilessia rappresenta un'opzione terapeutica efficace e sicura nei soggetti affetti da epilessia temporale farmaco-resistente. Più complesso è invece l'approccio ai casi dove le correlazioni anatomo-elettro-cliniche suggeriscono una epilettogenesi non solo unilaterale.

Presentiamo il caso di una donna di 44 anni, ambidestra, giunta alla nostra osservazione per valutazione prechirurgica per una epilessia focale farmaco-resistente. Esordio a 16 anni con crisi di tipo focale senza rottura del contatto, non motorie, a semeiologia cognitiva. Dopo circa 10 anni compaiono manifestazioni automatiche e rottura del contatto con rare evoluzioni tonico-cloniche bilaterali. Gentilizio negativo ed assenza di fattori di rischio perinatali e/o convulsioni febbrili. La paziente ha eseguito vari studi prechirurgici presso il nostro Centro, sempre interrotti per sua volontà (RM encefalo con ipersegnale temporo-mesiale destro, EEG con anomalie epilettiformi ad espressione temporale destra e crisi non registrate, valutazione neuropsicologica normale).

All'ultima valutazione prechirurgica i dati video-EEG (anomalie epilettiformi intercritiche bi-temporali asincrone, clinica ictale senza chiari segni lateralizzanti o lateralizzazione sinistra nel caso di una crisi emigeneralizzata, assenza di aura; EEG ictale con pattern di esordio temporale destro con costante innesco controlaterale), e neuroradiologici (RM con dubbio ipersegnale bi-temporale dx>sn, senza chiari elementi lesionali, PET intercritica con ipometabolismo temporale sinistro), pongono il sospetto di una epilessia bi-temporale ad eziologia sconosciuta. Si discuteranno le correlazioni anatomo-elettro-cliniche e le complessità della prosecuzione di un iter chirurgico resettivo.

Bibliografia

1. Didato G, Chiesa V, Villani F, Pelliccia V, Deleo F, Gozzo F, Canevini MP, Mai R, Spreafico R, Cossu M, Tassi L. Bitemporal epilepsy: A specific anatomo-electro-clinical phenotype in the temporal lobe epilepsy spectrum. *Seizure*. 2015 Sep;31:112-9. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.013. Epub 2015 Jul 26
2. Di Vito L, Mauguière F, Catenoix H, Rheims S, Bourdillon P, Montavont A, Isnard J. Epileptic networks in patients with bitemporal epilepsy: the role of SEEG for the selection of good surgical candidates. *Epilepsy Res*. 2016 Dec;128:73-82. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2016.10.015. Epub 2016 Oct 24



Epilessia focale con crisi ipermotorie in sonno e terapia chirurgica

L. Polizzi, R. Coa, M. Puligheddu

Clinica neurologica, Policlinico Duilio Casula, AOU Cagliari

La concordanza tra clinica, studi neurofisiologici e imaging è fondamentale per l'indicazione al trattamento chirurgico, tuttavia l'assenza di un focolaio all'EEG e alla RM non esclude la possibilità di un trattamento chirurgico.

Presentiamo il caso di un paziente di 22 anni affetto da epilessia focale con crisi ipermotorie in sonno esordita all'età di 9 anni con crisi prevalentemente notturne caratterizzate da sensazione dolorosa crampiforme con estensione e irrigidimento del braccio sinistro, automatismi agli arti inferiori e agitazione psicomotoria. La videopolisonnografia notturna evidenziava numerosi episodi critici in sonno REM e NREM di circa 20 secondi senza anomalie EEG intercritiche né immediatamente precedenti l'inizio delle crisi. Nonostante l'assenza di chiare alterazioni focali allo studio RM, considerata la clinica indicativa per una focalità insulare e la farmacoresistenza, il paziente è stato avviato ad un centro di chirurgia dell'epilessia dove è stato eseguito monitoraggio video-stereo-EEG che evidenziava un focus epilettogeno insulo-opercolare destro, per cui il paziente è stato trattato con termocoagulazione con beneficio clinico e avviato al trattamento chirurgico.

L'epilessia focale con crisi ipermotorie in sonno (SHE) è caratterizzata da crisi di breve durata, prevalentemente in sonno, pattern motorio stereotipato e semeiologia ipermotoria.¹ Il focolaio epilettogeno può essere localizzato nel lobo frontale, nel lobo temporale o in regione insulo-opercolare.² Circa il 30% di questi pazienti risultano resistenti alla terapia farmacologica con ridotta qualità del sonno e aumentato rischio di SUDEP.³

La chirurgia dell'epilessia fornisce risultati eccellenti nel trattamento della SHE farmacoresistente, sia nel controllo delle crisi che nelle alterazioni del sonno correlate all'epilessia.⁴

Bibliografia

1. Tinuper, P. et al. *Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology (2016)*
2. Proserpio, P. et al. *Insular-opercular seizures manifesting with sleep-related paroxysmal motor behaviors: A stereo-EEG study. Epilepsia 52, 1781–1791 (2011)*
3. Menghi, V., Bisulli, F., Tinuper, P. & Nobili, L. *Sleep-related hypermotor epilepsy: prevalence, impact and management strategies. Nat. Sci. Sleep 10, 317–326 (2018)*
4. Nobili, L. et al. *Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. Brain 130, 561–573 (2007)*



Epilessia con manifestazioni ipermotorie e aura gustativa

A. Danieli¹, S. Negrin¹, E. Osanni¹, D. Montanaro², P. Bonanni¹

¹ *UO di Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea, Polo di Conegliano*

² *UO di Neuroradiologia, Fondazione CNR/ Regione Toscana G. Monasterio, Pisa*

Maschio di 14 anni, destrimane, normale sviluppo psicomotorio ed esame neurologico.

Familiarità positiva per epilessia e parasonnie.

Esordio a 25 mesi di crisi ricorrenti prevalentemente nel sonno caratterizzate da arousal, modifica postura, ricerca contatto genitore, automatismi gestuali e a tipo di saltellamento o deambulazione, clonie del volto. Durata breve, frequenza elevata. Più rari episodi in veglia, talvolta riportata aura con sensazione spiacevole in gola e gusto amaro in bocca.

Controllo solo parziale delle crisi con terapia antiepilettica fino ai 9 anni, quindi sostanziale remissione delle stesse. Sul piano neuropsicologico profilo intellettivo normale, difficoltà a carico delle funzioni esecutive con miglioramento del quadro in relazione temporale con la riduzione delle manifestazioni critiche.

Ricomparsa di crisi in veglia e sonno a 13 anni, in fase iniziale sensazione soggettiva maldefinita (può avvisare verbalmente) seguita da gusto amaro in bocca. Durante la crisi contatto con l'ambiente almeno in parte conservato, parla nell'immediato post-critico.

EEG critico nel complesso poco informativo, talora evidente attività theta a prevalenza fronto-centrale con espressione bilaterale, difficile identificare sicure modifiche focali iniziali. Alla recente RM encefalo 3T dubbia alterazione corticale a livello dell'opercolo parieto-temporale di sinistra.

Il caso viene presentato per discutere le caratteristiche delle manifestazioni critiche, le correlazioni clinico-strumentali e l'eventuale indicazione a studio stereo EEG.



Crisi ipermotorie in sonno e in veglia: quale zona epilettogena?

G. Strigaro¹, B. Gori¹, G. Vaghi¹, C. Varrasi¹, R. Cantello²

¹Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Maggiore della Carità", Novara

²Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sez. Neurologia, Università del Piemonte Orientale, Novara

Descriviamo il caso di D.C., 30 anni, mancino. Nato da parto naturale, sviluppo psicomotorio nella norma. Anamnesi familiare positiva per epilessia (sorella, 28 anni; fratello del nonno materno; secondo cugino materno, 41 anni, con epilessia focale farmaco-resistente sintomatica di malformazione corticale frontale destra).

Dall'età di 7 anni insorgenza di crisi, a frequenza settimanale, più frequentemente al risveglio, spesso precedute da "vuoto allo stomaco" in cui il bambino era vigile ma non contattabile, occhi spalancati e fissi, ipertono agli arti, respiro ansimante.

Nel 2001 riscontro alla RMN encefalo di lesione ovalare extrassiale in stretto rapporto con il polo temporale destro, sottoposta ad asportazione: dermoide del ganglio di Gasser. Da allora crisi prevalentemente morfeiche a frequenza mensile, nella seconda parte della notte, caratterizzate da occhi spalancati e fissi, sollevamento del tronco in avanti, arto superiore sinistro distonico, arto superiore destro con automatismi di accarezzamento della coperta e del piede. Il paziente non avverte le crisi e il giorno successivo è amnesico. Nel caso di crisi diurne, il paziente ricorda l'esordio: sensazione di cardiopalmo ed importante scialorrea ma non riesce a parlare. Molteplici tentativi terapeutici con Carbamazepina, Levetiracetam, Topiramato, Zonisamide, Perampanel, inefficaci.

RMN encefalo: negativa. Ricerca mutazioni epitempina: negativa. EEG intercritico, anche dopo deprivazione di sonno, con attività lenta focale in sede fronto-temporale destra, frammista a grafoelementi aguzzi. Portiamo alla discussione il monitoraggio video-EEG del paziente con documentazione di due crisi ipermotorie complesse una in sonno e una in veglia per avere indicazioni sulla correlazione elettro-anatomo-clinica e l'eventuale iter chirurgico.



Epilessia familiare con crisi ipermotorie in sonno: tumore-displasia o entrambe?

A. De Benedictis¹, L. de Palma², G. Di Gennaro³, G. Carfi-Pavia², C. Rossi-Espagnet⁴, A. Mastronuzzi⁵, A. Cacchione⁵, A. Napolitano⁶, F. Diomedi-Camassei⁷, V. Esposito³, F. Vigevano², N. Specchio², C.E. Marras¹

¹Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²Unità di Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³Centro per la chirurgia dell'Epilessia, Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, IRCCS, Pozzilli

⁴Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁵Unità di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁶Unità di Fisica Sanitaria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

⁷Unità di Anatomia Patologica, Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Riportiamo il caso di una ragazza di 13 anni, con una familiarità materna per crisi ipermotorie in sonno insorte in età pediatrica e un ritardo cognitivo di grado lieve (QIt 58).

