



Libro degli Abstract

Comunicazioni Libere
EPILETTOLOGIA
IN ETÀ ADULTA E ANZIANA
09:00-11:00



Fattori predittivi di stato epilettico ricorrente. Uno studio di coorte

S.M. Cavalli^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, M. Ascoli^{1,2}, F. Abate^{1,2}, G. Ferrigno^{1,2}, T. Garcea^{1,2}, G. Mastroianni^{1,2}, S. Polidoro^{1,2}, S. Neri^{1,2}, V. Cianci¹, U. Aguglia^{1,2}

¹ *Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria*

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

Lo Stato Epilettico (SE) è notoriamente associato ad elevata morbilità e mortalità a breve ed a lungo termine. E' noto anche il rischio di sviluppare SE ricorrenti, ma non ne sono del tutto chiari i predittori. Questo studio mira ad individuare i fattori associati all'occorrenza di SE in pazienti con diagnosi di epilessia ed i fattori associati alla sua eventuale ricorrenza.

Sono stati arruolati tutti i pazienti con almeno uno SE consecutivamente osservati nel nostro centro nel periodo 1983-2018; in aggiunta, è stata arruolata una selezione randomizzata di pazienti con diagnosi di epilessia senza storia di SE, con un rapporto di 3:1. Sono state valutate una serie di variabili clinico-demografiche, poi inserite in un modello di regressione logistica univariata/multivariata e di regressione di Cox.

L'occorrenza di SE era correlata in modo indipendente all'età di insorgenza ($p < 0,001$; OR 1,018; CI 95% 1,010-1,026), all'assenza di una eziologia nota ($p < 0,001$; OR 0,231; CI 95% 0,153-0,348) ed al numero di farmaci anti-epilettici assunti all'ultima osservazione ($p <$; OR ; CI 95%). La ricorrenza di SE, invece, era negativamente correlata al suo esordio in un contesto sintomatico acuto ($p <$; OR ; CI 95%).

L'insorgenza in età avanzata e la presenza di un'eziologia nota predicano l'occorrenza di SE in una vasta coorte di pazienti. L'occorrenza del primo SE in un contesto sintomatico acuto riduce il rischio di ricorrenza.

Bibliografia

1. *Sculier C, Gainza_lein M, Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Long-term outcomes of status epilepticus: a critical assessment. Epilepsia 2018; 59 Suppl 2:155-169.*
2. *Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino GD, Hauser WA. Recurrence of afebrile status epilepticus in a population-based study in Rochester, Minnesota. Neurology. 2007;69(1):73-8.*
3. *Tsetsou S, Novy J, Rossetti AO. Recurrence of status epilepticus: prognostic role and outcome predictors. Epilepsia, 56(3):473-478, 2015.*



Stato Epilettico Tumore Associato (TASE): considerazioni cliniche e prognostiche in una popolazione di adulti della provincia di Modena

N. Orlandi^{1,2}, G. Giovannini¹, F. Pasini², M.C. Cioclu^{1,2}, J. Rossi^{1,2}, A.E. Vaudano¹, L. Mirandola², S. Meletti^{1,2}

¹ *Unità Operativa di Neurologia, OCSAE, AOU Modena*

² *Dipartimento di Scienze biomediche, metaboliche e neuroscienze; Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena*

Lo Stato Epilettico (SE) può rappresentare la manifestazione d'esordio di una neoplasia cerebrale, oppure insorgere nel corso della storia naturale. Il rischio di sviluppare uno Stato Epilettico Tumore Associato (TASE) è correlato alla classificazione WHO, con lesioni di grado maggiore caratterizzate da un rischio più elevato¹. Lo studio ha valutato l'impatto di tale condizione nella provincia di Modena.

Dalla casistica degli episodi di SE osservati nel periodo 2013-2018, abbiamo analizzato gli episodi di TASE legati a neoplasie gliali. Le caratteristiche cliniche della popolazione sono state confrontate con la restante casistica.

In totale abbiamo osservato 359 pazienti, dei quali 20 per TASE legati a neoplasie gliali. (6%). 15 pazienti hanno sviluppato uno Stato Epilettico non convulsivo (NCSE). Confrontati con la restante popolazione, i pazienti con TASE sono apparsi più giovani (età mediana di 69 anni contro 76 anni; $p < 0.05$). Non sono emerse differenze tra i due gruppi per il grado refrattarietà al trattamento ($p = 0.672$). Il livello di disabilità è apparso inferiore nei pazienti con TASE ($p = 0.03$), così come la mortalità a 30 giorni dall'evento ($p = 0.04$). La mortalità a 6 e 12 mesi, invece, è significativamente maggiore nei pazienti con TASE ($p = 0.001$ e $p < 0.001$).

I dati raccolti suggeriscono come i casi di TASE si accompagnino alla stessa probabilità di refrattarietà degli episodi ad eziologia differente. La prognosi a breve termine relativa allo SE (sia in termini di disabilità che di mortalità) appare buona, ma con progressivo peggioramento nel lungo periodo in relazione alla condizione sottostante.

Bibliografia

- 1. J. Goonawardena et al "Brain tumor-associated status epilepticus", J Clin Neurosci, 2015 Jan(1): 29-34.*



Uno score semplice identifica pazienti in coma post-anossico con EEG precoce epilettiforme e possibile buona prognosi

G. Barbella^{1,2}, V. Alvarez^{2,3}, J. Novy², M. Oddo⁴, A.O. Rossetti²

¹ *Unità di Neurologia, Ospedale San Gerardo, Monza - Scuola di Medicina e Chirurgia e Centro di Neuroscienze di Milano (NeuroMi), Università Milano Bicocca, Milano*

² *Servizio di Neurologia, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) e Università di Losanna, Svizzera*

³ *Servizio di Neurologia, Hôpital du Valais, Sion, Svizzera*

⁴ *Servizio di terapia intensiva, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) e Università di Losanna, Svizzera*

Un terzo dei pazienti in coma post-anossico presenta un EEG epilettiforme, non necessariamente associato a prognosi infausta (1,2). Nostro obiettivo consiste nell'esplorare se particolari combinazioni di elementi identificano coloro che presenteranno un outcome favorevole.

Abbiamo analizzato retrospettivamente un registro di pazienti in coma postanossico ospedalizzati in due centri (gennaio 2013 - febbraio 2019), includendo coloro che presentavano un EEG epilettiforme entro 3 giorni post-arresto. Abbiamo valutato gli EEG a ≤ 36 h e ≤ 72 h secondo la nomenclatura ACNS (3) (ritmo di fondo, reattività, elementi epilettiformi). L'outcome primario consisteva nella miglior Best Cerebral Performance Category nei 3 mesi (CPC 1-3 vs 4-5). Abbiamo combinato le variabili EEG significative in uno score, valutato con una curva ROC; ne abbiamo testato la correlazione con la NSE.

107/488 pazienti avevano un EEG epilettiforme nei tre giorni post-arresto; 18 (17%) hanno ripreso coscienza. Un CPC 1-3 era associato all'assenza di anomalie epilettiformi e a un'attività di fondo continua $\geq 50\%$ a 12-36h ($p < 0.00001$ entrambi), reattiva a 12-36h e 36-72h ($p < 0.0001$ ognuno), di normale ampiezza ($p = 0.0004$) e presenza di SIRPIDs a 36-72h ($p = 0.0001$). Con queste variabili abbiamo creato uno score di 6 punti, sensibile al 100% e specifico al 70% per CPC 1-3 (AUC=0.98) con un cut-off ≥ 2 . Abbiamo trovato una robusta correlazione negativa con i valori picco di NSE ($r = -0.46$, $p = 0.0001$).

Con un semplice score è possibile definire l'outcome di pazienti in coma postanossico considerando che il valore prognostico dell'EEG epilettiforme dipende dal timing, e dalle caratteristiche del ritmo di fondo.

Bibliografia

- Hofmeijer J, van Putten MJ. Clin Neurophysiol. 2016 Apr;127(4):2047-55*
- Westhall E, et al. Clin Neurophysiol. 2018 Aug;129(8):1660-1668*
- Hirsch L. J., et al. J Clin Neurophysiol 2013 30(1): 1-27.*



Coma terapeutico nello stato epilettico. Associazioni e scelte terapeutiche

M. Ferlisi¹, T. Zanoni¹, B. Bonetti¹, M. Casartelli², P. Zanatta², E. Venturelli³, S. Quadri³, M. Turri⁴, S. Shorvon⁵, E. Greco¹

¹ UOC Neurologia A, AOUI Verona

² UOC Anestesia e Rianimazione A, AOUI Verona

³ UOC Neurologia, ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo

⁴ Reparto di Neurologia, Ospedale di Bolzano

⁵ UCL London

La scelta del trattamento nello stato epilettico refrattario è dibattuta. Se il coma terapeutico è l'opzione da intraprendere rapidamente nei casi di stato epilettico convulsivo tonico-clonico, nelle altre semeiologie esso viene talora ritardato. Obiettivo dello studio è esplorare le scelte terapeutiche compiute nello stato epilettico refrattario in tre centri italiani, capirne le ragioni, valutare associazioni delle misure di outcome.

Studio osservazionale, prospettico, multicentrico sul trattamento degli stati epilettici di qualsiasi eziologia in pazienti adulti.

Sono stati raccolti 145 casi di stato epilettico. Metà dei pazienti non aveva storia di epilessia e presentava una eziologia acuta e potenzialmente fatale nel 60% dei casi. In 44 pazienti sono stati utilizzati anestetici generali in infusione continua per controllare le crisi, mentre 23 pazienti con stato epilettico refrattario non sono stati inviati in terapia intensiva e hanno ricevuto più di 2 differenti AEDs in sequenza. L'atteggiamento non aggressivo era motivato dalla semeiologia dello stato, dalla comorbidità e dall'età dei pazienti. I pazienti trattati meno aggressivamente erano infatti più anziani, con eziologia spesso non acuta (specie tumorale e vascolare). Nei due gruppi non vi era una differenza di percentuale di controllo delle crisi, né un differente tasso di complicanze infettive. La morbidità e mortalità era lievemente più elevata nei pazienti trattati aggressivamente, ma non nell'analisi multivariata.

Nello stato epilettico refrattario il trattamento con coma terapeutico viene spesso riservato a pazienti diversi intrinsecamente da coloro trattati in modo più conservativo, pertanto difficilmente paragonabili.

Bibliografia

1. Riferimenti Sutter R, Marsch S, Fuhr P, Kaplan PW, Rüegg S. Anesthetic drugs in status epilepticus: risk or rescue? A 6-year cohort study. *Neurology*. 2014 Feb 25;82(8):656-64.
2. Marchi NA, Novy J, Faouzi M, Stähli C, Burnand B, Rossetti AO. Status epilepticus: impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med*. 2015 May;43(5):1003-9.
3. Alvarez V, Lee JW, Westover MB, Drislane FW, Novy J, Faouzi M, Marchi NA, Dworetzky BA, Rossetti AO. Therapeutic coma for status epilepticus: Differing practices in a prospective multicenter study. *Neurology*. 2016 Oct 18;87(16):1650-1659.



Incidenza di crisi sintomatiche acute in corso di terapie di ri-perfusione in pazienti con ictus ischemico: risultati di uno studio osservazionale prospettico

G. Mastroianni¹, E. Ferlazzo¹, S. Gasparini¹, G. Ferrigno¹, S. Lattanzi², P. Banfi³, M. Versino³, F. Carimati³, S. Vidale⁴, G. Grampa⁴, F. Brigo^{5,6}, U. Aguglia¹, V. Belcastro⁴

¹ *Department of Medical and Surgical Sciences, Magna Graecia University of Catanzaro*

² *Department of Experimental and Clinical Medicine, Neurological Clinic, Marche Polytechnic University, Ancona*

³ *UOC Neurologia e Stroke Unit. Dipartimento Medicina d'Urgenza. ASST Sette Laghi-Ospedale di Circolo Varese - Università dell'Insubria – Varese*

⁴ *Neurology Unit, S. Anna Hospital, Como*

⁵ *Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, University of Verona, Verona*

⁶ *Hospital Franz Tappeiner, Department of Neurology, Merano*

Il trattamento dell'ictus ischemico è rappresentato dalla trombolisi endovenosa e dalla trombectomia meccanica. I dati sull'incidenza di crisi epilettiche sintomatiche acute durante le terapie di ri-perfusione sono contrastanti. Obiettivo di questo studio è investigare l'occorrenza ed i fattori predittivi di crisi sintomatiche acute in pazienti con ictus ischemico trattati con terapia ri-perfusiva, comparata con pazienti non trattati (controlli).

Vengono inclusi 365 pazienti consecutivamente osservati con ictus ischemico (204 trattati e 161 controlli). Sono stati analizzati dati clinici, tipologia di ictus ed eziologia.

Crisi sintomatiche acute sono occorse in 9 pazienti su 204 (4,41%) trattati e in 5/163 (3,07%) dei controlli ($p=0,59$). I pazienti trattati e i controlli differivano in termini di età (mediana 70, range 20-93 vs. mediana 75, range 43-93, $p=0,004$) e di prevalenza di diabete mellito (15% vs. 23%, $p=0,04$). Non vi erano altre differenze nelle variabili demografiche e cliniche. L'NIHSS era più alto nei trattati rispetto ai controlli all'ingresso (mediana 13, range 0-24 vs. mediana 4, range 0-22, $p<0,001$) e alla dimissione (mediana 4, range 0-25 vs. mediana 2, range 0-21, $p<0,001$). L'NIHSS migliorava più significativamente nei trattati rispetto ai controlli (mediana delta 4, range -6 to 22, vs. mediana delta 1, range -8 to 14, $p<0,001$).