Le crisi sono iniziate a 6 anni con degli episodi prevalentemente tonici con successive clonie bilaterali, solo in sonno, a frequenza sporadica. Dai 12 anni netta modifica della semeiologia, con comparsa di crisi ipermotorie, con importante componente vegetativa, in sonno, pluriquotidiane, con possibilità di cluster mensili anche diurni.

La RM cerebrale ha evidenziato una lesione iperintensa in T2 a livello del lobulo paracentrale che è stata rimossa parzialmente a dicembre 2017. L'istologia ha evidenziato un astrocitoma diffuso (grado II WHO) e una displasia corticale focale con neuroni dismorfici. L'immunoistochimica per Mtor è risultata positiva solo a livello della displasia corticale focale, la genetica è in corso. Dopo l'intervento le crisi sono rimaste invariate per frequenza e semeiologia; la RM cerebrale post-operatoria ha evidenziato un residuo anteriore al margine chirurgico, a ridosso dell'area motoria del piede. È in corso un trattamento con edverolimus.

Discutiamo il caso per la difficile diagnosi eziologica (epilessia familiare vs displasia vs tumore) e l'eventuale indicazione a successivi approcci neurochirurgici.



Chirurgia dell'epilessia e genetica: prima o dopo? Un caso di epilessia focale a foci multipli

V. Pelliccia¹, F. Gozzo¹, V. Mariani^{1,2,3}, G. Tumminelli^{1,4}, M. Mastrangelo⁵, M. Cossu¹, L.Tassi¹

¹Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari", GOMT Niguarda, Milano

²Istituto Neurologico Nazionale a Carattere Scientifico "C. Mondino", Pavia

³Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Bologna, Bologna

⁴Centro Epilessia - Ospedale San Paolo, Milano

⁵U.O. Neurologia Pediatrica - Ospedale dei Bambini "V. Buzzi", Milano

Paziente di 15 anni, con modesto ritardo cognitivo, senza familiarità per epilessia, madre e zia materna affette da miopia congenita "central core".

Esordio delle crisi nel 2014, a 11 anni, con vertigini, arresto psicomotorio, automatismi oro-alimentari. Registrata una crisi ad origine temporo-occipitale sinistra. Alla RM encefalo possibile malformazione temporale basale posteriore sinistra; la paziente è stata sottoposta nel 2016 ad intervento di cortectomia temporo-occipitale sinistra. Esame istologico negativo. Dopo pochi giorni, ricominciano le crisi semeiologicamente modificate, caratterizzate da allucinazione uditiva, emissione di urlo, arresto psicomotorio, scialorrea. Afasia post-critica. Talora secondaria generalizzazione. Compaiono anche crisi isolate con allucinazioni visive semplici in emicampo destro. Dopo esplorazione con elettrodi intracerebrali e registrazione di crisi ad origine temporale neocorticale sinistra con diffusione al temporale basale e all'insula, viene eseguito nel gennaio 2018 intervento di lobectomia temporo-occipitale sinistra. Esame istologico ancora negativo. Le crisi ricominciano pochi giorni dopo l'intervento, con frequenza quasi quotidiana, con caratteristiche differenti:

- dolore all'emicorpo destro, avvisa verbalmente, distonia degli arti superiori, scialorrea e afasia. Mensilmente tali crisi proseguono con una secondaria generalizzazione.
- allucinazioni visive (cerchi colorati, lampeggianti in alto a destra).
- scomparsa le crisi con allucinazioni uditive.

La paziente esegue uno studio genetico con evidenza di due mutazioni, una variante del gene DYNCH1 ed una variante del gene NPRL3, quest'ultima associata ad "epilessia focale familiare a foci variabili".

Riportiamo questo caso clinico per discutere la possibilità di mutazioni specifiche in pazienti non seizure-free dopo chirurgia dell'epilessia e per valutare un loro eventuale ruolo predittivo di outcome post-chirurgico non favorevole.



Chirurgia dell'epilessia precoce in paziente con mutazione sul gene TSC2, spasmi infantili e crisi focali secondarie a displasia corticale focale

A. Russo¹, L. Tassi², T. Messina¹, A. Boni¹, M. Santucci¹, M. Cossu², F. Toni³, A. Pini¹, G. Gobbi¹

¹IRCCS – Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedaliero Bellaria-Maggiore, Bologna

²Centro Chirurgia Epilessia "Claudio Munari", Ospedale Niguarda, Milano

³IRCCS – Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Divisione di Neuroradiologia, Presidio Ospedaliero Bellaria-Maggiore, Bologna

Uno degli obiettivi principali della chirurgia dell'epilessia è l'intervento precoce, per evitare l'impatto negativo dell'epilessia su un cervello in via di sviluppo. Più complesso potrebbe essere il management della chirurgia per l'epilessia gene-correlata.

Descriviamo il caso di un paziente con mutazione de novo STC2, spasmi infantili e crisi focali associate a displasia corticale focale. Il nostro scopo è discutere: 1) il corretto timing chirurgico, 2) l'impatto dell'analisi genetica sul management della chirurgia dell'epilessia, 3) l'appropriatezza o meno della EcoG intraoperatoria.

A 22 giorni di vita, comparsa di spasmi infantile e crisi focali a frequenza pluriquotidiana. L'EEG mostrava una probabile zona epilettogena sulla regione fronto-temporale destra. La RM encefalo mostrava un quadro compatibile con displasia corticale focale sulla regione fronto-opercolo-insulare destra. In poco tempo il paziente ha manifestato un arresto dello sviluppo psicomotorio ed una epilessia farmacoresistente. L'analisi genetica mostrava una mutazione sul gene TSC2 (de novo). All'età di 11 mesi è stata effettuata una resezione corticale, con scomparsa delle crisi e recupero delle tappe dello sviluppo psicomotorio. Lo studio istologico confermava una displasia corticale focale di tipo IIa.

In pazienti con spasmi infantile e crisi focali mostranti una concordanza elettroclinica e di imaging cerebrale, la resezione chirurgica dovrebbe essere effettuata il più precocemente possibile, specialmente nel primo anno di vita, per evitare l'impatto negativo sullo sviluppo dei networks cerebrali, anche in presenza di mutazioni potenzialmente "dinamiche", come ne caso del gene TSC2.

Bibliografia

1. Kadish et al. *Epilepsy Surgery in the First 3 Years of Life: Predictors of Seizure Freedom and Cognitive Development. Neurosurgery. 2018*
2. Ramantani et al. *Seizure and cognitive outcomes of epilepsy surgery in infancy and early childhood. Eur J Paediatr Neurol. 2013*
3. Van Schooneveld and, Braun. *Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. Brain Dev. 2013*



11:30 – 13:30

Casi di Epilettologia – età adulta

Coordinatori: *V. Chiesa (Milano), E. Ferlazzo (Catanzaro)*

Presentazione di casi clinici

11:30

La punta dell'iceberg: stati epilettici ricorrenti in corso di “encefalite cronica” di causa non determinata

S.M. Cavalli, E. Ferlazzo, S. Gasparini, D. Branca, V. Cianci, M. Ascoli, G. Ferrigno, M.A. Latella, G. Mastroianni, C. Sueri, G.G. Tripodi, F. Abate, L. Arcudi, U. Aguglia (Reggio Calabria, Catanzaro)

11:45

Stati Epilettici ricorrenti associati ad episodi Stroke-like in un paziente MELAS: quale terapia?

C. Stipa, L. Di Vito, C. La Morgia, M. Zanello, L. Alvisi, L. Licchetta, V. Carelli, F. Bisulli, P. Tinuper (Bologna)

12:00

Epilessia focale farmacoresistente, leucoencefalopatia e deterioramento cognitivo progressivo: un caso irrisolto

E. Cerulli Irelli, L.M. Basili, A. Morano, M. Albini, M. Fanella, F. Avorio, S. Casciato, J. Fattouch, A.T. Giallonardo, C. Di Bonaventura (Roma, Pozzilli)

12:15

Un rebus poco divertente: encefalite limbica autoimmune, glioma, encefalite herpetica?

C. Pizzanelli, A. Peluso, F.S. Giorgi, C. Milano, G. Varelli, I. Pesaresi, U. Bonuccelli (Pisa)

12:30

Riscontro di Anti-GAD65 in probabile encefalite da Anti-NMDAR: quando il laboratorio e la clinica non concordano

J. Rossi, L. Mirandola, M.C. Cioclu, G. Giovannini, N. Orlandi, A.E. Vaudano, S. Meletti (Modena)

12:45

Come individuare epilessie autoimmuni in pazienti già epilettici? Un caso clinico con associata atassia cerebellare autoimmune

N. Pilolli, A. La Neve, M. Tappatà, G. Boero, T. Francavilla, G. Libro, R. Pellicciari, M. Guido, D. Laterza, M. Trojano (Bari)

13:00

Epilessia ad esordio tardivo, declino cognitivo, sindrome extrapiramidale e mioclono negativo evocato dalla lacosamide. E l'etiologia?

T. Martino, A. Lalla, M.T. Di Claudio, A. Sabetta, C. Avolio, G. d'Orsi (Foggia)

13:15

Ricorrenti episodi di disturbo di coscienza in paziente con leucoencefalopatia cronica

E. Pasini, L. Volpi, P. Riguzzi, F. Santoro, R. Pantieri, S. Testoni, R. Michelucci (Bologna)

13:30 – 14:30

Pausa pranzo



La punta dell'iceberg: stati epilettici ricorrenti in corso di “encefalite cronica” di causa non determinata

S.M. Cavalli^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, D. Branca³, V. Cianci¹, M. Ascoli^{1,2}, G. Ferrigno^{1,2}, M.A. Latella³, G. Mastroianni^{1,2}, C. Sueri¹, G.G. Tripodi¹, F. Abate^{1,2}, L. Arcudi³, U. Aguglia^{1,2}

¹Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Græcia, Catanzaro

³U.O. di Neurologia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

Descriviamo un uomo di 57 anni giunto alla nostra osservazione per progressivo deterioramento cognitivo e stati epilettici focali ricorrenti insorti 3 anni prima.

La TC encefalo mostrava diffuso ispessimento e iperdensità della corteccia fronto-parieto-temporale bilateralmente; la RM encefalo evidenziava, nelle stesse regioni, una diffusa iperintensità nelle sequenze a TR lungo, associata a marcata ipointensità, nelle immagini T2-GRE, in sede nucleo-basale, mesencefalica, nei nuclei dentati e lungo alcuni giri corticali. La SPECT mostrava marcata ipoperfusione delle regioni fronto-temporali bilateralmente.

Il dosaggio liquorale e sierico di anticorpi anti-neuronali, anti-NMDA-R, anti-GABA, anti-VGKC, anti AMPA-R, anti-MOG, anti-AQP4, anti-GAD era negativo. Un vasto screening per malattie infettive, autoimmuni, neoplastiche e un pannello genetico per ceroidolipofuscinosi, erano negativi. Lo studio per sottopopolazioni linfocitarie evidenziava un aumentato rapporto CD4/CD8. Veniva infine praticato un esame biptico della corteccia frontale destra, con evidenza di denso infiltrato linfocitario ed in misura minore plasmacellulare, senza segni di atipie. Il paziente praticava boli di metil-prednisolone e.v. e terapia antiepilettica con fenobarbitale, levetiracetam e clobazam, con parziale beneficio.

Il presente caso clinico apre la discussione sulle possibili cause di “encefalite cronica” ad etiologia non determinata e sul ruolo della terapia.



Stati Epilettici ricorrenti associati ad episodi Stroke-like in un paziente MELAS: quale terapia?

C. Stipa¹, L. Di Vito², C. La Morgia^{1,2}, M. Zanello^{1,2}, L. Alvisi^{1,2}, L. Licchetta^{1,2}, V. Carelli^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}

¹DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum, Bologna

²IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Presentiamo un paziente affetto da MELAS con stati epilettici (SE) ricorrenti associati ad episodi stroke-like (SLE).

Nel corso degli anni è stato sottoposto ad indagini biochimiche, genetiche, neuroradiologiche e neurofisiologiche.

Il paziente ha esordito a 17 anni con un'epilessia occipitale fotosensibile. Ha presentato 7 SE occipitali associati ad emianopsia, acidosi lattica, rabdomiolisi, ileo paralitico e SLE occipito-parietali e in un caso epilessia parziale continua (EPC). In corso di SE in un'occasione è stato sedato con Propofol e ha sviluppato un'insufficienza multiorgano (PRIS Propofol infusion Syndrome). L'infusione di Midazolam ad alte dosi è risultata efficace e ben tollerata.

Sulla base della nostra esperienza sconsigliamo l'uso del Propofol nel trattamento dello SE in pazienti con encefalomiopia mitocondriale, preferendo l'infusione di Midazolam.

Presentiamo questo paziente per avere suggerimenti sulla gestione terapeutica e per sapere se ci sono esperienze su casi analoghi per quanto riguarda il trattamento farmacologico dello SE, non esistendo linee guida specifiche (1).

Bibliografia

1. Santa KM. Treatment options for mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) syndrome. *Pharmacotherapy*. 2010 Nov;30(11):1179-96

Epilessia focale farmacoresistente, leucoencefalopatia e deterioramento cognitivo progressivo: un caso irrisolto

E. Cerulli Irelli¹, L.M. Basili¹, A. Morano¹, M. Albini¹, M. Fanella¹, F. Avorio¹, S. Casciato^{1,2}, J. Fattouch^{1,2}, A.T. Giallonardo¹, C. Di Bonaventura¹

¹*Centro per la Cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma*

²*Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma/ I.R.C.C.S. Neuromed (Roma, Pozzilli)*

L'inquadramento diagnostico di encefalopatie progressive caratterizzate da crisi epilettiche ricorrenti, leucoencefalopatia, calcificazioni cerebrali¹ e deterioramento cognitivo rappresenta una sfida diagnostica in ambito epilettologico e non sempre è possibile raggiungere una diagnosi definitiva.

Caso clinico. La paziente D.B. 31 anni, è seguita presso il nostro Centro per un'epilessia focale a semeiologia opercolare, farmacoresistente. La sintomatologia è esordita all'età di 8 anni, con crisi a tipo "assenza", indici di flogosi persistentemente aumentati e lesioni cortico-sottocorticali temporo-occipitali di incerto significato. Nell'ipotesi di una patologia neuro-infiammatoria è stata per anni sottoposta a trattamento immunosoppressivo, con iniziale e parziale beneficio.

Nel corso degli anni si è assistito a un'evoluzione clinica a poussées, contraddistinte da un'esacerbazione della frequenza critica e dalla comparsa di lesioni cerebrali cortico-sottocorticali², caratterizzate in fase acuta da una marcata compromissione di barriera con edema vasogenico, con successiva evoluzione atrofica e comparsa di calcificazioni sottocorticali e iuxtacorticali.

Il ripetersi di tali episodi ha determinato una progressione delle manifestazioni neurologiche, caratterizzate da un grave deterioramento delle funzioni cognitive con associati sintomi neuropsichiatrici, e dalla ricorrenza di stati epilettici focali a semeiologia motoria e crisi riflesse all'alimentazione, spiccatamente resistenti a politerapie farmacologiche. Nel corso degli anni sono stati effettuati ripetuti screening genetici e metabolici (anche nel sospetto di mitocondriopatia³ mai confermata) che non hanno permesso di stabilire una diagnosi definitiva.

Le numerose indagini cliniche e strumentali non consentono ad oggi di definire la natura della suddetta encefalopatia. Presentiamo qui i principali esami diagnostici, i dati Video-EEG, neuroradiologici ed i risultati dei tentativi terapeutici applicati.

Bibliografia

1. Livingston, John H., et al. "Intracranial calcification in childhood: a review of aetiologies and recognizable phenotypes." *Developmental Medicine & Child Neurology* 56.7 (2014): 612-626
2. Schiffmann, Raphael, and Marjo S. van der Knaap. "Invited article: an MRI-based approach to the diagnosis of white matter disorders." *Neurology* 72.8 (2009): 750-759
3. Wong, Lee-Jun C. "Mitochondrial syndromes with leucoencephalopathies." *Seminars in neurology*. Vol. 32. No. 01. Thieme Medical Publishers, 2012



Un rebus poco divertente: encefalite limbica autoimmune, glioma, encefalite herpetica?

C. Pizzanelli¹, A. Peluso², F.S. Giorgi¹, C. Milano¹, G. Varelli³, I. Pesaresi⁴, U. Bonuccelli¹

*¹UO Neurologia, ²UO Neurochirurgia, ³SD Neuroranimazione, ⁴UO Neuroradiologia
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

ZF, maschio 55 anni, sano. Nell'agosto 2018 episodio critico convulsivo; un'alterazione del segnale RM in T2 e FLAIR a livello dell'ippocampo destro, rigonfio, pone in diagnosi differenziale un glioma verso un'encefalite limbica. Lo screening paraneoplastico risulta negativo e l'esame liquor è nella norma. Non sono riferiti in questa fase disturbi cognitivi e viene iniziata oxcarbazepina. Sulla base di un esame RM completo di perfusione e spettroscopia la lesione viene interpretata come un glioma con segni di evoluzione in senso anaplastico e viene proposta una lobectomia temporale antero-mediale, che il paziente vuole procrastinare. Operato il 2 ottobre 2018, nell'immediato post-operatorio sviluppa un ematoma extradurale nella sede dell'intervento e viene nuovamente operato; dopo un normale risveglio anche dal secondo intervento, sviluppa iperpiressia e uno stato di male caratterizzato da crisi focali con alterazione della coscienza refrattarie a benzodiazepine e fenitoina; dopo due crisi generalizzate ravvicinate, viene intubato. Il controllo RM mostra a questo punto una notevole evoluzione del quadro caratterizzato da edema citotossico della corteccia parieto-temporo-occipito-insulare a destra con rigonfiamento delle circonvoluzioni, edema vasogenico sottocorticale con importanti segni di massa e danno di barriera, reperti suggestivi di un'encefalite limbica più che di un glioma. Trattato con midazolam e propofol, oltre a desametasone 8 mg x 2/die, il paziente esce dallo stato di male. Egli è attualmente in respiro spontaneo - tramite tracheostomia - vigile, in grado di comprendere ordini semplici, ma non di produrre verbalmente, emianopsico a sinistra, libero da crisi, in terapia antiepilettica con fenitoina e levetiracetam.

Mentre i dati istologici preliminari risultano compatibili con un glioma, l'esame del liquor rivela ora una positività per genoma di herpes simplex 1 (sic!).

Questo caso, al momento ancora irrisolto, ci è sembrato un'occasione di discussione di diverse problematiche epilettologiche: 1) la non banale diagnosi differenziale di encefalite limbica verso glioma; 2) il ruolo potenziale dell'infezione herpetica nell'innesco di meccanismi di infiammazione e autoimmunità; 3) la gestione dello stato di male refrattario.

Riscontro di Anti-GAD65 in probabile encefalite da Anti-NMDAR: quando il laboratorio e la clinica non concordano

J. Rossi^{1,2}, L. Mirandola¹, M.C. Cioclu^{1,2}, G. Giovannini², N. Orlandi^{1,2}, A.E. Vaudano², S. Meletti^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

²UO di Neurologia, AOU, Modena

Un uomo di 53 anni, 2 settimane dopo un'infezione delle vie aeree superiori, sviluppava afasia e agitazione psicomotoria, con successiva crisi tonico-clonica. L'esame obiettivo neurologico mostrava grave afasia e tremore mioclonico continuo ai quattro arti e al distretto cranico, accentuato dal mantenimento di posture, dai movimenti volontari e dallo stress emotivo e ambientale, con reazione di soprassalto. Durante il riposo notturno, il paziente presentava movimenti periorali subcontinui e movimenti afinalistici ai quattro arti, con accentuazione periodica del mioclono.

L'EEG mostrava abbondanti anomalie lente fronto-centrali con fasi di delta brush e perdita delle figure del sonno. Le indagini neuroradiologiche risultavano negative. L'esame del liquor mostrava lieve iperproteinorachia e pleiocitosi. Le indagini microbiologiche e virologiche erano negative; i test immunologici risultavano positivi per anticorpi anti-GAD65 sierici a basso titolo, senza conferma su liquor. Il trattamento con immunoglobuline per via endovenosa, Metilprednisolone 1g/die e Clonazepam ha portato a un sostanziale miglioramento del quadro clinico ed elettroencefalografico in 7 giorni, fino a un completo recupero dopo un mese. L'ipotesi più probabile era quella di un'encefalite da anti-NMDAR, non confermata tuttavia dai reperti laboratoristici; secondo i più recenti criteri diagnostici [1], la diagnosi rimane dunque probabile. D'altra parte gli anticorpi anti-GAD65 sono associati più frequentemente a sindrome dell'uomo rigido, cerebellite, epilessia ed encefalite limbica [2]. Pur tenendo in considerazione che gli anti-GAD65 possono essere riscontrati nell'1% delle persone sane [1], rimane comunque in dubbio il loro ruolo patogenetico nel caso presentato.