Le crisi sintomatiche acute sono rare sia nei pazienti trattati che nei controlli, senza significative differenze. L'esigua numerosità dei pazienti con crisi sintomatiche acute non permetteva di identificare predittori nei 2 gruppi.



La localizzazione corticale dello stroke e il trattamento con trombolisi endovenosa aumentano il rischio di crisi epilettiche post-stroke precoci: risultati di uno studio caso-controllo

F. Brigo^{1,2}, M. Schneider³, G. Wagenpfeil³, K. Faßbender³, R. Nardone^{1,4}, P. Lochner³

¹ *UOC di Neurologia, Ospedale "Franz Tappeiner", Merano*

² *Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona*

³ *Department of Neurology, Saarland University Medical Center, Homburg, Germany*

⁴ *Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Austria*

Identificare fattori di rischio per crisi epilettiche post-stroke precoci (crisi sintomatiche acute post-stroke) in pazienti con ictus ischemico acuto.

Studio caso-controllo condotto in una singola Stroke Unit. Sono stati identificati Pazienti con crisi epilettiche insorte nei primi 7 giorni dall'ictus ischemico ricoverati tra il 2010 e il 2016 (casi) e Pazienti con ictus ischemico acuto senza crisi precoci appaiati per età e sesso (controlli). Analisi di regressione logistica univariata e multipla con metodo "forward e backward".

Sono stati inclusi 79 casi e 158 controlli. Nell'analisi univariata è stata individuata un'associazione statisticamente significativa fra crisi epilettiche precoci e livelli glicemici all'ingresso, localizzazione e severità dello stroke (valutata mediante scale NIHSS e Rankin), e trombolisi endovenosa (Alteplase). La regressione logistica multipla ha individuato la localizzazione corticale dello stroke (odds ratio, OR 2.49; 95% CI 1.35-4.59; p= 0.003) e il trattamento con trombolisi sistemica (OR 2.26; 95% CI 1.16 to 4.43; p=0.008) come variabili indipendentemente associate alla comparsa di crisi post-stroke precoci.

La localizzazione corticale dello stroke e il trattamento con trombolisi endovenosa sono fattori indipendentemente associati ad un aumentato rischio di crisi epilettiche post-stroke precoci dopo ictus ischemico acuto. Tale associazione non è imputabile ad età, sesso, farmaci concomitanti, diabete o etilismo, livelli di sodio e colesterolo, valori pressori all'ingresso, eziologia o severità dello stroke, e complicanze emorragiche dopo trombolisi. Ulteriori studi dovranno ulteriormente indagare l'eventuale associazione fra diverse modalità di riperfusione (tra cui la trombectomia meccanica) e la comparsa di crisi epilettiche post-stroke precoci.



Pazienti adulti con Sindrome di Dravet: quale evoluzione clinica?

C. Stipa¹, G. Melideo¹, M. Santucci^{1,2}, A. Boni², R. Minardi², L. Muccioli¹, L. Licchetta^{1,2}, B. Mostacci², L. Alvisi^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}

¹ *DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

² *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria, Bologna*

La sindrome di Dravet (DS) è un'encefalopatia epilettica e dello sviluppo ad esordio in età infantile¹, la cui evoluzione nell'età adulta non è ben caratterizzata.

Abbiamo reclutato in modo retrospettivo e prospettico pazienti con DS afferenti al Centro Epilessia dell'IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna.

Abbiamo reclutato 9 pazienti adulti (4 F, 5 M; età media 28.4), 2 dei quali sono deceduti. L'età media all'esordio delle crisi, verificatesi in iperpiressia in 8 pazienti, era di 8 mesi (4-24). Tutti i pazienti presentano una disabilità intellettiva di grado moderato o severo. All'esame obiettivo viene segnalata la presenza di "crouch gate" in 6 pazienti. Tutti continuano a presentare crisi, soprattutto in sonno; un paziente riferiva ancora crisi in iperpiressia. Le terapie che si sono mostrate più efficaci nel migliorare le crisi sono il valproato, il clobazam, lo stiripentolo e il perampanel. L'EEG all'ultimo controllo mostrava un rallentamento dell'attività di fondo in 8 pazienti ed anomalie epilettiformi in 4. L'indagine genetica è stata eseguita in tutti i nostri pazienti e tutti hanno una mutazione del gene *SCN1A*. In 4 pazienti dei 9 della nostra casistica la diagnosi è stata eseguita in età adulta (età media 32).

Tutti i pazienti continuano a presentare crisi epilettiche anche in età adulta, prevalentemente tonico-cloniche o emicloniche in sonno. Solo in un caso viene riportata ancora suscettibilità alla febbre. L'obiettività neurologica mostra un decadimento delle funzioni motorie in più della metà dei pazienti.

Bibliografia

1. *Scheffer IE. Diagnosis and long-term course of Dravet syndrome. European Journal of Paediatric Neurology 2012;S1:5-8.*



Fattori di rischio per la psicosi post-ictale in epilessia: studio caso-controllo

L. Agrò^{1,2}, V. Braatz¹, S. Balestrini¹, S.M. Sisodiya¹

¹ Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Queen Square Institute of Neurology, and Epilepsy Society Chalfont Centre for Epilepsy, London, UK

² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Clinica Neurologica, Università di Sassari

Un quarto delle psicosi in epilessia sono di tipo post-ictale¹ e la loro eziologia rimane ignota, nonostante il grande impatto che esercitano sulla qualità di vita dei pazienti². L'obiettivo dello studio è stato quello di identificare variabili cliniche predittive di rischio di psicosi post-ictale.

Abbiamo esaminato retrospettivamente le cartelle cliniche di 3288 pazienti con epilessia e da queste sono stati identificati 43 pazienti con psicosi post-ictale, e 87 pazienti epilettici senza psicosi come controlli. Criteri di inclusione erano l'esordio di allucinazioni o delirio della durata da un minimo di 24 ore ad un massimo di tre mesi, occorsi entro una settimana dopo una crisi e dopo un intervallo lucido (diagnosi di psicosi post-ictale confermata da valutazione psichiatrica in tutti i casi). Sono stati esclusi i pazienti con anamnesi patologica positiva per psicosi non correlata all'esordio delle crisi.

I seguenti fattori di rischio sono emersi: epilessia focale, presenza di aura, crisi a grappolo, esordio delle crisi più tardivo dei controlli. L'esposizione ai farmaci antiepilettici non differiva tra casi e controlli. I casi più frequentemente hanno mostrato familiarità per patologie psichiatriche. Per 26 casi (il 60%) è stata necessaria l'ospedalizzazione per la psicosi post-ictale, con l'introduzione nella maggior parte dei casi di farmaci antipsicotici. Episodi ricorrenti di psicosi sono occorsi in 28 casi (66%) e 4 (9%) hanno sviluppato una psicosi cronica³.

I risultati del nostro studio evidenziano potenziali fattori di rischio di psicosi post-ictale, con rilevanti implicazioni nella gestione clinica e terapeutica.

Bibliografia

- 1. Clancy MJ et al. ;The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 2014;14:75.*
- 2. Ertem DH, et al.; Exploring psychiatric comorbidities and their effects on quality of life in patients with temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. Psychiatry Clin Neurosci 2017;71(4):280-288.*
- 3. Kanemoto K, et al.; Postictal Psychosis: a comparison with acute interictal and chronic psychoses. Epilepsia 1996; 37(6):551-556.*

Comunicazioni Libere
EPILETTOLOGIA
IN ETÀ EVOLUTIVA ED
ASPETTI GENETICI
09:00 – 11:00



Stato di assenza de novo in una serie pediatrica: studio italiano multicentrico e caratteristiche elettrocliniche

C. Pepi^{1,2}, E. Cesaroni³, P. Striano⁴, D. Maiorani⁵, D. Pruna⁶, S. Cossu⁶, M. Di Capua⁷, F. Vigevano¹, R. Cusmai⁷

¹ *Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

² *Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Policlinico Tor Vergata, Roma*

³ *Unità di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria G. Salesi, Ancona*

⁴ *Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico, Genova*

⁵ *Unità di Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo*

⁶ *Unità di Neurologia ed Epilettologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari*

⁷ *Unità di Neurofisiopatologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Lo stato epilettico di assenza (AS) è una condizione di crisi di assenza prolungata della durata di ore o giorni¹, caratterizzata da un'alterazione della coscienza, di grado variabile. Questo studio retrospettivo multicentrico ha analizzato un campione di 13 bambini che hanno avuto come prima e unica manifestazione epilettica un AS De Novo, in assenza di fattori scatenanti e precedenti eventi epilettici.

Abbiamo revisionato retrospettivamente 13 pazienti in età pediatrica con sviluppo psicomotorio regolare, AS come esordio dell'epilessia, neuroimaging nella norma ed EEG compatibile con AS. Abbiamo valutato la presenza di familiarità per epilessia, la semeiologia dell'AS, l'EEG, la terapia acuta ed il follow-up. Tutti hanno effettuato prelievo per cariotipo e aCGH.

L'età media all'esordio dell'AS di 9,3 anni (range 7-16). Tutti gli AS si sono presentati con riduzione dello stato di coscienza, rallentamento psicomotorio, eloquio decontestualizzato e disorientamento, di durata compresa tra 30 minuti e 15 giorni. In tutti, l'AS è stato interrotto con la somministrazione di Benzodiazepine EV. 8/13 hanno effettuato video-EEG durante lo status. Tutti i pazienti sono stati trattati con Acido Valproico (10/13) o Etosuccinimide (3/13). Durante il follow-up, nessuno ha presentato altre crisi. Tre pazienti hanno avuto una recidiva dell'AS, perché non in terapia o durante uno shift terapeutico. 7/13 hanno sospeso la terapia.

L'AS de novo potrebbe essere considerato una nuova sindrome epilettica generalizzata idiopatica² self-limited, con buona prognosi e ottima risposta alla terapia. Un trattamento antiepilettico all'esordio in cronico potrebbe evitare il rischio di recidiva³.

Bibliografia

1. *Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. Epilepsia 2005; 46: 73*

2. *Genton p., Ferlazzo E., Absence status epilepsy: Delineation of a distinct idiopathic generalized epilepsy syndrome. Epilepsia 2008; 649*

3. *S. F. Berkovic, F. Andermann, A. Guberman, D. Hipola, and P. F. Bladin, Valproate prevents the recurrence of absence status, Neurology, vol. 39, no. 10, pp. 1294-1297, 1989.*



Stato Epilettico Fatale nella Sindrome di Dravet: ruolo dell'encefalopatia acuta scatenata dalla febbre

P. De Liso¹, V. Pironi^{1, 2}, M. Mastrangelo³, D. Battaglia⁴, D. Craiu⁵, P. Striano⁶, F. Vigevano¹

¹ *Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma*

² *UOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Medicina dei sistemi, Università degli studi di Tor Vergata, Roma*

³ *Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale "Vittore Buzzi", ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano*

⁴ *Unità di Neuropsichiatria Infantile, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma*

⁵ *Pediatric Neurology Discipline, Neurosciences Department, Carol Davila University of Medicine, Bucharest, Romania*

⁶ *Unità di Neurologia Pediatrica e Malattie muscolari, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze materno-infantili, Istituto 'G. Gaslini', Università degli studi di Genova, Genova*

La mortalità prematura colpisce fino al 21% dei pazienti con sindrome di Dravet (SD) e lo Stato epilettico (SE) costituisce una delle cause più comuni di morte. Lo SE è frequente nella SD ed in alcuni casi può diventare refrattario ed evolvere in Encefalopatia acuta; la patofisiologia di questi eventi non è completamente chiarita. Scopo del nostro studio è descrivere retrospettivamente le caratteristiche cliniche di pazienti con SD morti in seguito a SE al fine di identificare possibili fattori causali o predisponenti.

Tramite un'indagine internazionale attraverso la Rete europea Epicare abbiamo raccolto con questionario elettronico dati riguardanti: genere, mutazione SCN1A, età al decesso, precedenti screening cardiologici, presenza di comorbidità significative, precedenti SE, frequenza crisi e terapia antiepilettica nei 6 mesi precedenti il decesso, trattamento dell'ultimo SE, eventuali reperti autoptici.

Abbiamo raccolto i dati di 6 pazienti con mutazione SCN1A fra 8 mesi e 23 anni (età media 7,6 anni), deceduti durante SE scatenato dalla febbre. Nessuno presentava importanti comorbidità, nè alterazioni cardiologiche. Tutti avevano già presentato in precedenza almeno uno SE senza conseguenze. 5/6 pazienti avevano un buon controllo delle crisi; 4/6 assumevano politerapia con VPA, CLB e STP. L'autopsia condotta in 2 pazienti non ha fornito elementi significativi.

La mortalità nella DS può essere legata allo SE anche in assenza di significative comorbidità. I meccanismi patogenetici che conducono al decesso non sono chiariti; questo drammatico evento scatenato dall'alta temperatura è probabilmente dovuto alla disfunzione dei canali ionici e sembra indipendente dal trattamento.

Bibliografia

- Okumura A, et al. Acute encephalopathy in children with Dravet syndrome. Epilepsia, 2012 53:79-86.*
- Myers KA, et al. Fatal cerebral edema with status epilepticus in children with Dravet syndrome: report of 5 cases. Pediatrics 2017; 139:e20161933.*
- Cooper MS, et al. Mortality in Dravet syndrome. Epilepsy Res. 2016 Dec;128:43-47.*



Post-Ictal Generalized EEG Suppression (PGES) in Età Pediatrica

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

Departimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Valutare la frequenza della PGES in età pediatrica e determinarne i predittori clinici.