Bibliografia

- 1. Francese Graus et Al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurology, 2016; 15(4): 391-404*
- 2. J. Varley, J. Taylor, Sarosh R. Irani. Autoantibody-mediated disease of the CNS: structure, dysfunction and therapy. Neuropharmacology, 2018 Apr; 132: 71-82*



Come individuare epilessie autoimmuni in pazienti già epilettici? Un caso clinico con associata atassia cerebellare autoimmune

N. Pilolli, A. La Neve, M. Tappatà, G. Boero, T. Francavilla, G. Libro, R. Pellicciari, M. Guido, D. Laterza, M. Trojano

Centro per l'Epilessia, Clinica Neurologica I, Policlinico di Bari, Università di Bari

S.V., 43 anni, parto complicato da emorragia intraventricolare esitato con paralisi brachiale sinistra. A 7 mesi derivazione ventricolo-atriale per idrocefalo normoteso. Grave cifoscoliosi (non eseguibile RM per barre metalliche). Dai 6 anni affetta da epilessia con crisi focali toniche cefalo-brachiali sinistre, totalmente controllate con fenobarbitale dai 14 ai 42 anni. Nell'ultimo anno ricomparsa di episodi ad analoga semeiologia, frequenza progressivamente ingravescente, attualmente plurimensile nonostante l'assunzione di fenobarbitale e carbamazepina. Concomitante insorgenza di atassia progressivamente peggiorata, associata a square-waves jerks e nistagmo. Alla TC cranio esito malacico fronto-parietale destro e idrocefalo sovrapponibile al passato, PET/TC total body negativa per lesioni eterologhe, EMG negativa per coattivazione agonisti/antagonisti, indagine genetica negativa per atassie ereditarie, EEG con attività di breccia in temporale destra senza chiare anomalie di natura parossistica. Si riscontravano anticorpi anti-GAD65 ad elevato titolo nel siero (414000 UI/ml) e liquor (137400 UI/ml). Ha quindi intrapreso ciclo di plasmaferesi con iniziale beneficio clinico.

Gli anticorpi anti-GAD65 sono associati a diverse patologie neurologiche come atassia cerebellare o epilessia farmaco-resistente. La presenza degli anticorpi nella nostra paziente è causa della atassia cerebellare, ma non si può escludere un concomitante ruolo nella recrudescenza della epilessia considerando le recidive delle crisi dopo 28 anni di completo controllo. Il nostro caso pone l'attenzione sul possibile ruolo dei meccanismi autoimmunitari nelle epilessie di diversa eziologia. Elementi che possono porre tale sospetto sono sintomatologie neurologiche di nuova insorgenza associate a grave peggioramento del controllo delle crisi senza modifiche farmacologiche o della risposta alla terapia.

Bibliografia

- 1. Antigliutamic acid decarboxylase 65 (GAD65) antibody-associated epilepsy, Daif A, Lukas RV, Issa NP, Javed A, VanHaerents S, Reder AT, Tao JX, Warnke P, Rose S, Towle VL, Wu S., Epilepsy Behav. 2018 Mar;80:331-336*
- 2. Predictive models in the diagnosis and treatment of autoimmune epilepsy, Dubey D, Singh J, Britton JW, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, Tillema JM, Wirrell E, Shin C, So E, Cascino GD, Wingerchuk DM, Hoerth MT, Shih JJ, Nickels KC, McKeon A. Epilepsia. 2017 Jul;58(7):1181-1189*



Epilessia ad esordio tardivo, declino cognitivo, sindrome extrapiramidale e mioclono negativo evocato dalla lacosamide. E l'etiologia?

T. Martino, A. Lalla, M.T. Di Claudio, A. Sabetta, C. Avolio, G. d'Orsi

Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia – S.C. di Neurologia Universitaria – AOU “Ospedali Riuniti”, Foggia

Donna di 60 anni, giunge alla nostra attenzione per la comparsa da circa 3 anni di un deficit cognitivo prevalentemente disesecutivo ingravescente, segni di compromissione extrapiramidale a fenotipo sindrome corticobasale, e per il ripetersi di episodi parossistici caratterizzati da parziale interruzione del contatto, disfasia, rallentamento psichico, di durata variabile (minuti-ore) a frequenza pluri-settimanale. L'introduzione di LEV e CBZ non portavano ad alcun beneficio. La paziente veniva pertanto sottoposta ad esami strumentali, tra cui RM encefalo (con documentazione di marcata atrofia e diffusa sofferenza vasculopatica cronica), PET cerebrale con 18FDG (ipometabolismo temporo-parietale bilaterale), PET cerebrale con tracciante per beta-amiloide (negativo), e monitoraggio video/EEG-poligrafico prolungato (rallentamento dell'attività di fondo con frequenti bouffées di anomalie a tipo punta seguita da onda lenta diffuse, talora ad andamento ripetitivo). Ulteriori analisi sierologiche e genetiche (tra cui lo studio del gene Notch-3, la ricerca della proteina 14-3-3 e degli altri markers di neurodegenerazione) sono risultate negative. L'introduzione di LCM fino a 400mg/die ha slatentizzato una fenomenologia di mioclono d'azione negativo, non associato ad un evidente corrispettivo EEGrafico, regredito dopo la sua sospensione. Un trial terapeutico con LTG fino a 100mg/die, ha portato ad una riduzione in frequenza e durata degli stati epilettici.

I punti che si portano in discussione comprendono: 1- corretto inquadramento nosografico di un quadro clinico complesso (ipotesi vasculopatica vs. degenerativa); 2- la comparsa di mioclono negativo evocato dalla LCM.



Ricorrenti episodi di disturbo di coscienza in paziente con leucoencefalopatia cronica

E. Pasini, L. Volpi, P. Riguzzi, F. Santoro, R. Pantieri, S. Testoni, R. Michelucci

IRCCS delle Scienze Neurologiche di Bologna

Riportiamo il caso di una paziente di 57 anni affetta che dal luglio 2017 presentava episodi di disturbo di consapevolezza associati a possibili automatismi gestuali della durata globale di 3-4 minuti e a frequenza plurimensile. Da maggio 2018 comparivano episodi prolungati di «confusione», attività motorie incongrue e automatiche, verbigerazione iterativa, alternati a fasi di catatonia.

La paziente è stata pertanto ricoverata presso l'Ospedale Bellaria e sottoposta ad un monitoraggio video-EEG prolungato con registrazione di tre episodi associati alla presenza di attività theta ritmica diffusa, con incerta responsività a terapia con benzodiazepine ev e interpretati come possibili stati focali non convulsivi.

Nonostante l'inserimento di una doppia terapia antiepilettica persistevano episodi confusionali prolungati plurimensili spesso con occorrenza nel tardo pomeriggio.

L'epilogo si raggiungeva nel settembre scorso quando, durante uno dei suoi episodi, la paziente precipitava in coma. Portata in urgenza in pronto soccorso presso l'Ospedale Maggiore veniva evidenziata glicemia di 20 mg/dl. La somministrazione di glucosio ev risolveva prontamente lo stato di coma e veniva posta dopo alcuni giorni diagnosi di insulinoma che operato portava a completa guarigione la paziente.

Questo caso evidenzia una delle cause più "banali", seppur rare in pazienti non diabetici, di disturbi confusionali ricorrenti: episodi ipoglicemici secondari a insulinoma. Tuttavia, al giorno d'oggi, l'accessibilità ai test come il destro-stick, spesso eseguiti in routine nel corso del trasporto in ambulanza e quindi esclusi dal ragionamento clinico eziologico, tendono a farci trascurare diagnosi semplici e immediate che nell'iter diagnostico di un paziente "cronico" possono sfuggire se non ragionevolmente ipotizzate.

14:30 – 18:15

Casi di Epilettologia – età pediatrica

Coordinatori: *E. Cesaroni (Ancona), M. Mastrangelo (Milano),
S. Sartori (Padova)*

Presentazione di casi clinici

14:30

Encefalopatia con crisi focali a lato alterno e disturbo dello spettro autistico, espressione di delezione omozigote del gene CNTNAP2

S. Matricardi, C. Palka, M. Alfonsi, E. Cesaroni, C. Passamonti, S. Siliquini, O. Papa, S. Cappanera, L. Porfiri, N. Zamponi (Ancona, Chieti)

14:45

“Developmental” encefalopatia epilettica e mutazione SCM1A

E. Castino, E. Parrini, F. Mondini, B. Dalla Bernardina, E. Fontana (Verona, Firenze)

15:00

Epilessia e manifestazioni neuropsichiatriche associate a mutazione in HUWE1: correlazione genotipo-fenotipo?

E. Amadori, M.S. Vari, F. Marchese, M.F. Aiello, F. Zara, M.M. Mancardi, L. Nobili, P. Striano (Genova)

15:15

Un nuovo caso di mutazione del gene STRADA: verso una medicina di precisione

C.M. Bonardi, D. Zuccarello, Y. Al Naber, M. Nosadini, I. Toldo, S. Sartori, C. Boniver (Padova)

15:30

Encefalopatia epilettica “catastrofica” e quadro MELAS-like in paziente con variante eteroplasmica nel gene MT-ND6

C. Spagnoli, S. Rizzi, G.G. Salerno, D. Frattini, V. Gentile, D.M. Cordelli, C. Fusco (Reggio Emilia, Bologna)

15:45

Tra Rett e Angelman, una nuova mutazione di MECP2, una storia complicata...

C. Zanus, P. Costa, F. Sirchia, M. Carrozzi (Trieste)

16:00

Link tra Epilessia genetica ed immunità: possibili implicazioni per la terapia?

A. Scuderi, M. Torre, A. Prato, G. Valentini, C. Galati, E. Lo Re, N. Calabrò, M. Briguglio, M. Spanò, G. Di Rosa, P. Striano (Messina, Genova)

16:15

Encefalite di Rasmussen: esistono forme ad esordio atipico?