Dal 2010 al 2018 abbiamo selezionato 29 pazienti (età 0-17 anni), con crisi epilettiche seguite da PGES. Poiché tutte le PGES si verificavano dopo crisi bilaterali tonico-cloniche o da focali a bilaterali, abbiamo raccolto tutte le altre crisi generalizzate registrate nello stesso periodo non seguite da PGES come gruppo di controllo. Due pazienti erano controlli di loro stessi poiché avevano presentato sia crisi seguite da PGES sia crisi non seguite da PGES. Di ogni paziente abbiamo esaminato: età alla registrazione della crisi, etiologia ed evoluzione. Di ogni crisi abbiamo valutato durata della fase tonica, posizione supino/prona durante la crisi, occorrenza in veglia o sonno.

29 pazienti (59%) con PGES e 20 (41%) senza PGES (NO-PGES). Età media PGES: 48,2 mesi; NO-PGES 66,6 mesi. Etiologia PGES: 12 genetica (41%), 4 strutturale (13%) e 13 sconosciuta (45%); tra i genetici, 8 (28%) avevano mutazione di singolo gene; etiologia NO PGES: 6 genetica (30%), 3 strutturale (15%), 11 hanno sconosciuta (55%). Dei pazienti con PGES, 21 (72%) hanno presentato crisi in sonno e 8 (28%) in veglia; dei NO PGES, 13 (65%) hanno avuto crisi in sonno e 7 in veglia (35%). Durata media fase tonica: PGES 13,6 secondi; NO PGES 7,2 secondi.

La PGES è più frequente in pazienti di età inferiore ai 3 anni, in epilessie genetiche associate mutazione singolo gene e correla con una maggior durata della fase tonica.



Localizzazione delle anomalie epilettiformi intercritiche in sonno REM e perfusione dei tuber corticali in pazienti affetti da Sclerosi Tuberosa

M. Cataldi^{1,2}, D. Arnaldi⁴, D. Tortora⁵, G. Morana⁵, M. Gherzi³, I. Meola², MM. Mancardi³, L. Nobili²

¹ *Unit of Neurophysiology, Department of Medical and Surgical Neurosciences and Rehabilitation, Giannina Gaslini Institute, Genoa*

² *Unit of Child Neuropsychiatry, Department of Neuroscience, Ophthalmology, Genetics and Maternal Infantile Sciences, University of Genoa, Genoa*

³ *Epilepsy Centre, Unit of Child Neuropsychiatry, Department of Medical and Surgical Neurosciences and Rehabilitation, Giannina Gaslini Institute, Genoa*

⁴ *Department of Neuroscience (DINOEMI), Clinical Neurology, University of Genoa and IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa*

⁵ *Neuroradiology Unit, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Via Gerolamo Gaslini 5, 16147, Genoa*

L'epilessia farmaco-resistente è una manifestazione frequente nella Sclerosi Tuberosa¹, l'approccio chirurgico può portare al controllo delle crisi, attribuendo a un singolo tubero il focus epilettogeno.² Ochi et al. hanno descritto come le anomalie epilettiformi intercritiche siano lateralizzate nel sonno REM in confronto alle anomalie del sonno NREM. ³Scopo dello studio è stato quello di valutare la possibile associazione tra la localizzazione con Electrical Source Imaging (ESI) applicato alle anomalie intercritiche in sonno REM e la perfusione dei tuber corticali (studiata con pulsed Arterial Spin Labelling, pASL).

Dodici pazienti sono stati prospetticamente valutati con polisonnografia notturna e RM encefalo (scansioni anatomiche e pASL, 1,5 e 3 Tesla). Abbiamo effettuato l'ESI sulle anomalie intercritiche registrate in sonno REM, integrando poi tale analisi con il dato della perfusione dei tuber. L'analisi ESI è stata eseguita in 11 su 12 pazienti (92%) (un paziente senza anomalie intercritiche): un singolo focolaio in 9/11 (82%) pazienti, due focolai indipendenti in 2/11 (18%) pazienti.

Sono state identificate 13 Regioni di Interesse (Region of Interests, ROIs) in 11 pazienti: in 11/13 (85%) ROIs, sono stati identificati tuber, nelle altre 2/13 (15%), non abbiamo localizzato tuber.

Sono stati identificati 175 tuber corticali: 162 (92,5%) ipoperfusi, 13 (7,4%) iperperfusi, normalizzati al Cerebellar Blood Flow (CBF); 14/175 tuber (8%) sono stati localizzati nelle ROIs.

L'ESI applicata sulle anomalie intercritiche in sonno REM sembra identificare con buona precisione regioni che includono tuber.

I tuber localizzati all'interno delle ROIs identificate dall'ESI, non sembrano mostrare un particolare pattern di perfusione, rispetto quelli all'esterno. Ulteriori studi (compresa una video-registrazione di episodi critici focali) sono necessari per confermare la possibile corrispondenza fra un particolare pattern di perfusione e la localizzazione del tubero "epilettogeno".

Bibliografia

1. *Chu-Shore, C. J., Major, P., Camposano, S., Muzykewicz, D. & Thiele, E. A. The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex: Epilepsy in TSC. Epilepsia* **51**, 1236–1241 (2009).
2. *Weiner, H. L. Epilepsy Surgery in Young Children With Tuberous Sclerosis: Results of a Novel Approach. PEDIATRICS* **117**, 1494–1502 (2006).
3. *Ochi, A. et al. Lateralized interictal epileptiform discharges during rapid eye movement sleep correlate with epileptogenic hemisphere in children with intractable epilepsy secondary to tuberous sclerosis complex: Lateralized IEDs in REM Sleep in TSC Children. Epilepsia* **52**, 1986–1994 (2011).



Funzioni esecutive e farmaci antiepilettici in età pediatrica

F.F. Operto¹, R. Mazza², A. Aufiero¹, A. Martino¹, G. Coppola¹, M.G. Pastorino¹

¹ *Università degli Studi di Salerno, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno*

² *Università degli Studi di Bari, AOU Policlinico Universitario, Bari*

L'alterazione delle Funzioni Esecutive (FE) è una condizione comune a tutte le sindromi epilettiche dell'infanzia e dell'adolescenza (25-65% dei casi). Fattori chiave sono età di esordio dell'epilessia, gravità e frequenza delle crisi, monoterapia o politerapia, tipo di antiepilettico (AED) utilizzato. Lo scopo del nostro lavoro è confrontare l'andamento delle FE in pazienti in monoterapia con Levetiracetam, Acido Valproico, Etosuccimide, Carbamazepina e Oxcarbazepina.

In questo studio osservazionale prospettico sono stati valutati, tramite test standardizzato EpiTrack-Junior, 158 ragazzi con epilessia tra 6-18 anni. 54 assumevano LEV, 52 VPA, 20 ETS, 16 CBZ e 16 OXC. Le valutazioni sono state effettuate al baseline e dopo 3, 6 e 9 mesi presso l'ambulatorio dell'AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona di Salerno. Criteri di inclusione: buona compliance, QI nella norma, buon controllo delle crisi. Criteri di esclusione: altre condizioni neuropsichiatriche che compromettono le FE.

L'analisi dei dati al baseline evidenziava punteggi medi al di sotto della norma in tutti i sottogruppi analizzati. All'analisi longitudinale si evidenziava che i pazienti in terapia con CBZ, VPA, OXC e ETS presentavano un peggioramento più o meno marcato delle FE mentre quelli in terapia con LEV non presentavano cambiamenti significativi (grafici 1-6).

I nostri risultati sono in linea con la letteratura secondo cui nei pazienti epilettici il deficit delle FE è comune. I farmaci AEDs incidono in maniera differente sulle FE; pazienti in terapia con LEV mostrano una disfunzione esecutiva minore rispetto a quelli in terapia con altri AEDs.



Efficacia a lungo termine della Fenfluramine HCl (Fintepla®) nella sindrome di Dravet

N. Specchio¹, D. Battaglia², F. Beccaria³, B. Ceulemans⁴, F. Darra⁵, F. Ragona⁶, L. Lagae⁷, R. Nabbout⁸, M. Pringsheim⁹, A. Romeo¹⁰, P. Striano¹¹, J.E. Sullivan¹², F. Vigeveno¹³, G.M. Farfel¹⁴, B.S. Galer¹⁴, A. Gammaitoni¹⁴, G. Morrison¹⁴, M. Lock¹⁴, A. Mistry¹⁴, A. Barbato¹⁴, R. Guerrini¹⁵

¹ *Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

² *UOC Neuropsichiatria Infantile, Policlinico A. Gemelli, Roma*

³ *Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera C. Poma, Mantova*

⁴ *Division of Child Neurology, University Hospital Antwerp, University of Antwerp*

⁵ *Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedale Borgo Roma, Verona*

⁶ *Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico C. Besta, Milano*

⁷ *University Hospital Leuven*

⁸ *Hôpital Universitaire Necker Paris, France*

⁹ *German Heart Centre Munich, Germany; Pediatric Neurology, Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Germany*

¹⁰ *Neurologia Pediatrica, A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano*

¹¹ *Ospedale Giannina Gaslini, Genova*

¹² *UCSF School of Medicine*

¹³ *Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

¹⁴ *Zogenix, Inc*

¹⁵ *Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Firenze*

Riportare l'efficacia e tollerabilità di Fenfluramina (FFA) in pazienti (2-18aa) con Sindrome di Dravet (SD) in uno studio in aperto a lungo termine. (NCT02823145)

Sono stati arruolati nella fase di estensione in aperto pazienti con SD che avevano completato lo studio di fase 3. FFA è stata iniziata alla dose di 0.2 mg/Kg/die indipendentemente dalla dose iniziale, con aumenti fino a 0.8 mg/kg/die (max 30 mg/die o 20 mg/die se associato stiripentolo). Efficacia e tollerabilità sono state valutate a 1, 2 e 3 e a intervalli di 3 mesi.

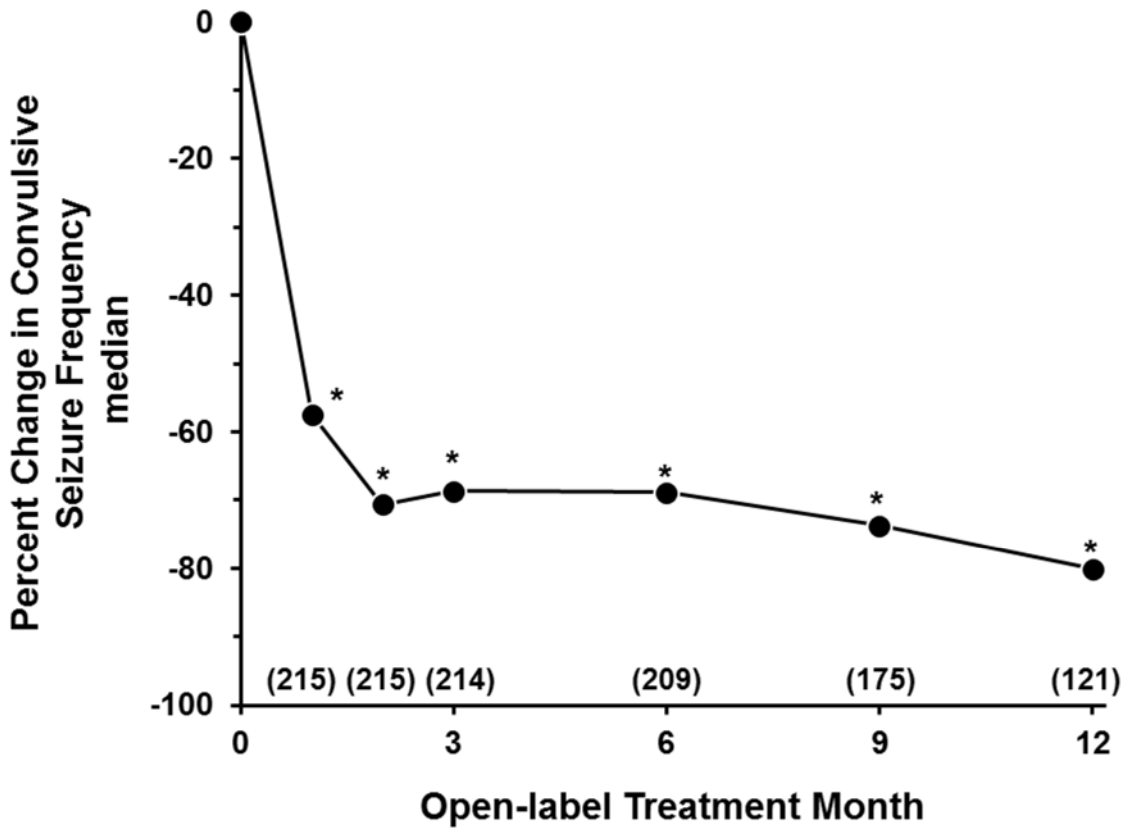
232 pazienti sono stati arruolati a partire da Marzo 2018. 22 (9,5%) hanno interrotto il trattamento: 16 mancanza di efficacia, 2 ritiro del consenso, 1 eventi avversi, 1 SUDEP, 1 decisione medica, 1 indicazione dei genitori.

La durata media del trattamento è stata di 225 giorni (58-634). La mediana della riduzione delle crisi convulsive mensili è risultata del 66.8%. Il 64,4% ha mostrato una riduzione del 50% della frequenza delle crisi convulsive e il 41,2% una riduzione del 75%. A 12 mesi il 70,4% dei familiari e il 77,8% dei medici hanno classificato i pazienti come "molto o moltissimo migliorati".

I principali eventi avversi di natura non cardiovascolare sono stati ipertensione (21,6%), nasofaringite (19,4%), riduzione dell'appetito (15,9%). Nessuno ha presentato segni clinici o ecocardiografici di valvulopatia cardiaca o ipertensione polmonare.

I risultati preliminari dell'analisi ad interim hanno dimostrato che FFA è ben tollerata nonché efficace a lungo termine nella riduzione delle crisi convulsive in pazienti con SD.

Figure. Effect of fenfluramine on convulsive seizure frequency in patients with Dravet syndrome over 12 months of OLE.



The number of patients assessed at each point is shown in parentheses. Each point represents the cumulative change from baseline up to that time. The decrease in patient number is primarily due to staggered entry into the study and not due to patient withdrawal.

*P < 0.001 change from baseline (Wilcoxon signed rank test).



Una “finestra” sull’occhio nella Malattia di Lafora

A. Orsini¹, D. Ferrari², A. Macrì², L. Canafoglia³, E. Frerì³, F. Zara⁴, R. Michelucci⁵, P. Striano⁶

¹ *Neurologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana*

² *Oculistica Universitaria, Ospedale San Martino di Genova*

³ *Istituto Neurologico Carlo Besta di Milano*

⁴ *Laboratorio di Neurogenetica, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*

⁵ *Neurologia, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Ospedale Bellaria Bologna*

⁶ *Neurologia Pediatrica e Malattie Neuromuscolari, IRCCS Istituto G. Gaslini, Genova*

La malattia di Lafora (LD) è una malattia progressiva ad esordio adolescenziale causata da mutazioni omozigoti in EPM2A o EPM2B che codificano per laforina fosfatasi e malina ubiquitina E3 ligasi, entrambi coinvolti nell'integrità strutturale del glicogeno. Questo difettoso funzionamento si traduce in accumulo di glicogeno insolubile in vari distretti/organi e in particolare nei neuroni porta ipereccitazione e quindi morte neuronale. Questi accumuli assumono la forma di “corpi di Lafora” PAS+ che possono essere identificabili istologicamente.

L'obiettivo dello studio è l'identificazione di un fenotipo oculare e di biomarcatori oftalmologici tramite indagini elettrofisiologiche non invasive. Ulteriore obiettivo è inoltre individuare la presenza di anomalie retiniche (a tipo retinite pigmentosa) in pazienti con (LD) vista una recente segnalazione in letteratura.

Su 7 pazienti con (LD), di età compresa tra 13 e 31 anni (media 17.8), e durata di malattia compresa tra 0 e 15 anni, (media 7,7), abbiamo effettuato analisi dell'acuità visiva e della retina tramite OCT (tomografia a coerenza ottica) e ERG (full field electroretinogram)

Tutti i pazienti hanno buona acuità visiva e non presentano retinite pigmentosa. Tutti presentano alterazione di grado diverso all'elettrofisiologia oculare con riduzione della risposta retinica per tutti gli adattamenti luminosi che sembra correlare con il grado di malattia. Viceversa, lo studio OCT è costantemente normale.

Il nostro studio dimostra una funzionalità alterata all'ERG per tutti i pazienti.

L'ERG potrebbe essere un utile biomarcatore, eventualmente anche al fine di monitorare la progressione o efficacia di un auspicabile trattamento specifico con OSA (Oligonucleotidiantisenso).

Bibliografia

1. *Andrade DM, Ackerley CA, Minett TS, et al. Skin biopsy in Lafora disease: genotype-phenotype correlations and diagnostic pitfalls. Neurology 2003;61:1611-1614.*
2. *Ajoy Vincent, MD, Angelo Macrì, MD, Anupreet Tumber, MSc, Nikolas Koukas, MD, Saija Ahonen, PhD, Pasquale Striano, MD, PhD, and Berge Minassian, MD. Ocular phenotype and electroretinogram abnormalities in Lafora disease. Neurology® 2018;91:137-139.*



Utilità dell'EEG dinamico delle 24 ore nella diagnosi di assenze tipiche

A. Giugno¹, F. Fortunato¹, M. Sturniolo¹, I. Sammarra¹, A. Pascarella¹, A. Quattrone¹, M. Cretella¹, F. Pucci¹, A. Labate¹⁻², A. Gambardella¹⁻²

¹ *Cattedra ed U.O. di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia Catanzaro*

² *Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare Cnr, Segrate (MI) – U.O.S. Germaneto - Catanzaro*

L'iperpnea (HP) prolungata (≥ 3 minuti) durante l'elettroencefalogramma standard (EEG) è considerata altamente efficace nell'indurre assenze tipiche (AT), soprattutto nel contesto di epilessie generalizzate genetiche (GGE) quali GGE-assenze ad esordio in età infantile (CAE) o giovanile (JAE).¹ Tuttavia, l'HP può essere inefficace in un considerevole numero di queste sindromi, con conseguenti difficoltà diagnostico-terapeutiche nella pratica clinica.²⁻³ In questo studio abbiamo valutato l'utilità dell'EEG dinamico 24 ore (EEG/DIN) in pazienti con sospetto diagnostico di AT/GGE e HP inefficace. Si è anche cercato di verificare se HP negativa correlasse con altri fattori clinici. Sono stati arruolati in modo prospettico 108 individui (53 donne, età: 12.6 ± 5.4 anni) consecutivamente visti dal gennaio 2011 al dicembre 2018 che hanno eseguito EEG con HV ≥ 4 minuti per l'ipotesi clinica di AT/GGE. Tutti i pazienti con EEG non informativo sono stati sottoposti ad EEG/DIN.

Tre gruppi distinti sono stati individuati sulla base dei risultati EEG ed EEG/DIN. In 61/108 (56%) individui (41/61 CAE; 20/61 JAE), di cui 43/61 (70%) in terapia antiepilettica, l'HP ha indotto AT. Viceversa, 36/108 (34%) individui (17/36, CAE, 19/36 JAE), di cui 26/36 (72%) in terapia antiepilettica, avevano l'EEG non informativo, e AT sono state registrate durante l'EEG/DIN. Nei restanti 11/108 (10%), l'EEG/DIN è risultato normale, ed è stata esclusa la diagnosi di AT/GGE in 9/11. In 2 di 4 è stata sospesa la terapia antiepilettica praticata.

L'EEG/DIN consente un livello molto più accurato di diagnosi di AT/GGE. Ancora, l'HP è risultata inefficace soprattutto nella JAE, indipendentemente dalla terapia antiepilettica praticata.

Bibliografia

1. Wirrell FC, Camfield PR, Gordon KE, et al. Will a critical level of hyperventilation-induced hypocapnia always induce an absence seizure? *Epilepsia* 1996; 37:459-62.
2. Seneviratne U, Cook M, D'Souza W. The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53:234-48.
3. Liu XY. *Clinical electroencephalography*. 1st ed. Peking: People's health publishing; 2006, p 251-254.

Comunicazioni Libere
*ASPETTI DIAGNOSTICI E
TERAPEUTICI DELL'EPILESSIA*
09:00 – 11:00



Azatioprina nella sindrome di Rasmussen: studio retrospettivo monocentrico

S. Pellegrin^{1,2}, T. Baldeweg¹, G. Cantalupo³, S. Pujari¹, F. D'Arco¹, S. Varadkar¹, J. H. Cross¹

¹ *Clinical Neurosciences Unit, Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust and UCL NIHR BRC Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK*

² *Neurologia e Riabilitazione dell'età evolutiva, Azienda Sanitaria Alto Adige, Bolzano*

³ *UOC Neuropsichiatria Infantile, Università di Verona*

La Sindrome di Rasmussen (RS) è una patologia progressiva emisferica, su base infiammatoria. L'immunomodulazione rappresenta una possibile terapia. Scopo dello studio è analizzare tollerabilità ed efficacia dell'azatioprina (AZA) nella RS.

Abbiamo confrontato i dati clinici e neuroradiologici retrospettivi di due gruppi di pazienti con RS trattati (n=30) o no (n=23) con AZA, seguiti dal 1987 al 2018 presso il GOSH di Londra.

AZA è stata ben tollerata; sospesa in un caso (pancitopenia). In 27/30 pazienti AZA, i corticosteroidi sono stati ridotti o sospesi. In 25/30 vi è stata riduzione delle crisi, in particolare focali con evoluzione in tonico-cloniche e stati di male. AZA ha ridotto l'incidenza di epilessia parziale continua (EPC) (42% vs 67%) ritardandone di 2 anni la comparsa (Log-Rank[Mantel-Cox] p=0.007). Anche l'emiparesi è comparsa meno frequentemente (64% vs 92%) e circa un anno più tardi (Log-Rank[Mantel-Cox] p=0.011). L'emisferectomia/emisferotomia è stata effettuata più tardivamente nel gruppo AZA (p=0,017), senza inficiarne i benefici. L'atrofia della sostanza grigia (GM) è stata analizzata mediante voxel-based-morphometry in studi longitudinali. Il valore medio di GM e il rapporto di riduzione annuo di GM, non è diverso nei gruppi.

L'AZA è una valida opzione terapeutica nella RS, efficace nel ridurre le crisi e gli stati di male. Permette di ridurre/sospendere gli steroidi, ritarda la comparsa di EPC ed emiplegia, ma non interrompe il declino cognitivo e l'atrofia cerebrale. Pertanto, il vantaggio di prolungare il periodo di "preservata funzione", ritardando il ricorso all'emisferotomia, richiede ulteriori valutazioni.



Effetti del Perampanel sul controllo autonomico cardiaco in pazienti con epilessia del lobo temporale farmaco-resistenti

F. Dono¹, G. Evangelista¹, C. Vollono³, C. Ferrante¹, M. Russo¹, C. Carrarini¹, S. Nanni¹, L.P. Marchionno², M. Onofri¹, F. Anzellotti²

¹ *Dipartimento di Neuroscienze, Imaging e Scienze Cliniche, Università "G. D'Annunzio" Chieti-Pescara*

² *Clinica Neurologica, Ospedale Clinicizzato "SS Annunziata", Chieti*

³ *Istituto di Neurologia, Fondazione Policlinico "A. Gemelli", Roma*

È noto come pazienti affetti da epilessia possano avere un compromesso controllo autonomico cardiaco durante le fasi inter-critiche, sebbene non sia chiaro se tali alterazioni siano dovute alle eventuali anomalie epilettiche o al trattamento anti-comiziale specifico del paziente [1-2]. Queste alterazioni giocano un ruolo importante nella fisiopatogenesi della morte improvvisa per Epilessia (SUDEP)[3]. L'analisi spettrale dell' Heart rate variability (HRV) rappresenta un utile mezzo di valutazione della compromissione del controllo autonomico cardiovascolare. Lo scopo del presente studio è quello di valutare, per mezzo dell'analisi spettrale dell' HRV, l'effetto del Perampanel (PER) sul controllo cardiaco autonomo in pazienti con epilessia del lobo temporale farmaco-resistenti.

Quaranta pazienti adulti affetti da epilessia del lobo temporale (TLE), farmaco-resistenti, sono stati sottoposti ad una registrazione EEG + ECG in stato di veglia della durata di 20 minuti prima e dopo l'introduzione in terapia di PER. Sono stati valutati i parametri correlati all'analisi nel dominio del tempo (Media intervalli R-R, SDNN, RMSSD, pNN50), nel dominio delle frequenze (VLF, LF, HF, LF/HF) e all'analisi non lineare (SD1, SD2).

L'analisi delle registrazioni ha evidenziato, a seguito dell'introduzione in terapia di PER, una media significativamente più alta degli intervalli RR, una riduzione di LF e un aumento di HF con riduzione del rapporto LF/HF ed un aumento di SD1 ed SD2.

Le nostre osservazioni dimostrano che l'utilizzo di PER è associato ad un aumento del tono parasimpatico e una riduzione del tono simpatico in pazienti con epilessia del lobo temporale farmaco-resistenti.

Bibliografia

- 1. Ansakorpi, H., Korpelainen, J.T., Suominen, K., Tolonen, U., Myllyla, V.V., Isojarvi, J.I., 2000. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsia 41, 42-47*
- 2. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. Epilepsia. 2012 Feb;53(2):272-82.*
- 3. Myers KA, Bello-Espinosa LE, Symonds JD, Zuberi SM, Clegg R, Sadleir LG, Buchhalter J, Scheffer IE. Heart rate variability in epilepsy: A potential biomarker of sudden unexpected death in epilepsy risk. Epilepsia. 2018 Jul;59(7):1372-1380*



Efficacia e tollerabilità a lungo termine della stimolazione vagale in epilessia farmacoresistente: studio con follow-up lungo > di 10 anni

A. Izzo¹, T. Tufo¹, B. Cioni¹, F. Fuggetta¹, G. Colicchio¹, A. Olivi¹, G. Assenza²

¹ Istituto di Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Universitario IRCSS A. Gemelli, Roma

² Unità di neurologia, neurofisiologia e neurobiologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma

La stimolazione del nervo vago (VNS) migliora il controllo delle crisi nei pazienti affetti da epilessia farmacoresistente.

Obiettivo dello studio è analizzare tollerabilità ed efficacia a lungo termine della VNS.