F. Marchese, E. Amadori, M.S. Vari, F. Aiello, M. Mancardi, L. Nobili, P. Striano (Genova)

16:30

Un'epilessia metabolicamente attiva

V. Dolcemascolo, G. Crichiutti, P. Cogo (Udine)

16:45

Stato epilettico super-refrattario di nuova insorgenza e vasculite primitiva del sistema nervoso centrale: diagnosi e gestione clinica multidisciplinare di un'entità clinico-patologica da non dimenticare

M.E. Santarone, F. Vigevano, L. Fusco (Roma)

17:00

Encefalopatia acuta febbrile ricorrente, quale inquadramento diagnostico?

N. Orlandi, G. Giovannini, J. Rossi, MC. Cioclu, L. Mirandola, A.E. Vaudano, S. Meletti (Modena)

17:15

Epilessia con crisi focali e assenze atipiche: quale inquadramento nella nuova classificazione?

R. Solazzi, A. Skabar, S. Binelli, S. Franceschetti, T. Granata (Milano, Trieste)



Legg Italiana Contro l'Epilessia – Riunione Policentrica in Epilettologia

- 17:30** **Epilessia generalizzata idiopatica e cavernomatosi angiomatosa multipla cerebrale: conseguenza o coincidenza?**
A. Orsini, MG. Esposito, D. Peroni, A. Bonucelli (Pisa)
- 17:45** **Epilessia emisferica e HLH con coinvolgimento cerebrale: chi viene prima?**
A. Ferretti, L. de Palma, V. Messia, P. Merli, M. Trivisano, N. Pietrafusa, M.C. Rossi-Espagnet, C. Bracaglia, L. Fusco, M. Valeriani, C.E. Marras, F. De Benedetti, N. Specchio, F. Vigevano (Roma)
- 18:00** **Accessi “hyperekplexia-like”, crisi focali polimorfe, spasmi. “Developmental” encefalopatia epilettrica di difficile inquadramento**
E. Santangelo, S. Spolverato, G. Rizzi, E. Fontana, F. Darra (Verona)
- 18:15 – 18:30** **Compilazione modulistica ECM**

Encefalopatia con crisi focali a lato alterno e disturbo dello spettro autistico, espressione di delezione omozigote del gene CNTNAP2

S. Matricardi¹, C. Palka², M. Alfonsi², E. Cesaroni¹, C. Passamonti¹, S. Siliquini¹, O. Papa¹, S. Cappanera¹, L. Porfiri¹, N. Zamponi¹

¹SOD Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ospedali Riuniti Ancona

²UO Genetica Medica, Università degli Studi "G. d'Annunzio" Chieti; ASL Chieti

Bambina di 2 anni e 6 mesi, con anamnesi familiare e fisiologica non significative, presenta dai primi mesi di vita ritardo globale dello sviluppo e stereotipie motorie. Esordio dell'epilessia all'età di 17 mesi, con crisi focali ad elevata frequenza in apiressia, talora favorite dal rialzo termico, caratterizzate da sintomatologia affettiva seguita da ipertono vibratorio degli arti, mioclonie palpebrali, automatismi orali. L'EEG intercritico è caratterizzato da una attività di fondo theta monomorfa con anomalie lente ed epilettiformi sulle regioni fronto-temporali con alterna prevalenza di lato. L'EEG ictale documenta crisi focali a lato alterno correlate con scariche a partenza fronto-temporale cui segue rapida diffusione. L'esame di RM encefalo 3 tesla risulta normale, così come le indagini metaboliche.

L'esame genetico di CGH-array documenta la presenza di una microdelezione sul cromosoma 7q35, comprendente l'esone 15 del gene CNTNAP2 e una microdelezione nella regione 7q36.1 coinvolgente l'esone 22 del gene CNTNAP2, confermate tramite tecnica real-time PCR, ed ereditate rispettivamente dai genitori non affetti.

Le crisi persistono a frequenza pluriquotidiana nonostante numerose modifiche terapeutiche con farmaci antiepilettici in varia associazione e successione, e dieta chetogena, con solo transitorio beneficio. Reazione da ipersensibilità in corso di terapia con carbamazepina.

Nel tempo si documenta, inoltre, un declino cognitivo, con solo lenta acquisizione di alcune competenze grosso-motorie, linguaggio espressivo assente, scarsa interazione relazionale, difficoltà prassiche e persistenza di numerose stereotipie motorie.

Si discutono l'eredità genetica complessa e il ruolo della delezione in omozigosi del gene CNTNAP2 nell'espressione del fenotipo clinico, nonché la difficile gestione terapeutica.

Bibliografia

- 1. Poot M. Intragenic CNTNAP2 Deletions: A Bridge Too Far? Mol Syndromol 2017;8:118-130*
- 2. Rodenas-Cuadrado P, Pietrafusa N, Francavilla T, La Neve A, Striano P, Vernes SC. Characterisation of CASPR2 deficiency disorder--a syndrome involving autism, epilepsy and language impairment. BMC Med Genet 2016;17:8*
- 3. Canali G, Garcia M, Hivert B, Pinatel D, Goullancourt A, Oguievetskaia K, Saint-Martin M, Girault JA, Faivre-Sarrailh C, Goutebroze L. Genetic variants in autism-related CNTNAP2 impair axonal growth of cortical neurons. Hum Mol Genet 2018;27:1941-1954*



“Developmental” encefalopatia epilettica e mutazione SCM1A

E. Castino¹, E. Parrini², F. Mondini¹, B. Dalla Bernardina¹, E. Fontana¹

¹*UOC di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona*

²*Laboratorio di Neurogenetica, Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale Meyer di Firenze*

Primogenita dell'età di 12 anni di genitori non consanguinei. Minaccia d'aborto alla quinta settimana. Parto a termine. Periodo neonatale nella norma. CC 35 cm. Non antecedenti familiari di rilievo.

Normale sviluppo psicomotorio iniziale con scarsa relazione ed inseguimento visivo adeguati al 2° mese. A 2,5 mesi comparsa di crisi caratterizzate da deviazione destra dello sguardo, ipertono e clonie predominanti all'emisoma destro. Tali crisi di durata tra 2' e 30' ricorrevano in cluster plurimensili con frequenza plurigiornaliera durante il cluster. All'EEG parossismi multifocali a predominanza fronto-temporale dx. TAC ed RMN negative. VPA – TPM – DPH scarsamente efficaci. Dai 6 mesi comparsa di spasmi in serie frammisti a crisi focali e ad uno stato mioclono inibitorio con EEG di tipo ipsaritmico, inoltre ipotonia ed apatia, perdita dell'inseguimento visivo, stereotipie mani e bocca. Tendenza ripetuta a mordersi le mani. Microcefalia, non dismorfismi, nevo epidermoide all'emitorace destro. Accertamenti metabolici negativi. Cariotipo, CGH-Array, ARX, CDKL5, FOXP1, MECP2 negativi. RMN negativa.

Il quadro migliora con ACTH quindi riferito invariato fino all'età di 4 anni. Successivamente si osserva la scomparsa degli spasmi e dello stato mioclonico, mentre persistono a tutt'oggi crisi focali con secondaria generalizzazione, pluriannuali, in brevi cluster. Attualmente mantiene la posizione seduta, non è in grado di deambulare, linguaggio assente, grave disabilità cognitiva, microcefalia. Il recente pannello per EE ha documentato la presenza di una mutazione troncante de novo del gene SCM1A.

Vengono posti alla discussione l'inquadramento elettroclinico e la possibile correlazione con la mutazione genetica documentata.

Bibliografia

- Huisman S. et al: Phenotypes and genotypes in individuals with SMC1A variants. American Journal of Medical Genetics, Part A, Vol 173, 2108-2125, 2017*
- Symonds JD et al: Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: detailed phenotyping of 10 new cases*



Epilessia e manifestazioni neuropsichiatriche associate a mutazione in HUWE1: correlazione genotipo-fenotipo?

E. Amadori¹, M.S. Vari¹, F. Marchese¹, M.F. Aiello¹, F. Zara², M.M. Mancardi³, L. Nobili³, P. Striano¹

¹*U.O.C. di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Istituto Giannina Gaslini, Dipartimento Funzionale Neuroscienze e Riabilitazione, Università degli Studi di Genova, Genova*

²*Laboratorio di Neurogenetica, Istituto Giannina Gaslini, Dipartimento Funzionale Neuroscienze e Riabilitazione, Genova*

³*U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Giannina Gaslini, Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno Infantili, Università degli Studi di Genova, Genova*

Bambino di 9 anni e 10 mesi, familiarità muta per patologie neurologiche.

A 4 anni e 6 mesi, prima crisi convulsiva in apiressia, morfeica. Ulteriori tre episodi tonico-clonici all'età di 5 anni. Riportati, inoltre, occasionali episodi in veglia di 'arresto psicomotorio', di breve durata. All'epoca, EEG con anomalie epilettiche multifocali, in particolare con focus posteriore destro, attivato in sonno.

Avviata terapia con acido valproico con beneficio. All' esame neurologico: note dismorfiche, disabilità cognitiva lieve-moderata con instabilità posturo-motoria e labilità attentiva, impaccio globale e nella motricità fine, stereotipie motorie, linguaggio verbale non strutturato, note di aggressività. RM encefalo normale.

Al CGH-array riarrangiamento: arr [hg19]6q24.1(141.757.845-142.656.302)x3, ereditata dalla madre sana. Al pannello geni-epilessia, mutazione puntiforme nel gene HUWE1 (c.3570>A; p. Asp1190Glu). Mutazioni in HUWE1 sono associate a disabilità cognitiva X-linked, con attuali scarse correlazioni genotipo-fenotipo. Epilessia ed anomalie EEG sono più frequenti in pazienti con microduplicazioni Xp11.22 coinvolgenti HUWE1 rispetto a mutazioni missense.

Il nostro caso conferma la variabilità di espressione fenotipica delle alterazioni del gene HUWE1 e il suo potenziale ruolo nel fenotipo elettroclinico.

Bibliografia

1. *Moortgat S. et al. . HUWE1 variants cause dominant X-linked intellectual disability: a clinical study of 21 patients. Eur J Hum Genet. 2018 January; 26(1): 64-74*
2. *Orivoli S et al. . Xp11.22 Microduplications including Huwe1: case report and Literature Review. Neuropediatrics. 2016;47: 51-56*

Un nuovo caso di mutazione del gene STRADA: verso una medicina di precisione

C.M. Bonardi¹, D. Zuccarello², Y. Al Naber², M. Nosadini¹, I. Toldo¹, S. Sartori¹, C. Boniver¹

¹Neurologia e Neurofisiologia pediatrica, Clinica Pediatrica, ²UOC Genetica ed Epidemiologia Clinica - Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino - Azienda Ospedaliera – Università di Padova, Padova

Maschio 8 anni. Nato a termine da genitori consanguinei e perinatalità regolare. A 5 mesi esordio di epilessia con crisi generalizzate in febbre e in apiressia. Buona risposta all'associazione di valproato e carbamazepina. Dai 7 anni crisi focali con secondaria generalizzazione discretamente controllate. All'EEG attività rapida inabituale patologica diffusa e anomalie epilettiformi multifocali. Sviluppo psicomotorio regolare fino ai 5 mesi di vita, successiva regressione con ritardo psicomotorio severo e assenza di linguaggio. Clinicamente macrocefalia progressiva e tetraparesi ipotonica. Si segnalano inoltre disturbo del comportamento, del sonno e dell'alimentazione. A 8 anni l'analisi dell'esoma clinico (trusight) ha dimostrato nuova mutazione patogena del gene STRADA c.792T>A p.(Ser264Arg) in omozigosi.

La mutazione del gene STRADA in omozigosi è associata alla sindrome PMSE, caratterizzata da polidramnios, megaencefalia, epilessia con ritardo psicomotorio e del linguaggio. La proteina è coinvolta nella proliferazione neuronale e un suo deficit determina iperattivazione del pathway di mTOR. In letteratura sono stati trattati 7 pazienti con rapamicina, inibitore di mTOR, con beneficio sia sulle crisi che sul disturbo del comportamento.

Una delle sfide della medicina contemporanea è lo sviluppo di terapie mediche mirate basate sulla conoscenza degli specifici meccanismi molecolari. Tale approccio sembra essere particolarmente promettente in patologie in cui le terapie tradizionali si sono mostrate scarsamente efficaci. Nonostante l'estrema rarità di questa sindrome, i dati preliminari presenti in letteratura suggeriscono un'efficacia dell'inibitore di mTOR nel controllo delle crisi e pertanto valuteremo l'applicazione di tale approccio terapeutico nel nostro paziente.

Bigliografia

- 1. Bi W, Glass IA, Muzny DM, et al. A. Whole exome sequencing identifies the first STRADA point mutation in a patient with polyhydramnios, megalencephaly, and symptomatic epilepsy syndrome (PMSE). Am J Med Genet A. 2016 Aug;170(8):2181-5*
- 2. Parker WE, Orlova KA, Parker WH, et al.. Rapamycin prevents seizures after depletion of STRADA in a rare neurodevelopmental disorder. Sci Transl Med. 2013 Apr 24;5(182):182ra53*
- 3. Nelson K1, Jackman C2, Bell J et al. Novel Homozygous Deletion in STRADA Gene Associated With Polyhydramnios, Megalencephaly, and Epilepsy in 2 Siblings: Implications for Diagnosis and Treatment. J Child Neurol. 2018 Dec;33(14):925-929*



Encefalopatia epilettica “catastrofica” e quadro MELAS-like in paziente con variante eteroplasmica nel gene MT-ND6

C. Spagnoli¹, S. Rizzi¹, G.G. Salerno¹, D. Frattini¹, V. Gentile², D.M. Cordelli², C. Fusco¹

¹S.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda USL, Presidio Ospedaliero Santa Maria Nuova – I.R.C.C.S., Reggio nell'Emilia

²S.C. Neuropsichiatria Infantile- Policlinico S. Orsola Malpighi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Bologna, Bologna

Presentiamo un caso di encefalopatia epilettica “catastrofica” in un paziente di quasi 7 anni, valutato inizialmente a 3 anni e 10 mesi, con disturbo della marcia e crisi polimorfe pluriquotidiane (assenze atipiche con/senza mioclonie palpebrali, a tipo “assenze miocloniche”, crisi miocloniche, focali motorie, atoniche) e stati di male epilettico recidivanti. Peggioramento delle performance motorie, cognitive e di linguaggio in concomitanza con le fasi di peggior controllo delle crisi. EEG inizialmente caratterizzati da disturbo dell'elettrogenesi con anomalie parossistiche medio-posteriori tendenti alla diffusione; progressiva destrutturazione dell'attività di fondo con anomalie parossistiche subcontinue a prevalenza F-T bilaterale. Severa farmacoresistenza; numerosi approfondimenti diagnostici neurogenetici e neurometabolici negativi. RMN encefalo seriate inizialmente negative per circa 2 anni; sfumata atrofia cortico-sottocorticale emersa a 6 anni. Riscontro di variante eteroplasmica nel gene MT-ND6 (m.14453G>A, p.Ala74Val), patogenetica e molto probabilmente causativa del fenotipo e di variante omoplasmica probabilmente patogenetica nel gene MT-TC (m.5816A>G). A 6 anni e mezzo, esordio di stato di male focale super-refrattario, interrotto dopo 10 giorni con terapia inalatoria con sevoflurane per 48 ore; alla RMN documentate lesioni cortico-sottocorticali tipo MELAS con atrofia cortico-sottocorticale.

In conclusione la normalità delle indagini neurometaboliche e delle neuroimmagini non escludono la presenza di una malattia mitocondriale all'esordio di un'encefalopatia epilettica con crisi polimorfe e farmacoresistenti.



Tra Rett e Angelman, una nuova mutazione di MECP2, una storia complicata...

C. Zanusi¹, P. Costa¹, F. Sirchia², M. Carrozzi¹

¹S.C. di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Pediatria, ²S.C. di Genetica Medica, Dipartimento di Diagnostica - IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Descriviamo il caso di una bambina di 9 anni affetta da epilessia farmaco-resistente con disabilità intellettiva, disturbo dell'equilibrio e del movimento, microcefalia progressiva. L'analisi del DNA mediante Next Generation Sequencing ha evidenziato una mutazione (c.433C>T (p.Arg14Cys)) in eterozigosi nel gene MECP2, de novo, non descritta in altri pazienti, non identificata in controlli sani. Secondogenita, la gravidanza, il parto e il periodo perinatale sono decorsi nella norma. Lo sviluppo psicomotorio viene descritto come normale fino agli 8 mesi, periodo in cui la posizione seduta autonoma è raggiunta e compaiono i primi bisillabi. Si manifestano a quest'epoca i primi episodi critici. Nel descrivere l'evoluzione successiva che si caratterizza per la farmaco-resistenza dell'epilessia, con crisi polimorfe e quadri EEG di encefalopatia epilettica, e per un profilo neurocomportamentale in cui aspetti della sindrome di Angelman si associano a quelli della sindrome di Rett, portiamo alla discussione in particolare l'interpretazione di episodi ad andamento parossistico nei quali crisi di natura epilettica, anomalie comportamentali, disturbo del movimento e manifestazioni di natura emotiva sembrano influenzarsi reciprocamente rendendo complessa la diagnosi differenziale dei singoli eventi e difficilmente interpretabile la risposta ai farmaci.

Descriviamo tra questi una condizione di "iperattivazione" motoria, neurovegetativa ed emotiva occorsa in stretta relazione con la somministrazione di un breve ciclo di steroidi e.v. somministrati per ottenere un migliore controllo dell'epilessia. Proponiamo in discussione, a questo proposito, l'ipotesi di un'influenza da parte della mutazione, attraverso la descritta funzione del gene MECP2 nel mantenimento dell'omeostasi dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sullo sviluppo della condizione.

Bibliografia

1. *MECP2 related disorders.* Christodoulou J, HO G. *Gene Review* 2001
2. *The Overlapping Spectrum of Rett and Angelman Syndromes: A Clinical Review.* Jorde KB *Semin Pediatr Neurol* (2007) 14:108-117
3. *Key issues in Rett syndrome: emotional, behavioural and autonomic dysregulation (EBAD) - a target for clinical trials* Singh J and Santosh P. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:128
4. *Pharmacological interference with the glucocorticoid system influences symptoms and lifespan in a mouse model of Rett syndrome* Braun S, Kottwitz D and Nuber UA *Human Molecular Genetics* (2012) 21: 1673-1680



Link tra Epilessia genetica ed immunità: possibili implicazioni per la terapia?

A. Scuderi¹, M. Torre¹, A. Prato¹, G. Valentini¹, C. Galati¹, E. Lo Re¹, N. Calabrò¹, M. Briguglio¹, M. Spanò¹, G. Di Rosa¹, P. Striano²

¹Dipartimento di patologia umana dell'età adulta ed evolutiva "Gaetano Barresi", UOC di Neuropsichiatria Infantile, Università di Messina, Messina

²Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, IRCCS Istituto G.Gaslini –Ospedale Pediatrico, Genova

Descriviamo una paziente di 11 anni affetta da Epilessia focale esordita ai 4 anni con crisi focali a componente non motoria, senza perdita di coscienza, rispondente a Carbamazepina (CBZ) con beneficio per due anni. EEGnegativi. Dai 6 anni in poi, frequenti episodi di dermatite atopica con tics motori semplici e recrudescenza della sintomatologia critica con utilizzo di vari farmaci. A 7 anni, buon controllo con Perampanel in add-on a CBZ. Dai 9 anni, ricorrenti episodi infettivi alle alte vie aeree, seguiti da stati di male focali in sonno, trattati tramite cortisone ev,ultimo a maggio 2018 con successo. In seguito, prosecuzione Perampanel +Carbamazepina in add-on a cortisone in parziale svezzamento per recrudescenza critica.

Positiva autoimmunità (TAS:1280, tampone faringo-tonsillare positivo (S. Aureus),NK:1,Ab anti-cardiolipina). Lo studio esomico ha identificato una mutazione puntiforme c.980C>T, p.(Pro327Leu) nel gene NPRL3, codificante per una subunità del complesso GATOR1, presente anche nella sorella di 16 aa, affetta dalla stessa forma di Epilessia farmaco-resistente in trattamento con PER+CBZ ed ereditata dalla madre affetta da crisi emicraniche trattate con antinfiammatori.

Avviato da qualche mese terapia con probiotici, antibiotici, dieta ipoproteica-ipoglicidica e terminato svezzamento cortisonico con riduzione in frequenza degli episodi "focali". Il caso presentato pone delle domande:

- 1)la disbiosi gastrointestinale potrebbe rappresentare un importante fattore di sviluppo e/o di gravità dell'epilessia?;
- 2)la stimolazione immunitaria (probiotici, antibiotici,) potrebbe costituire una strategia alternativa al trattamento per i disturbi correlati all'infiammazione: l'epilessia?;
- 3)sarebbe opportuno inoltre, modulare l'approccio terapeutico con l'utilizzo di IgG ?