Sono stati studiati in maniera retrospettiva 60 pazienti consecutivi adulti impiantati presso il nostro centro (36 maschi, 42,6±13,2 anni di età; esordio di malattia 8,3±9,1; età all'impianto 29,5±13,1 anni, anni di malattia pre-impianto 21,8±10) con follow-up minimo di 10 anni (range 10-21 anni).

28 pazienti (46,7%) utilizzano lo stimolatore dopo 1-6 cambi di batteria (2,2±1,3) con 12,6±4,6 anni di stimolazione. Un ciclo di lavoro rapido (25%) era in 4/28 (15%) pazienti, intermedio (16%) in 12/28 (42,5%), lento in 12/28 (42,5%).

10/28 pazienti (35%) hanno una responder rate >50% e, tra questi 5 (17,5%) sono liberi da crisi. Mantenevano la VNS per riduzione intensità crisi 13 pz (46%), per miglioramento vigilanza/cognitivo 5 (17,5%). 1 paziente riportava infezione del generatore, ed 1 la rottura dell'elettrodo con successiva sostituzione.

32 pazienti hanno interrotto la stimolazione, tra questi 5 per decesso (15%).

La VNS è ben tollerata dai pazienti a lungo termine. Nella nostra casistica circa la metà dei pazienti utilizza la stimolazione con buon controllo della intensità e del numero delle crisi.

Bibliografia

1. Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O,
2. Doyle WK. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. *Epilepsy Behav.* 2011 Mar;20(3):478-83. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.12.042. Epub 2011 Feb 5. PubMed PMID: 21296622.



Studio dei predittori di outcome epilettologico e cognitivo dopo chirurgia dell'epilessia del lobo temporale in età pediatrica ed adulta: implicazioni per la strategia chirurgica

C. Barba¹, M. Cossu², G. Di Gennaro³, P. Villani⁴, L. De Palma⁵, L. Grisotto⁶, A. Consales⁷, N. Zamponi⁸, D. Battaglia⁹, M. Rizzi², P. D'Orio², M. Revay², S. Casciato³, V. Esposito^{3,10}, G. Matta¹, G. Didato⁴, R. Di Giacomo⁴, A. De Benedictis⁵, M. Pacetti⁷, E. Cesaroni⁸, G. Tamburrini¹¹, L. Tassi², R. Guerrini^{1,12}, CE. Marras⁵

¹ Dipartimento Neuroscienze, Azienda-Ospedaliero Universitaria A. Meyer- Università di Firenze

² Centro Chirurgia dell'Epilessia 'Claudio Munari', ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

³ IRCCS Neuromed, Pozzilli, Isernia

⁴ Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico "C. Besta", Milano

⁵ Dipartimento Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁶ Dipartimento di Statistica, Università di Firenze, Firenze

⁷ UOC Neurochirurgia, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

⁸ Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria G Salesi, Ancona

⁹ Neuropsichiatria Infantile, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

¹⁰ Dipartimento di Neurochirurgia, Università "La Sapienza", Roma

¹¹ Neurochirurgia Infantile, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

¹² IRCCS Stella Maris, Pisa

La chirurgia resettiva del lobo temporale produce risultati eccellenti se comparata con il solo trattamento medico. Tuttavia, l'outcome post-operatorio a lungo termine rimane insoddisfacente, limitando la possibilità di effettuare una precisa valutazione prognostica nel singolo paziente.

Confrontare l'outcome epilettologico e cognitivo post-operatorio ed i relativi predittori in bambini (<16 anni) ed adulti (≥16 anni) sottoposti a chirurgia dell'epilessia del lobo temporale in otto centri di chirurgia dell'epilessia Italiani.

Abbiamo avviato una raccolta di dati clinici, EEG, di neuroimaging e chirurgici sulla base dei seguenti criteri di inclusione: a) pazienti sottoposti a chirurgia dell'epilessia del lobo temporale tra Gennaio 2011 e Dicembre 2016; b) istologia, EEG e RM encefalo pre- e post-operatori disponibili. Abbiamo utilizzato tecniche di statistica descrittiva e appropriati test d'ipotesi (test sull'uguaglianza delle medie e delle proporzioni) per valutare le differenze nei due gruppi (bambini e adulti) per tutti gli outcome e le variabili di interesse.

Abbiamo raccolto i dati di 578 pazienti (132 bambini, 279 F; età media alla chirurgia 28.7 ± 14.8 anni). La lobectomia temporale anteriore è l'intervento effettuato più frequentemente; la istologia diagnosticata più spesso è rappresentata dai tumori glioneuroni. Il 76% dei pazienti è in classe I di Engel. I fattori predittivi di outcome postoperatorio sono risultati differenti nei due gruppi analizzati; una minore età all'intervento è risultata predittiva sia di libertà da crisi che di sospensione farmaci dopo l'intervento.

Conclusioni: Questo studio multicentrico retrospettivo evidenzia l'importanza del trattamento chirurgico precoce dell'epilessia per aumentare le probabilità di outcome favorevole.

Bibliografia

1. Spencer S, Huh L. Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *Lancet Neurol* 2008; 7: 525-37.
2. Tonini C, et al. Predictors of epilepsy surgery outcome: a meta-analysis. *Epilepsy Res.* 2004; 62: 75-87.
3. Van Schooneveld MM and Braun K. Cognitive outcome after epilepsy surgery in children. *Brain Dev* 2013;35:721-9.
4. West S, et al. Surgery for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 7: CD010541.



Impatto della Displasia Corticale Focale di tipo IIIa sul profilo anatomo-elettro-clinico del paziente trattato chirurgicamente per epilessia del lobo temporale

P. d'Orio, M. Rizzi, M. Revay, V. Pelliccia, V. Mariani, L. Castana, F. Cardinale, G. Lo Russo, M. Cossu

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

L'epilessia del lobo temporale (TLE) è il più comune tipo di epilessia focale farmaco-resistente e la sclerosi ippocampale (HS) è l'eziologia più frequente nei casi sottoposti a lobectomia temporale. L'associazione di HS e displasia corticale focale (FCD) tipo I è definita come FCDIIIa. Lo scopo del presente studio è comparare il profilo anatomo-elettro-clinico e l'outcome chirurgico in pazienti con TLE associata rispettivamente ad HS isolata

Sono stati retrospettivamente analizzati 103 pazienti con TLE trattati chirurgicamente dal 2011 al 2016 mediante lobectomia temporale. I risultati delle variabili prechirurgiche, chirurgiche e postchirurgiche sono stati confrontati tra i pazienti con diagnosi di HS isolata e FCDIIIa.

In 21 soggetti (20%) l'esame istologico ha documentato una FCDIIIa. All'analisi multivariata, l'età di esordio dell'epilessia era associata ad un maggiore probabilità di ottenere una diagnosi di displasia ($p=0.0732$ OR 1.04) mentre la presenza di aura epigastrica la riduceva ($p=0.0507$ OR 0.34). All'ultimo contatto (mediana di follow-up: 48 mesi) l'86% dell'intera coorte era in classe I di Engel (il 91% dei pazienti con FCDIIIa e l'85% di quelli con HS: $p=0.73$).

I risultati ottenuti suggeriscono che la presenza di una FCDIIIa non ha un impatto significativo né sul profilo anatomo-elettro-clinico del paziente con TLE e HS né sul controllo post-operatorio delle crisi. Si auspica che uno studio analogo venga condotto su una casistica multicentrica e su un campione più numeroso.

Bibliografia

- Dührsen L, Sauwigny T, House PM, Stodieck S, Holst B, Matschke J, Schön G, Westphal M, Martens T. Impact of focal cortical dysplasia Type IIIa on seizure outcome following anterior mesial temporal lobe resection for the treatment of epilepsy. J Neurosurg. 2018 Jun;128(6):1668-1673. doi: 10.3171/2017.2.JNS161295.*



Manifestazioni ipercinetiche nell'epilessia focale farmaco-resistente: prevalenza e fattori predisponenti

V. Menghi^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, R. Mai³, P. Tinuper^{1,2}, L. Nobili⁴

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna

³ Dipartimento di Neuroscienze, Centro per la Chirurgia dell'epilessia "C. Munari", Ospedale Niguarda, Milano

⁴ IRCCS Istituto G. Gaslini, UO Neuropsichiatria Infantile, DINOGMI, Università di Genova

La prevalenza dei pazienti con crisi ipercinetiche nella popolazione chirurgica non è ben definita¹, così come il ruolo di vari fattori, tra cui l'età, la localizzazione della zona epilettogena, il ciclo sonno-veglia e il substrato eziologico, nel favorire la comparsa di questo tipo di crisi^{2,3}. Definire la prevalenza di crisi ipercinetiche in un'ampia coorte di pazienti con epilessia focale farmaco-resistente liberi da crisi dopo chirurgia (zona epilettogena ed eziologia certe) ed identificare i fattori predisponenti la comparsa di manifestazioni ipercinetiche.

Sono stati reclutati in maniera retrospettiva dal 1996 al 2018 tutti i pazienti operati c/o Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "C. Munari" (Ospedale Niguarda) completamente liberi da crisi e con un follow-up di almeno 12 mesi. Dei 937 pazienti inclusi (511 maschi, follow-up medio 8 ± 5 anni), 91 hanno presentato almeno 2 crisi ipercinetiche nella loro storia di malattia. L'analisi multivariata ha mostrato un'associazione tra il verificarsi di crisi ipercinetiche e 1) la presenza di una epilessia sonno-relata (OR = 7.2, p = 0.000), 2) una zona epilettogena frontale (OR = 2.6, p = 0.007) e 3) il riscontro di una displasia corticale focale tipo II (FCDII) all'esame istologico (OR = 8.1, p = 0.002). La prevalenza di pazienti con crisi ipercinetiche nella popolazione di chirurgici è del 10%, suggerendo che questo tipo di pazienti non sono occasionali. La presenza di FCDII, una epilessia sonno-relata ed una zona epilettogena frontale sono i principali fattori predisponenti.

Bibliografia

1. Nobili L, Francione S, Mai R, et al. Surgical treatment of drug-resistant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Brain*. 2007;130(2):561-573.
2. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology*. 2016;86(19):1834-1842.
3. Rheims S, Ryvlin P, Scherer C, et al. Analysis of clinical patterns and underlying epileptogenic zones of hypermotor seizures. *Epilepsia*. 2008;49(12):2030-2040.



Tumori rari in chirurgia dell'epilessia

V. Mariani^{1,2}, T. Pippucci³, N. Colombo⁴, M. Bramerio⁵, M. Cossu¹, L. Tassi¹, P. Tinuper^{2,6}, F. Bisulli^{2,6}

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

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna

³ Genetica Medica, Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Università di Bologna, Bologna

⁴ Neuroradiologia, ASST Niguarda, Milano

⁵ Anatomia Patologica, ASST Niguarda, Milano

⁶ IRCCS Istituto di Scienze Neurologiche, Bologna

I tumori neuronali multinodulari e vacuolizzanti (MVNT) e i tumori neuroepiteliali polimorfi di basso grado del giovane (PLNTY) sono tumori rari, in corso di classificazione, nell'ambito della chirurgia dell'epilessia. Obiettivo del lavoro è riportare la casistica di questi tumori operati presso il Centro di Chirurgia dell'Epilessia dell'Ospedale Niguarda, descrivendone le caratteristiche cliniche, neuroradiologiche, istologiche e l'outcome chirurgico.

Tra tutti i casi operati (1987 pazienti) per epilessia focale, è stata effettuata una selezione retrospettiva di casi di MVNT e PLNTY. Sono stati raccolti dati clinici, neuroradiologici, chirurgici, istologici e di follow-up.

Sono stati selezionati un caso di MVNT e 5 di PLNTY. Tutti i pazienti presentavano un esordio delle crisi in età pediatrica. Alla Risonanza Magnetica tali tumori apparivano come lesioni prevalentemente iperintense e disomogenee in T2/Flair e spesso si associavano a componenti nodulari o cistiche, con rara presa di contrasto. In tutti i casi, eccetto un PLNTY, si trattava di lesioni localizzate nel lobo temporale. La paziente con MVNT è stata operata all'età di 27 anni, tutti i pazienti con PLNTY in età pediatrica; tutti i pazienti sono liberi da crisi dopo l'intervento. Dal punto di vista istologico il MVNT è una lesione di incerta classificazione malformativa/tumorale; i PLNTY sono morfologicamente simili ad oligodendrogliomi con intensa positività CD34.

MVNT e PLNTY sono lesioni che si associano ad epilessia focale farmaco-resistente con esordio in età pediatrica. Sono prevalentemente localizzate nel lobo temporale e sono lesioni tumorali di basso grado, ancora di incerta classificazione molecolare e genetica.

Bibliografia

1. *Multinodular and vacuolating neuronal tumors of the cerebrum: 10 cases of a distinctive seizure-associated lesion.* Huse JT et al. *Brain Pathol* (2013) 23:515-24.
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) 133:417-429.



Identificazione e descrizione di due pattern Stereo-EEG critici e loro correlazione con i dati clinici, istologici e outcome post-chirurgico

V. Pelliccia¹, M. de Curtis², L. Tassi¹, V. Gnatkovsky²

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

² *U.O. Epilettologia Sperimentale, Istituto Neurologico "Carlo Besta" Milano*

La Stereo-EEG permette di identificare la zona epilettogena registrando dall'area cerebrale responsabile delle crisi e consente di pianificare l'intervento, ma offre anche la possibilità di analizzare elettrofisiologicamente il pattern critico.

Abbiamo analizzato i dati anatomico-elettro-clinici e l'outcome post-chirurgico di 160 pazienti sottoposti a Stereo-EEG presso il Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari" dell'Ospedale Niguarda. Le registrazioni Stereo-EEG critiche sono state sottoposte in modo indipendente ad analisi visiva ispettiva e ad analisi computerizzata tramite specifico software creato e sviluppato presso l'U.O. di Epilettologia Sperimentale dell'Istituto Neurologico "Carlo Besta".

Sono stati identificati due principali pattern critici: il primo, definito pattern P, caratterizzato da un'onda aguzza seguita da attività rapida di basso voltaggio: tale pattern, di breve durata (<30 sec), è stato individuato in tutti i lobi, principalmente nelle strutture neocorticali. Il pattern L invece è caratterizzato da una deflessione lenta sulla quale si iscrive una attività rapida di basso voltaggio, seguita da polipunte rapide. Tale pattern, di durata maggiore (>60 sec), è stato identificato soprattutto quando vengono coinvolte le strutture temporali mesiali.

Il pattern L sembra quello associato ad un migliore outcome post-chirurgico. Tuttavia il pattern P, quando associato a una displasia focale corticale di tipo II, ha un outcome favorevole in quasi tutti i pazienti.

L'identificazione di specifici pattern SEEG critici permette di caratterizzare al meglio il tracciato, ma può rappresentare anche un elemento prognostico, soprattutto in combinazione con i dati istologici e clinici.

Comunicazioni Libere
EPILETTOLOGIA
IN ETÀ ADULTA E ANZIANA
14:00 – 15:30



Disturbi del sonno in donne gravide con epilessia

F. Furia¹, E. Zambrelli¹, A. D'Agostino^{2,3}, A.M. Marconi^{2,4}, V. Fanti², C. Serrati², F. Cirignotta^{5,6}, M. Manconi^{7,8}, A. Cicolin^{9,10}, M.P. Canevini^{1,2}

¹ *Centro Epilessia e Medicina del Sonno, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano*

² *Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano*

³ *Psichiatria II, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano*

⁴ *Ostetricia e Ginecologia, ASST Santi Paolo e Carlo, Ospedale San Paolo, Milano*

⁵ *Neurologia, Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Bologna*

⁶ *Università di Bologna, Bologna*

⁷ *Centro Epilessia e Medicina del Sonno, Neurocentro della Svizzera Italiana, Ospedale Civico, Lugano, Svizzera*

⁸ *Università di Berna, Berna, Svizzera*

⁹ *Centro di Medicina del Sonno, AOU Città della Salute e della Scienza Molinette, Torino*

¹⁰ *Dipartimento di Neuroscienze, Università di Torino, Torino*

Questo studio, condotto su donne gravide con epilessia, valuta presenza e prevalenza dei disturbi del sonno e reciproche interazioni tra epilessia, profilo ipnico e gravidanza.

Sono state arruolate, nel contesto del progetto Life-ON, 24 gravide con epilessia (età media 35, BMI medio 24), alla 23°-25° settimana gestazionale, tutte in terapia antiepilettica, confrontate con un gruppo di controllo di 24 donne senza epilessia (età media 36, BMI medio 25). Sono state effettuati: Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Insomnia Severity Index (ISI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), RLS interview, polisonnografia ambulatoriale, actigrafia ed esami ematici.

Le pazienti hanno ottenuto punteggi più elevati a tutte le scale ipnologiche rispetto ai controlli (punteggio medio alla PSQI 9 versus 5, alla ISI 10 versus 6 e alla ESS 9 versus 6,5). E' stata diagnosticata RLS in una donna con epilessia (nessuna nel gruppo di controllo). Alla polisonnografia le pazienti hanno ottenuto punteggi più elevati a PLMI e arousal index e ridotta MSLO. In relazione agli altri parametri polisunnografici (TST, SE, NREM/REM%, AHI/ODI percentage) non è stata documentata una differenza significativa tra i 2 gruppi. L'actigrafia ha documentato maggiore attività motoria notturna, frammentazione e minore durata di sonno nel gruppo delle pazienti. Nelle pazienti con epilessia con peggiore profilo ipnico, è stato osservato aumento della frequenza critica.

Pazienti gravide con epilessia presentano peggiore qualità del sonno rispetto a donne senza epilessia con possibile ripercussione negativa sulle crisi, suggerendo la necessità di un'accurata valutazione ipnologica in donne gravide con epilessia.

Bibliografia

1. *Chronobiology, sleep related risk factors and light therapy in perinatal depression: the "Life-ON" project. S. Baiardi, F. Cirignotta, A. Cicolin, C. Garbazza, A. D'Agostino, O. Gambini, A. Giordano, M.P. Canevini, E. Zambrelli, A.M. Marconi, S. Mondini, S. Borgwardt, C. Cajochen, N. Rizzo and M. Manconi*



Rischio di neurodegenerazione in pazienti affetti da epilessia late-onset: studio dei biomarcatori neuropsicologici, di neuroimaging e liquorali

C. Liguori¹, F. Izzi¹, L. Aluisantoni¹, F. Franchini¹, S. Di Santo¹, A. Chiaravalloti¹, A. Castelli¹, G. Cola¹, A. D'Elia¹, L. Mari¹, N. Manfredi¹, A. Pagano¹, A. Cimini¹, O. Schillaci¹, N.B. Mercuri¹⁻², C. Liguori¹

¹ *Centro Epilessia, UOC Neurologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata*

² *IRCSS Santa Lucia*

Considerando l'incrementata prevalenza della epilessia late-onset a causa sconosciuta (LOEU) ed il rischio di neurodegenerazione in tali pazienti abbiamo deciso di studiare i biomarcatori neuropsicologici, liquorali e di neuroimaging in tale popolazione di pazienti.

Sono stati inclusi in questa analisi pazienti affetti da LOEU che sono stati sottoposti ad una valutazione neuropsicologica basale e seguiti al follow-up. Tali pazienti, nel sospetto di rischio neurodegenerativo, sono stati anche sottoposti ad esame liquorale per il dosaggio dei biomarcatori tipici di malattia di Alzheimer (proteina tau totale e fosforilata e beta-amiloide42) ed esame 18F-FDG PET per la valutazione del metabolismo glucidico cerebrale. Abbiamo utilizzato una popolazione di controllo che si è sottoposta ai medesimi esami nel sospetto di un decadimento cognitivo soggettivo e che è stata osservata al follow-up senza sviluppare patologia neurodegenerativa.

Sono stati inclusi in questa analisi 56 pazienti affetti da LOEU e 21 controlli. Alla prima valutazione (basale) abbiamo osservato punteggi ai tst neuropsicologici ridotti nei pazienti affetti da LOEU rispetto ai controlli. Tali pazienti affetti da LOEU al follow-up dopo trattamento antiepilettico miglioravano unicamente nelle prove di attenzione e rimanevano deficitari rispetto alla valutazione cognitiva eseguita al follow-up nei controlli. Andando a valutare i biomarcatori liquorali abbiamo riscontrato livelli di proteina beta-amiloide42 ridotti nei LOEU rispetto ai controlli ($p < 0.05$). I livelli di tau totale e tau fosforilata risultavano aumentati nei pazienti LOEU rispetto ai controlli ($p < 0.05$) e correlavano con il peggioramento delle funzioni mnestiche dei LOEU al follow-up. Infine, all'esame 18F-FDG PET i pazienti affetti da LOEU mostravano una ridotta captazione del radiotracciante a livello delle aree di Brodman 7, 18 e 31, quest'ultima corrispondente al giro del cingolo posteriore.

Questo studio osservazionale ha documentato come i pazienti affetti da LOEU presentino biomarcatori di neurodegenerazione già al momento della diagnosi che tendono a correlare (in particolare quelli liquorali) con il peggioramento delle funzioni cognitive. Follow-up più lunghi e ulteriori valutazioni cliniche su permetteranno di comprendere meglio il rischio di neurodegenerazione dei pazienti affetti da LOEU.



Correlati neuroanatomici dei profili di personalità in Mild-Temporal Lobe Epilepsy

I. Martino, A. Bruni, M.E. Caligiuri, A. Gambardella, A. Labate

U.O. Neurologia, Università Magna Graecia, Catanzaro

L'epilessia del lobo temporale mesiale mild (mTLE) è una forma di epilessia farmaco-sensibile caratterizzata da almeno 24 mesi di seizures free con o senza terapia antiepilettica, generalmente monoterapia a basso dosaggio [1]. Nei pazienti con TLE è stato documentato un alto tasso di comorbidità psichiatrica e specifici tratti di personalità vi sono stati associati, sebbene nessuno studio abbia, ancora, trovato evidenze di quadri psicopatologici patognomonic [2]. Obiettivo di questo studio è evidenziare eventuali correlati neuroanatomici rispetto ai 7 domini principali della personalità in una popolazione di mTLE.

Lo coorte di studio consiste di 35 pazienti consecutivi (13 f/22 m; mean age 40.7 ± 12.1 ; age at onset 25.0 ± 13.5 ; duration 15.1 ± 8.7), con diagnosi di mTLE. I pazienti, oltre al protocollo neurologico diagnostico di routine, hanno eseguito una accurata valutazione psichiatrica e psicodiagnostica indagando la personalità con un test a matrice neurobiologica (Temperament and Character Inventory-Revised TCI-R) [3], risultando omogenei per variabili elettrocliniche e livelli di ansia e depressione. Successivamente abbiamo sottoposto i pazienti a RMN- 3 Tesla con analisi Voxel Based Morphometry (VBM). Risultati: abbiamo osservato una significativa correlazione negativa tra i punteggi di Persistenza e il volume di materia grigia nella regione dell'Insula.

Questo studio ha individuato la correlazione negativa tra volume dell'Insula e Persistenza, una variabile temperamentale, quindi geneticamente determinata e non modificabile, come caratteristica principale nel campione mTLE analizzato, suggerendo l'esistenza di una potenziale base neuroanatomica per individuare le differenze nei tratti della personalità in questo gruppo di pazienti.

Bibliografia

- 1. Aguglia U. et al., Mild non-lesional temporal lobe epilepsy: a common, unrecognized disorder with onset in adulthood, Canadian Journal of Neurological Sciences, vol.25, pp. 282-286, 1998*
- 2. Bruni A. et al., Psychiatric Assessment in Patients with Mild Temporal Lobe Epilepsy, Behav Neurol, 2019*
- 3. Cloninger C.R., et al., The Temperament and Character Inventory: A Guide to its Development and Use, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA, 1994*



Studio retrospettivo multicentrico di modelli prognostici in pazienti con epilessia di nuova diagnosi (PRO-LONG)

S. Beretta¹, E. Beghi², D. Carone¹, C. Zanchi¹, E. Bianchi², M. Pirovano¹, C. Trentini¹, G. Padovano¹, M. Colombo¹, D. Cereda¹, S. Scanziani¹, G. Giussani², S. Gasparini³, G. Bogliun¹, C. Ferrarese¹; per il gruppo di studio PRO-LONG

¹ *Centro Epilessia, U.O. Neurologia, Ospedale San Gerardo ASST Monza, Università di Milano Bicocca, Monza*

² *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano*

³ *Centro Regionale Epilessia, Ospedale Bianchi-Melacrino-Morelli, Reggio Calabria*

L'osservazione prolungata di pazienti con epilessia di nuova diagnosi può indentificare diversi modelli prognostici a lungo termine.

Studio retrospettivo multi-centrico che ha coinvolto 13 Centri Epilessia Italiani. Sono stati raccolti i dati demografici, il tipo di epilessia, l'eziologia, i segni neurologici, la comorbidità psichiatrica, il primo EEG eseguito, la prima neuroimmagine eseguita, i farmaci antiepilettici assunti e i periodi di remissione di pazienti non selezionati con epilessia di nuova diagnosi, seguiti per almeno 10 anni.

1006 bambini e adulti sono stati reclutati e seguiti con un follow-up mediano di 16 anni. Il 91.7% dei pazienti ha avuto una remissione di 1 anno e il 44.4% di 10 anni. Il modello prognostico più comune è risultato un decorso recidivante-remittente (52.2%), solo in un terzo dei casi associato a interruzione del trattamento. Una remissione precoce è stata osservata nel 24.5%, una remissione tardiva nel 6.6%, un decorso peggiorativo nel 8.5% e nessuna remissione nel 8.3%. I predittori dei modelli prognostici, risultati significativi all'analisi di regressione logistica multinomiale, sono stati il numero di crisi prima della diagnosi, il tipo di epilessia, l'eziologia e la comorbidità psichiatrica.

In circa la metà dei pazienti di nuova diagnosi, l'epilessia mostra un decorso recidivante-remittente, con periodi prolungati di libertà da crisi e occasionali ricadute, nella maggior parte dei casi non spiegato dalla sospensione del trattamento. Un basso numero di crisi prima della diagnosi, un tipo di epilessia generalizzata e l'assenza di comorbidità psichiatrica predicono una prolungata libertà di crisi.



Imitators of epileptic seizures: una sfida diagnostica per specialisti non-epilettologi

G. Battaglia, L. Giuliano, G. Mainieri, A. Guccione, G. La Delfa, M. Zappia, V. Sofia

Dipartimento di scienze mediche e Chirurgiche e Tecnologie Avanzate "G.F. Ingrassia", Sezione di Neuroscienze, Università di Catania, Catania

A causa del coinvolgimento di diverse aree corticali nella loro genesi, le crisi epilettiche possono presentarsi con manifestazioni cliniche estremamente eterogenee. Altre condizioni, note come "imitators of epileptic seizures", possono mimarne alcune delle caratteristiche cliniche, rappresentando quindi una sfida diagnostica. Scopo del presente studio è valutare se è possibile riconoscere una crisi epilettica solo mediante l'osservazione clinica di un evento critico in atto.