Bibliografia

1. *Gut microbiota and mTOR signaling: Insight on a new pathophysiological interaction* Mohamed H. Noureldein, Assaad A. Eid* Department of Anatomy, Cell Biology and Physiological Sciences, Faculty of Medicine and Medical Center, American University of Beirut, Beirut, Lebanon, 2018
2. *Autoimmune epilepsy* Antonio Greco a , Maria Ida Rizzo a,b , Armando De Virgilio a,b, □, Michela Conte a , Andrea Gallo c, Giuseppe Attanasio a , Giovanni Ruoppolo a , Marco de Vincentiis a a Department of Organs of Sense, ENT Section, University of Rome "La Sapienza", Viale del Policlinico 155, 00100 Roma, Italy b Department of Surgical Science, University of Rome "La Sapienza", Viale del Policlinico 155, 00100 Roma, Italy c Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Otorhinolaryngology Section, University of Rome "La Sapienza", Corso della Repubblica, 79, 04100 Latina, LT, Italy, 2016
3. *mTOR signaling pathway genes in focal epilepsies* Sorbonne Universites, UPMC Univ Paris 06, UM 75, Paris, France INSERM, U1127, Paris, France CNRS, UMR 7225, Paris, France ICM (Institut du Cerveau et de la Moelle épinière), Paris, France AP-HP Groupe hospitalier Pitie-Salpetriere ^ `re, Paris, France ,2016

Encefalite di Rasmussen: esistono forme ad esordio atipico?

F. Marchese¹, E. Amadori¹, M.S. Vari¹, F. Aiello¹, M. Mancardi², L. Nobili², P. Striano¹

*¹UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, ²UO Neuropsichiatria Infantile
DINOEMI, Istituto "G.Gaslini", Università degli Studi di Genova*

Bambina di 9 anni, secondogenita di genitori non consanguinei. Anamnesi familiare e personale negativa. Primo episodio critico generalizzato in sonno, in apiressia, di durata prolungata (15 min). Due giorni prima, segnalato episodio di 'offuscamento' del visus, seguito da cefalea frontale a carattere pulsante e fotofobia, della durata di circa 90'. Riferiti, inoltre, sporadici episodi di cefalea frontale negli ultimi 4 mesi.

Arriva in PS per secondo episodio critico generalizzato in iperpiressia. Indagine virologiche, markers tumorali e ricerca di autoanticorpi su sangue e indagine citochimica e virologica su liquor, negativa. All' EEG, anomalie lente sulle derivazioni occipitali di destra; RM encefalo: atrofia cerebrale fronto-parieto-temporale destra. Esame neurologico: lieve deviazione sinistra nella marcia ad occhi chiusi, asimmetria rotulei con sx > dx. QI nella norma. Durante il ricovero, episodi notturni di risveglio improvviso e parestesie al palato, seguiti da nausea e sensazione di 'angoscia', di breve durata ed a risoluzione spontanea. Al controllo EEG, dopo una settimana, anomalie lente di grado discreto sulle aree fronto-parieto-temporali di destra e posteriori bilaterali. Vengono discusse le caratteristiche elettrocliniche e neuroradiologiche considerando i criteri diagnostici previsti per l' Encefalite di Rasmussen e le relative diagnosi differenziali con forme di encefalite autoimmune da autoanticorpi o ancora con rare forme di germinoma.

Bibliografia

- 1. Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. Brain 2005;128:454-471*
- 2. Olson HE, Lechpammer M, Prabhu SP, et al. Clinical application and evaluation of the Bien diagnostic criteria for Rasmussen encephalitis. Epilepsia 2013;54:1753-1760*
- 3. Granata T, Andermann F. Rasmussen encephalitis. Handbook Clin Neurol 2012;111:511-519*



Un'epilessia metabolicamente attiva

V. Dolcemascolo¹, G. Crichiutti¹, P. Cogo²

¹SOC Clinica Pediatrica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

²Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Udine

G.F., bambina con anamnesi muta e regolare sviluppo psico-motorio, all'età di quasi 11 anni esordisce con crisi tonico-cloniche in veglia ed episodi di sospensione del contatto. I tracciati EEG evidenziano attività parossistica generalizzata con focalità frontale bilaterale in veglia e limitata a destra in sonno.

La RM encefalo è negativa. Dopo vari tentativi farmacologici le crisi risultano perfettamente controllate per quasi un anno con etosuccimide e valproato a dosaggio massimale. All'età di 12 anni G. presenta crisi generalizzate subentranti controllate dall'aggiunta di levetiracetam precedentemente inefficace in monoterapia. Le crisi continuano con frequenza di 1-2 al mese e riaumentano ai tentativi di semplificazione farmacologica. La RM encefalo si conferma negativa, nella video-EEG diventa meno evidente la nota focalità frontale destra escludendo la possibilità di un percorso prechirurgico. Il cariotipo normale (escluso cromosoma 20 ad anello). Il CGH-array mostra una microdelezione del 22q11.21 in eterozigosi comprendente il gene della prolina deidrogenasi (PRODH). Il sequenziamento del gene evidenzia una variante in apparente omozigosi (c.824C>A). I livelli plasmatici di prolina risultano aumentati (818 micromol/L, v.n. 98-337) e diagnostici per una sindrome iperprolinemica.

L'iperprolinemia di tipo I è una malattia autosomica recessiva secondaria ad una mutazione del gene PRODH che esita in un ridotto catabolismo della prolina quindi in una aumentata escrezione urinaria dell'aminoacido. Il fenotipo correla con i livelli di prolina e può associarsi a nefropatia, epilessia farmaco-resistente e aumentato rischio di schizofrenia. La dieta è inefficace, la terapia è di supporto e mirata al controllo di una epilessia spesso intrattabile.

Bibliografia:

1. Wyse A, Netto C.A. Behavioral and neurochemical effects of proline. *Metab brain disease*. 2011, 26: 159-172
2. Mitsubuchi H, Nakamura K, Endo F, Biochemical and clinical features of hereditary hyperprolinemia. *Pediatrics International*. 2014, 56: 492-496
3. Di Rosa G et al. Type I hyperprolinemia and proline dehydrogenase (PRODH) mutations in four Italian children with epilepsy and mental retardation. *Psychiatric genetics*. 2008, 18: 40-2



Stato epilettico super-refrattario di nuova insorgenza e vasculite primitiva del sistema nervoso centrale: diagnosi e gestione clinica multidisciplinare di un'entità clinico-patologica da non dimenticare

M.E. Santarone, F. Vigevano, L. Fusco

Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

La vasculite cerebrale viene definita primitiva quando il processo infiammatorio vascolare è confinato al sistema nervoso centrale, in assenza di un coinvolgimento di altri sistemi [1].

Bambino di 12 anni, due giorni dopo un primo episodio convulsivo, presenta uno stato mioclonico focale associato a sopore e febbre; dopo inefficacia della terapia di primo livello avviata presso altro centro, il paziente viene trasferito presso la nostra rianimazione. All'arrivo, il bambino presenta uno stato prevalentemente elettrico o a minima semeiologia (mioclonie parcellari), che, non rispondendo al trattamento di secondo livello e ricomparendo ai tentativi di sospensione del propofol, si configura come uno stato super-refrattario. Escluse cause infettive e metaboliche, la RM encefalo mostra multiple bilaterali aree di alterato segnale corticali e sottocorticali, alcune con restrizione della diffusività, non captanti contrasto, con regolare rappresentazione del segnale di flusso dei principali afferenti arteriosi intracranici. Trasferito in reumatologia vengono esclusi disordini infiammatori/vasculitici sistemici e, dopo consulto multidisciplinare, si procede a biopsia cerebrale con conferma istologica di vasculite cerebrale. Inizia terapia immunomodulante con ripresa dello stato di coscienza e miglioramento del quadro radiologico. A sei anni di follow-up, in assenza di ripresa di malattia, il ragazzo ha sviluppato una epilessia farmaco-resistente, con persistenza di crisi focali ipomotorie nonostante politerapia antiepilettica e immunomodulante.

La vasculite cerebrale primitiva è una condizione rara e probabilmente ancora sottodiagnosticata. Una diagnosi accurata e tempestiva costituisce una sfida nella gestione di complicanze acute e degli esiti a lungo termine di questa entità clinico-patologica, non potendo prescindere da un precoce intervento multidisciplinare.

Bibliografia

1. *Hajj-Ali R1, Calabrese LH. Diagnosis and classification of central nervous system vasculitis. J Autoimmun. 2014 Feb-Mar;48-49:149-52. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.007. Epub 2014 Feb 1*



Encefalopatia acuta febbrile ricorrente, quale inquadramento diagnostico?

N. Orlandi^{1,2}, G. Giovannini², J. Rossi^{1,2}, M.C. Cioclu^{1,2}, L. Mirandola¹, A.E. Vaudano², S. Meletti^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

²UO di Neurologia, OCSAE, Modena

Paziente di 14 anni. In anamnesi episodio di CF all'età di 1 anno. Familiarità per CF (padre e fratello). All'età di 12 anni ricovero per un episodio di stupor/delirium seguito da coma nel contesto di febbre e infezione delle vie aeree. Questo episodio era stato inquadrato come 'encefalite con accertamenti infettivologici e autoimmuni negativi'.

La paziente giungeva alla nostra attenzione per uno stato confusionale acuto in corso di iperpiressia ed infezione delle alte vie respiratorie (tosse e linfadenopatia laterocervicale).

Rapidamente si osservava deterioramento con comparsa di crisi convulsive subentranti. Agli ematochimici positività per EBV. Nel sospetto di encefalite veniva eseguita rachicentesi che evidenziava liquor limpido con normale cellularità e lieve iperproteinorachica, esami microbiologici, virologici ed autoanticorpali negativi. Veniva impostata terapia antibiotica, antivirale e Levetiracetam con risoluzione delle crisi. L'EEG escludeva uno Stato Epilettico. Per il persistere dell'iperpiressia e deterioramento dello stato di vigilanza, la paziente veniva trasferita in terapia intensiva e sottoposta a sedazione farmacologica con Propofol e raffreddamento esterno. Veniva inoltre iniziato trattamento steroideo ev ad alte dosi. Il monitoraggio EEG evidenziava una iniziale disorganizzazione dell'elettrogenesi con comparsa di attività delta di ampio voltaggio diffusa e sovrapposta attività rapida a tipo "delta-brush". La RMN encefalo evidenziava un aspetto di ipomielinizzazione diffusa della sostanza bianca in assenza di segni di alterazioni acute.