Dieci video di materiale autorizzato sono stati mostrati ad un gruppo di non-epilettologi. Cinque video mostravano eventi parossistici non-epilettici (sincope, corea, cataplessia, crisi psicogena e disturbo comportamentale in sonno REM), mentre la restante metà comprendeva crisi di natura epilettica (crisi frontale, mioclonica, tonico-clonica e un episodio di epilessia ipermotoria sonno-relata). È stato somministrato un questionario in forma anonima.

Sono stati arruolati 70 medici (44 uomini, 26 donne) con età media di 49.9 ± 8.4 , appartenenti a diverse specializzazioni: psichiatria (12.9%), medicina interna (12.9%), neurochirurgia (14.3%), neurologia (14.3%), medicina d'urgenza (18.6%), anestesia e rianimazione (18.6%) e altre (7.1%). Gli anni di esperienza lavorativa erano compresi tra 0-20 anni (53%) e 21-40 anni (47%). Le crisi di natura epilettica sono state correttamente riconosciute nel 52.2% dei casi, mentre gli eventi parossistici non-epilettici sono stati misdiagnosticati nel 49.7% dei casi. La crisi tonico-clonica è stata la più riconosciuta (88.6%), mentre la crisi psicogena la più misdiagnosticata (94.3%).

Per uno specialista non-epilettologo un corretto inquadramento diagnostico di eventi parossistici di natura epilettica e non-epilettica può essere difficile. Questo studio sottolinea come un'adeguata conoscenza delle più importanti diagnosi differenziali possa essere di ausilio nella corretta gestione di questi pazienti.

Bibliografia

- 1. Seneviratne, Udaya, Rajendran, Deepa, Brusco, Maria, Phan, Thanh G., 2012. How good are we at diagnosing seizures based on semiology? Epilepsia 53 (4), e63- e66.*
- 2. Crompton DE, Berkovic SF. The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phenomena that mimic epileptic seizures. Lancet Neurol. 2009;8(4):370-381.*



L'espressione tumorale della SV2A come predittore di eventi avversi da Levetiracetam

C. Calvello¹, M. Romoli¹, M. Mandarano², M. Romozzi¹, P. Eusebi¹, C. Bedetti¹, E. Nardi Cesarini¹, A. Verzina¹, E. Loreti², A. Sidoni², P. Giovenali³, P. Calabresi^{1,4}, C. Costa¹

¹ Clinica Neurologica, Università di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

² Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Anatomia Patologica ed Istologia, Università di Perugia

³ Unità diagnostica citologica ed istologica, Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

⁴ IRCCS Santa-Lucia, Roma

Il Levetiracetam (LEV) è il trattamento di prima linea dell'epilessia tumore-relata (BTRE)¹ e l'espressione tumorale della proteina sinaptica SV2A ne influenza l'efficacia². Effetti avversi neuropsichiatrici (NPAEs) sono frequentemente associati all'assunzione di LEV. L'obiettivo dello studio è stato quello di correlare l'espressione della SV2A nei tessuti tumorali e peritumorali di pazienti con BTRE alla comparsa di NPAEs da LEV.

Sono stati raccolti campioni di tessuto di 18 pazienti con glioma cerebrale e BTRE trattati con LEV. L'espressione immunohistochemica della SV2A è stata quantificata con una scala a 4 punti, da assente (punteggio=0) a fortemente presente (punteggio=3). Una bassa immunoreattività (IR) corrispondeva ad un punteggio < 2. Il coefficiente di colorazione (SR=IR tumorale SV2A/IR peritumorale SV2A) è stato suddiviso in due categorie: basso (≤ 0.5) ed elevato (> 0.5). I NPAEs sono stati valutati longitudinalmente con il Neuropsychiatry Inventory 12test (NPI-12)³.

Tutti i pazienti assumevano LEV in monoterapia e il 67% ha presentato NPAEs. I pazienti con NPAEs presentavano un punteggio medio di espressione della SV2A più basso rispetto ai pazienti senza NPAEs (1 vs 0, p=.025). Un più basso SR (≤ 0.5) era associato ad una maggiore comparsa di NPAEs rispetto a un più alto SR (> 0.5) (85.7% vs 0%, p<.01). Un SR ≤ 0.5 è risultato predittore di incremento del rischio di sviluppare NPAEs (OR 45.0; 95%CI 1.8-1128; p=.02).

L'espressione della SV2A nei tessuti tumorali e peritumorali correla non solo con l'efficacia² ma anche con la comparsa di NPAEs LEV-correlati. Questa indagine effettuata regolarmente nei tessuti dei pazienti con BTRE potrebbe contribuire ad ottimizzare il trattamento antiepilettico.

Bibliografia

1. Maschio M, Dinapoli L, Sperati F, et al. Levetiracetam monotherapy in patients with brain tumor-related epilepsy: Seizure control, safety, and quality of life. *J Neurooncol* 2011;104:205-14.
2. De Groot M et al. Synaptic vesicle protein 2A predicts response to levetiracetam in patients with glioma. *Neurology* 2011;77:532-9.
3. Bedetti C, Romoli M, Maschio M, et al. Neuropsychiatric adverse events of antiepileptic drugs in brain tumour-related epilepsy: an Italian multicentre prospective observational study. *Eur J Neurol* 2017;24:1283-9.

Comunicazioni Libere
*EPILETTOLOGIA IN ETÀ
EVOLUTIVA E ASPETTI
GENETICI*

14:00 – 15:30



Screening di SLC2A1 in una serie di 354 pazienti: descrizione di 19 soggetti con sindrome da deficit di GLUT1 e confronto tra pazienti mutati e non mutati

R. Solazzi¹, F. Ragona¹, B. Castellotti², E. Freri¹, S. Ciardullo², G. Tricomi³, A. Venerando², B. Salis¹, L. Canafoglia⁴, F. Villani⁵, S. Franceschetti⁴, N. Nardocci¹, C. Gellera², J.C. DiFrancesco^{4,5,6}, T. Granata¹

¹ Unità di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

² Unità di Genetica delle malattie metaboliche e neurodegenerative, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

³ Unità di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, Azienda Unità Sanitaria Locale della Romagna, Cesena

⁴ Unità di Neurofisiopatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁵ Unità di Epilettologia clinica e sperimentale, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

⁶ Ospedale San Gerardo, Università di Milano-Bicocca, Monza

La sindrome da deficit di GLUT1, eziologicamente determinata da mutazioni del gene SLC2A1, è una patologia rara il cui spettro clinico comprende epilessia, discinesie parossistiche, disabilità intellettiva e microcefalia^{1,2}. L'obiettivo del presente lavoro è descrivere e confrontare le caratteristiche cliniche dei pazienti mutati e non mutati all'interno di una serie di pazienti con sospetta sindrome da deficit di GLUT1.

È stato condotto uno studio retrospettivo sui pazienti sottoposti ad analisi molecolare del gene SLC2A1 presso l'Istituto Neurologico Carlo Besta da gennaio 2005 a dicembre 2016. Dei 354 pazienti analizzati ne sono stati selezionati 245 di cui erano disponibili informazioni cliniche e laboratoristiche complete. Sono state considerate le caratteristiche demografiche e cliniche, liquorali e genetiche ed è stata condotta un'analisi statistica confrontando le caratteristiche dei pazienti mutati con quelle dei pazienti non mutati.

19 pazienti sono risultati portatori di varianti patogenetiche del gene SLC2A1, novel in 5 casi: i sintomi all'esordio, variabile dall'epoca neonatale all'età adulta, comprendevano epilessia, discinesie parossistiche e altre manifestazioni parossistiche non epilettiche. Dal confronto tra i pazienti mutati e non mutati emerge che i pazienti con sindrome da deficit di GLUT1 presentano sempre l'associazione di più sintomi (i.e. epilessia ed almeno uno dei seguenti sintomi: microcefalia, disordine del movimento, ritardo psicomotorio, disabilità intellettiva). Al contrario, la sindrome da deficit di GLUT1 è estremamente rara in pazienti con epilessia o disordine del movimento isolati.

I dati emersi confermano la variabilità fenotipica associata a mutazioni del gene SLC2A1 e individuano alcune caratteristiche cliniche utili per l'identificazione precoce di soggetti sospetti per essere affetti dalla patologia.

Bibliografia

1. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand. RA, Harik SI (1991) Defective glucose transport across the bloodbrain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 325(10):703–709.
2. Brockmann K (2009). The expanding phenotype of GLUT1 -deficiency syndrome. *Brain Dev* 7:545–552.



Crisi toniche generalizzate con segni autonomici: hallmark dell'encefalopatia epilettica e di sviluppo da mutazione del gene SCN8A

M. Trivisano, G. Carfi Pavia, A. Ferretti, L. Fusco, F. Vigevano, N. Specchio

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

L'encefalopatia epilettica e di sviluppo da mutazione del gene *SCN8A* (EIEE13, OMIM#614558) è caratterizzata da epilessia farmacoresistente ad esordio precoce e disabilità intellettiva di grado moderato-severo¹. Sono descritte crisi a semeiologia polimorfa (miocloniche, tonico-clonico generalizzate, toniche, focali) spesso associate a segni autonomici¹.

Identificare le caratteristiche elettro-cliniche ictali tipiche dell'encefalopatia epilettica da mutazione del gene *SCN8A*.

Abbiamo retrospettivamente analizzato tutti gli EEG ictali dei pazienti affetti da encefalopatia epilettica da mutazione del gene *SCN8A*, seguiti presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma dal 2009 al 2019.

Sono state complessivamente analizzate 25 registrazioni video-poligrafiche di 5 pazienti. Le crisi registrate sono occorse tra il 4° e il 19° mese di vita. Le crisi toniche generalizzate sono risultate essere il principale tipo di crisi all'esordio (n=18). L'EEG ictale è risultato caratterizzato da una desicronizzazione diffusa dell'attività cerebrale e l'intensità delle crisi variabile da lieve a severa, a seconda dei muscoli coinvolti e dell'associazione con manifestazioni autonome. I segni autonomici sono stati riscontrati nell'80% delle crisi registrate, sempre nella stessa sequenza temporale: rossore del volto, scialorrea, bradicardia, ipopnea nei primi 1-2 secondi, seguiti da tachicardia polipnea, cianosi e infine pallore. Le restanti crisi analizzate sono state distinte in focali (n=3), emicloniche (n=3), focali secondariamente bilaterali (n=1).

Le crisi toniche generalizzate possono essere considerate un segno clinico suggestivo per la diagnosi di encefalopatia epilettica da mutazione di *SCN8A*. Considerata la buona risposta ai farmaci sodio-bloccanti², l'identificazione di elementi clinici che permettano una diagnosi precoce può essere importante per le implicazioni terapeutiche.

Bibliografia

- Gardella E, Marini C, Trivisano M, Fitzgerald MP, Alber M, Howell KB, et al. The phenotype of SCN8A developmental and epileptic encephalopathy. Neurology 2018;91(12):e1112-24.*
- Møller RS, Johannesen KM. Precision Medicine: SCN8A Encephalopathy Treated with Sodium Channel Blockers. Neurotherapeutics 2016;13(1):190-*



Proposta di un aggiornato Human Phenotype Ontology (HPO) delle crisi epilettiche in base alla classificazione ILAE2017

G. Balagura¹, H. Kearney², D. Lewis-Smith³, J. Gan⁴, P.D. Galer⁴, S. Ganesan⁴, P. Panov⁵, P. Striano¹, F. Zara¹, R. Krause⁶, P. Robinson⁷, I. Helbig⁴

¹Dipartimento di Neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili (DINOEMI), Lab. Neurogenetica e Neuroscienze, Istituto "G. Gaslini", Università degli Studi di Genova

²FutureNeuro Research Centre, Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

³Epilepsy Genetics Research Group, Institute of Neuroscience, Newcastle University, United Kingdom

⁴Division of Neurology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, USA

⁵Department of Knowledge Technologies, Jožef Stefan Institute, Ljubljana, Slovenia

⁶Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, Université du Luxembourg, Luxembourg

⁷Jackson Laboratory for Genomic Medicine and the Institute for Systems Genomics, University of Connecticut, USA

Human Phenotype Ontology (HPO) è un vocabolario fenotipico il cui scopo è la standardizzazione dei fenotipi umani, al fine di contribuire alla diagnosi, all'interpretazione dei dati genetici e traslazionali. I fenotipi epilettici sono già codificati in HPO (HP:0001250)², tuttavia senza includere aspetti enfatizzati dalla classificazione ILAE2017³.

La revisione dell'attuale "seizures ontology" sulle linee guida ILAE2017 è operata da un gruppo multicentrico in collaborazione con l'*Epilepsione Task Force* della Commissione Genetica ILAE. La classificazione è ricostruita attraverso un portale (Web Protégé) e conference-calls bisettimanali.

Proponiamo un'ontologia delle crisi secondo le linee guida ILAE2017, ma connessa all'attuale struttura HPO. Questa ontologia permette di includere informazioni cliniche a vari livelli di specificità, conservando sia l'esordio che lo stato di coscienza e la natura motoria/non-motoria di ciascun tipo di crisi, utilizzando una gerarchia multipla per ogni termine. Questo permette un deep-phenotyping della crisi epilettica a vari livelli di dettaglio, senza perdere informazione computazionale. Inoltre, abbiamo integrato in HPO altri frequenti tipi di crisi non inclusi in ILAE2017, che richiedono un'ontologia separata per la peculiarità dell'età (neonatal seizures), del significato clinico (status epilepticus) o del background genetico (febrile seizures/-plus).