Nei giorni seguenti, contestualmente alla stabile defervescenza si osservava una graduale riorganizzazione dell'attività cerebrale fino alla normalizzazione del tracciato ed una progressiva ripresa della vigilanza e delle performances cognitive.

Presentiamo questo caso per avere la possibilità di discutere sull'eziologia di questa condizione e per poter permettere di indirizzare eventuali ulteriori indagini genetiche in considerazione della storia personale e familiare della paziente.



Epilessia con crisi focali e assenze atipiche: quale inquadramento nella nuova classificazione?

R. Solazzi¹, A. Skabar², S. Binelli¹, S. Franceschetti¹, T. Granata¹

¹Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

²I.R.C.C.S. Materno Infantile Burlo Garofalo, Trieste

Bambino di 5 anni, familiarità per epilessia in linea paterna. Gravidanza, parto e perinatalità non significativi. Sviluppo psicomotorio nella norma. Occorrenza di episodi convulsivi in febbre a 17 e 35 mesi. A 3 anni e 10 mesi esordio di crisi tonico-cloniche generalizzate in apiressia, sia in veglia che in sonno, sempre più ravvicinate fino a configurare stato di male. Successiva comparsa di crisi tipo "assenza" con componente mioclonica a frequenza pluriquotidiana, risultate farmacoresistenti.

Gli EEG hanno documentato nell'intercritico anomalie parossistiche focali monomorfe in sede temporale destra; sono stati inoltre registrati sia episodi critici tipo "assenza atipica" con componente mioclonica (fenomeni talvolta massivi, altre volte limitati alle palpebre, al capo o agli arti) correlati a sequenze di PO lente frontotemporali bilaterali e sincrone, sia brevi crisi toniche con correlato elettroencefalografico diffuso, seguito da sequenza di anomalie a localizzazione bifrontale.

Obiettività neurologica e dotazione cognitiva sono nella norma. La RM encefalo non mostra definite anomalie corticali. Accertamenti genetici, tra cui CGHarray e pannello di geni per epilessie, sono risultati negativi.

Presentiamo questo caso per discuterne l'inquadramento sindromico e il possibile orientamento etiologico, ma anche per l'interesse che riveste dal punto di vista terapeutico: la farmacoresistenza e la comparsa di effetti collaterali transitori immediatamente dopo l'assunzione della terapia, nonostante i dosaggi plasmatici basali bassi dei farmaci antiepilettici, hanno fatto ipotizzare un rapido metabolismo degli stessi, sulla base del quale è stata personalizzata la terapia antiepilettica determinando un discreto controllo delle crisi.



Epilessia generalizzata idiopatica e cavernomatosi angiomatosa multipla cerebrale: conseguenza o coincidenza?

A. Orsini, M.G. Esposito, D. Peroni, A. Bonucelli

Neurologia Pediatrica, U.O.C Pediatria Universitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Descriviamo il caso di A. una bambina di 4 anni, con sviluppo psicomotorio normale, giunta alla nostra osservazione per episodi di assenza riferiti dai genitori e dalle insegnanti. Gli episodi di assenza erano pluriquotidiani fino anche a 30 al giorno, di breve durata associati a movimenti (mioclonie?) delle palpebre.

Effettuava Videoregistrazione elettroencefalografica in veglia e sonno in cui si evidenziava anomalie a tipo punta onda a 3 c/s e crisi elettroclinica con correlato EEG di punta onda a 3 c/s, con correlato clinico di assenza. Iniziava pertanto terapia con acido valproico e successivamente veniva associato etosuccimide per scarso controllo clinico. Alla RM encefalo si evidenziava quadro di micro angiomatosi cavernosa multipla confermato anche dalla successiva indagine TC cranio. In corso anche valutazione dei genitori con RM encefalo e ecografia d'organo. La bambina ha eseguito pannello epilessia da 283 geni risultato negativo e ha in corso analisi gene KRIT1 ed è stata avviata all'indagine esomica. La cavernomatosi cerebrale può essere familiare o sporadica. Di solito la forma multipla è familiare. Sono descritte mutazioni dei geni KRIT1 e CCM1.

A nostra conoscenza non sono segnalate in letteratura associazioni tra cavernomatosi Angiomatosa multipla ed epilessia assenza con mioclonie palpebrali (EMA) o Epilessia Assenza dell'infanzia (CAE).

Bibliografia

1. *Panciani PP et al, Multiple cavernomas of the brain: simultaneous hemorrhage of two lesions in a non-familial form* Riferimenti, *Turk Neurosurg.* 2012;22(6):671-4. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.4107-11.2
2. *Smith KM et al. Jeavons Syndrome: Clinical Features and Response to Treatment. Pediatr Neurol.* 2018 Sep;86:46-51. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.06.001. Epub 2018 Jul 10



Epilessia emisferica e HLH con coinvolgimento cerebrale: chi viene prima?

A. Ferretti¹, L. de Palma¹, V. Messia², P. Merli³, M. Trivisano¹, N. Pietrafusa¹, M.C. Rossi-Espagnet⁴, C. Bracaglia², L. Fusco¹, M. Valeriani¹, C.E. Marras⁵, F. De Benedetti², N. Specchio¹, F. Vigeveno¹

¹Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione

²Unità di Reumatologia, Dipartimento Pediatrie Specialistiche

³Unità di Trapianto Emopoietico e Terapie Cellulari, Dipartimento di Onco-Ematologia e Terapia Cellulare e Genica

⁴Unità di Neuroradiologia, Dipartimento Diagnostica per Immagini

⁵Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Descriviamo il caso di una bambina di 9 anni senza antecedenti di nota, con normale livello cognitivo ed esordio di crisi focali motorie emisomiche sinistre a 8 anni. Gli episodi, inizialmente sporadici poi pluriquotidiani, sono preceduti da un'aura sensitiva a livello della gamba sinistra e successivo ipertono e clonie emisomiche sinistre, con apparente consapevolezza conservata. La RM cerebrale all'esordio mostra una lesione a livello dei gangli della base di destra, con successiva dilatazione ex-vacuo, stabile ai controlli degli ultimi 6 mesi. L'EEG ha sempre mostrato delle anomalie intercritiche e delle crisi fronto-centrali destre. Eseguiti screening infettivo, metabolico e autoanticorpale tutti negativi. All'obiettività si evidenzia una sfumata emiparesi sinistra con segni piramidali e un'alterazione dei potenziali evocati motori degli arti superiore e inferiore sinistro. Le crisi, nonostante multipli trattamenti farmacologici e immunomodulanti (Metilprednisolone, Ig ev) hanno presentato un progressivo aggravamento. A maggio 2018 ha presentato uno stato epilettico super refrattario trattato con alte dosi di PB, MDZ e Propofol. Durante la degenza in rianimazione in seguito a un episodio febbrile la bambina ha mostrato un quadro ematocimico e anatomopatologico suggestivo di linfoistiocitosi emofagocitica (HLH), trattata con corticosteroidi e ciclosporina. In considerazione dell'evidenza di istiociti attivati a livello del SNC, ha eseguito terapia intratecale con metrotexate e metilprednisolone, con iniziale normalizzazione degli istiociti attivati e successiva ricomparsa al termine della terapia. Proponiamo questo caso per discutere le diverse ipotesi diagnostiche e le opzioni terapeutiche.

Bibliografia

1. Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol.* 2014;13:195-205
2. Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48:124-31



Accessi “hyperekplexia-like”, crisi focali polimorfe, spasmi. “Developmental” encefalopatia epilettica di difficile inquadramento

E. Santangelo, S. Spolverato, G. Rizzi, E. Fontana, F. Darra

U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, AOUI, Verona

Bambina di 3 anni, secondogenita di genitori non consanguinei, familiarità negativa per patologie d'interesse. Parto e perinatalità regolari. Dalla nascita, riscontro di iper-reflessia diffusa con clono, ipertono artuale e tremori, startles sia spontanei che in risposta a stimolazione somato-sensoriale, frequenti mioclonie a carico del distretto facciale, in assenza di rilievi metabolici, tossicologici od infettivologici suggestivi. Indagine genetica nel sospetto di Hereditary Hyperekplexia negativa.¹

Dai 2 mesi di vita, esordio di crisi focali motorie elettrocliniche interessanti le aree centrali dei due emisferi, caratterizzate da mioclonie alla radice degli arti superiori, bilaterali e a prevalenza emisomica alterna, con grimaces facciale. Il quadro clinico è andato progressivamente arricchendosi, con comparsa di manifestazioni polimorfe a tipo di brevi accessi clonici, crisi focali, spasmi epilettici isolati od in serie. L'espressione EEG-poligrafica, in particolare degli accessi clonici, risulta di dubbio inquadramento. Le indagini metaboliche effettuate su siero, liquor e urine sono risultate negative.

Gli studi neuroradiologici, ripetuti a distanza, hanno evidenziato modesta atrofia cortico-sottocorticale, prevalentemente sovra-tentoriale. Alle indagini genetiche effettuate, si segnala esclusivamente il riscontro di una variante a significato incerto in eterozigosi del gene DNM1, riscontrata anche nella madre². A livello clinico, la paziente presenta sindrome acinetico-rigida con associati segni piramidali, non acquisito controllo del capo, deficit visivo ed uditivo centrale. L'insieme delle manifestazioni parossistiche si presenta attualmente con frequenza plurigiornaliera.

Si porta all'attenzione il caso per discutere dell'inquadramento diagnostico-terapeutico, con particolare riferimento alle peculiarità elettro-cliniche delle manifestazioni presentate dalla paziente.

Bibliografia

1. *Startle syndromes. Bakker MJ et al. Lancet Neurol. 2006. Jun;5(6):513-24*
2. *DNM1 encephalopathy: A new disease of vesicle fission. von Spiczak S et al. Neurology. 2017. Jul 25; 89(4):385-394*

Con il contributo non condizionato di

Bial

A series of seven stars in shades of blue and purple, arranged in a slight upward curve above the word ecupharma.
ecupharma



GW
pharmaceuticals

LivaNova

Health innovation that matters



NEURAXPHARM[®]