La crescente quantità di dati genetici e funzionali richiede una solida base comune per l'interpretazione fenotipica. Una versatile "seizures ontology" contribuisce alla comprensione delle associazioni tra dati genetici e fenotipici, aprendo nuovi approcci alla medicina di precisione. Testeremo l'ontologia HPO aggiornata per definire se riflette in modo più affidabile dell'attuale HPO le informazioni fenotipiche di grandi coorti.

Bibliografia

1. Robinson P.N., Köhler S., Bauer S., Seelow D., Horn D., Mundlos S. *The Human Phenotype Ontology: a tool for annotating and analyzing human hereditary disease*. *Am. J. Hum. Genet.* 2008; 83:610–615.
2. <https://hpo.jax.org/app/browse/term/HP:0001250>
3. Riferimenti Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E. and Zuberi, S. M. (2017), *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. *Epilepsia*, 58: 522-530. doi:10.1111/epi.13670



Fenotipo Epilettico in pazienti con varianti rare *de novo* del gene *DYNC1H1*

A. Coppola¹, M. Bak², D. Barca³, T. Bardakjian⁴, L. Bilo¹, L. Canafoglia⁵, J. Cohen⁶, F. Fung⁷, K. Helbig⁷, M. Huq⁸, C. Iliescu³, P. Gonzalez-Alegre⁴, KMH Johannesen⁹, T. Hammer⁹, C. Hudson¹⁰, AE. Lehesioki¹¹, J. Lemke¹², R. Moeller⁹, X. Ortiz-Gonzalez⁷, J. Pappas¹³, Z. Powis¹⁴, R. Rabin¹³, G. Roende², H.J. Schelhaas¹⁵, E. Schuler¹², S. Syrbe¹², MS Vari¹⁶, MH Willemsen¹⁷, F. Zara¹⁶, P. Striano¹⁶

¹Dipartimento di Neuroscienze, Sc Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università degli studi Federico II di Napoli, ²Rigshospitalet Copenhagen, ³Clinical Psychiatric Hospital, Bucharest, Romania, ⁴Penn Medicine, Philadelphia, USA, ⁵Istituto Besta, Milano, ⁶The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, USA, ⁷Children's Hospital of Philadelphia, USA, ⁸Department of Pediatrics and Neurology, Wayne State University, Detroit, Michigan, ⁹Danish Epilepsy Centre, Dianalund, Denmark, ¹⁰Shodair, Children's Hospital Montana, USA, ¹¹Neuroscience Center and Research Programs Unit, Molecular Neurology, University of Helsinki, Helsinki, Finland, ¹²Institute of Human Genetics, University of Leipzig, Germany, ¹³NYMC, New York, USA, ¹⁴Ambry genetics, US, ¹⁵Stitching Epilepsie Instellingen Nederland, The Nederland, ¹⁶DINOEMI, Istituto Gaslini, Genova, ¹⁷Department of Human Genetics, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

Il gene *DYNC1H1* codifica per una subunità del complesso dineina-citoplasmatico, che modula il traffico vescicolare dei microtubuli. Le mutazioni dominanti sono responsabili di malattie neurologiche come l'atrofia muscolare spinale con prevalenza agli arti inferiori (SMA-LED), disabilità intellettive, malformazioni dello sviluppo corticale, malattia di Choarcot-Marie-Tooth (CMT). L'epilessia è stata descritta in casi sporadici. Obiettivo di questo studio è descrivere le caratteristiche epilettologiche di pazienti con varianti rare *de novo* del gene *DYNC1H1*, raccolti mediante uno studio internazionale.

Sono stati raccolti i dati genetici, la storia clinica, le caratteristiche neurologiche, epilettologiche, farmacologiche, EEG e la RM encefalo.

14 pazienti (8M,6F); età media 19,7 anni (1-37); 13 con variante missenso (11 *de novo*, una ereditata ed una sconosciuta), uno con mutazione stop codon *de novo*. Età media all'esordio: 5.9 anni (5mesi-18anni). Sei pazienti hanno presentato spasmi infantili (IS); quattro avevano ipsaritmia. Sette avevano una epilessia severa con crisi polimorfe ed anomalie EEG multifocali (tre avevano una diagnosi compatibile con sindrome di Lennox-Gastaut-LGS). Un paziente aveva una epilessia mioclonica generalizzata farmacoresistente senza disabilità intellettive. Tre pazienti erano seizures free all'ultimo follow-up. Otto pazienti presentavano una atrofia cerebrale; sei avevano malformazioni cerebrali (quattro lissencefalia, uno eterotopia, uno displasia corticale). Nessuno presentava segni di SMA-LED né di CMT.

Le varianti rare *de novo* del gene *DYNC1H1* possono manifestarsi con epilessie gravi come IS e LGS. Meno della metà di questi pazienti avevano una malformazione corticale associata; nessuno ha mostrato malattia del motoneurone o neuropatia periferica. Una coorte più ampia permetterà ulteriori correlazioni genotipo-fenotipo.

Bibliografia

1. Zhongdong Lin et al. Whole-exome sequencing identifies a novel *de novo* mutation in *DYNC1H1* in epileptic encephalopathies. *Scientific Reports*, 2017.
2. Peters Kristien et al. Novel mutations in the *DYNC1H1* tail domain refine the genetic and clinical spectrum of dyneinopathies. *Human Mutations* 2015
3. Harms HB et al. Mutations in the tail domain of *DYNC1H1* cause dominant spinal muscular atrophy. *Neurology* 2012
4. Di Donato N et al. Analysis of 17 genes detects mutations in 81% of 811 patients with lissencephaly. *Genetics in medicine* 2017



Variabilità fenotipica in pazienti con mutazioni del gene RARS2

L. Licchetta^{1,2}, L. Di Vito¹, E. Ricci³, V. Di Pisa³, R. Minardi¹, F. Palombo², V. Carelli^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}, D.M. Cordelli³

¹IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

²DIBINEM Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Alma Mater Studiorum, Bologna

³AOU Policlinico S. Orsola-Malpighi - DIMEC Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Alma Mater Studiorum, Bologna

Il gene RARS2 è associato a ipoplasia pontocerebellare tipo 6 (PCH6), una rara malattia mitocondriale autosomica recessiva tipicamente caratterizzata da ipoplasia vermiana ed encefalopatia epilettica severa¹. Descriviamo le caratteristiche elettro-cliniche di 4 pazienti adulti (M:F/2:2, età media:29,5±1,29 anni), 2 fratelli e 2 casi sporadici, con mutazioni in eterozigosi composta di RARS2.

L'età media di esordio crisi era di 12,08±16,19 mesi (range:40 giorni-3 anni). All'esordio, 2 pazienti presentavano spasmi in flessione, gli altri 2 crisi miocloniche/toniche e crisi convulsive; in un caso veniva documentata transitoria risposta al trattamento con B6. Successivamente si associavano crisi atoniche (in 2 pazienti), crisi focali motorie/emicloniche con possibile generalizzazione secondaria (2), mioclonie palpebrali (1). Due pazienti (non relati) con età d'esordio più precoce, evidenziavano un fenotipo severo con microcefalia, tetraparesi spastica, assenza di linguaggio e cecità corticale. L'EEG mostrava un rallentamento diffuso dell'attività di fondo e frequenti anomalie epilettiformi multifocali. La RMN encefalo evidenziava atrofia pontocerebellare. Gli altri 2 pazienti (anch'essi non relati), presentavano un fenotipo più lieve con disabilità intellettiva moderata e segni cerebellari associati a mioclono d'azione. L'EEG mostrava anomalie epilettiformi sincrone e asincrone sulle derivazioni centro-temporo-paritali e una risposta fotoparossistica alla SLI. La RMN era nella norma in entrambi.

Mutazioni di RARS2 causano encefalopatia mitocondriale con variabile severità inter e intrafamiliarità: dal fenotipo PCH6 classico, a un quadro clinico più mild caratterizzato da epilessia mioclonica e mioclono d'azione in assenza di ipoplasia cerebellare. Questi dati suggeriscono l'utilità dell'analisi molecolare del gene RARS2 in pazienti con epilessia mioclonica ad esordio precoce e fenotipo atipico.

Bibliografia

1. Edvardson S, Shaag A, Kolesnikova O, Gomori JM, Tarassov I, Einbinder T, Saada A, Elpeleg O. Deleterious mutation in the mitochondrial arginyl-transfer RNA synthetase gene is associated with pontocerebellar hypoplasia. *Am J Hum Genet* 2007 Oct;81(4):857-62.



Profilo di risposta al trattamento antiepilettico in una coorte di pazienti con mutazioni di COL4A1/COL4A2

S. Zagaglia^{1,2}, S. Balestrini^{1,2}, S. Sisodiya^{1,2},

¹ *Department of Clinical and Experimental Epilepsy, Queen Square Institute of Neurology, UCL, London, UK*

² *Chalfont Centre for Epilepsy, Chalfont St. Peter, Buckinghamshire, UK*

Abbiamo recentemente caratterizzato i fenotipi epilettici associati a mutazioni di COL4A1/COL4A2¹. L'obiettivo di questo studio era analizzare il profilo di risposta al trattamento antiepilettico in tali fenotipi.

Abbiamo analizzato retrospettivamente l'anamnesi farmacologica in una coorte di 44 pazienti con mutazioni di COL4A1/COL4A2 precedentemente descritta¹.

L'età media al momento della raccolta dati era di 9.7 anni (D.S. ± 13.4) e all'esordio delle crisi 15.4 (D.S. ± 26.4) mesi. Sono stati provati in totale 21 farmaci antiepilettici. Ogni paziente ha provato in media 4 (D.S. ± 3.3) farmaci e, al momento della raccolta dati, ne assumeva in media 2.3 (D.S. ± 1.1). I più usati sono stati il valproato e il levetiracetam. Il valproato è stato usato in 27 pazienti e, al momento della raccolta dati, 16 (59.2%) lo assumevano ancora, tre in monoterapia. Nessuno ha manifestato complicanze emorragiche. 23 pazienti hanno usato il levetiracetam, nove (39.2%) dei quali al momento della raccolta dati. Il topiramato è stato usato in 15 pazienti e continuato in 11, in un caso con miglioramento del profilo cognitivo. La dieta chetogena è stata tentata in 6 pazienti, 4 dei quali l'hanno interrotta per assenza di efficacia. Benchè nessun farmaco sia emerso per efficacia, non sono stati riportati eventi avversi significativi, ad esempio l'uso del valproato non ha determinato complicanze emorragiche. Tuttavia, la conoscenza dei meccanismi patogenetici in soggetti con mutazioni COL4A1/COL4A2, permette di orientare la gestione clinica e terapeutica.

Bibliografia

- Zagaglia S, Selch C, Nisevic JR, Mei D, Michalak Z, et al.. Neurologic phenotypes associated with COL4A1/2 mutations: Expanding the spectrum of disease. Neurology. 2018 Nov 27;91(22): e2078-e2088*

Comunicazioni Libere
*ASPETTI DIAGNOSTICI E
TERAPEUTICI DELL'EPILESSIA*
14:00 – 15:30



Update sulla Malrotazione Ippocampale in pazienti con Epilessia del Lobo Temporale

I. Sammarra¹, A. Giugno¹, F. Fortunato¹, A. Pascarella¹, A. Quattrone¹, A. Gambardella¹⁻², A. Labate¹⁻²

¹ *Cattedra ed U.O. di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia Catanzaro*

² *Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare Cnr, Segrate (MI) – U.O.S. Germaneto - Catanzaro*

Valutare la prevalenza della Malrotazione Ippocampale (HIMAL) in soggetti sani ed in pazienti con Epilessia del Lobo Temporale Mesiale (MTLE)¹.

203 pazienti con MTLE e 122 soggetti sani, similmente distribuiti per età e sesso, sono stati sottoposti ad un protocollo di RM 3 Tesla (3D-T1-weighted, TE/TR=3.7/9.2 ms, flip-angle=12°, voxel-size=1x1x1 mm³). Le immagini acquisite sono state valutate in cieco da due esaminatori, stabilendo la presenza di HIMAL quando presenti almeno 3 su 8 dei seguenti criteri²: (1) ippocampo posizionato medialmente al corno temporale; (2) forma dell'ippocampo rotonda/globulare, orientata verticalmente; (3) fessura corioidea vuota; (4) fimbria dislocata sul bordo dorsolaterale del corno di Ammone; solco collaterale (5) profondo e verticalizzato o (6) sporgente nella fessura corioidea; (7) ridotto giro paraippocampale nella porzione adiacente alla fessura ippocampale; (8) subiculum ispessito.

Con un inter-rater agreement del 98%, l'HIMAL è stata riscontrata in 11 sani (11/122; 9%) ed in 41 MTLE (41/203; 20.1%). Nei soggetti sani, 8 presentavano HIMAL sinistra (8/122; 6.6%) e 3 HIMAL destra (3/122; 2.5%). Nei pazienti con MTLE, la HIMAL era localizzata a sinistra in 29 casi (29/203; 14.3%), a destra in 5 casi (5/203; 2.5%) e bilaterale in 7 casi (7/203; 3.5%). In 26 MTLE, il lato dell'HIMAL non coincideva con quello del focus epilettogeno. La prevalenza di HIMAL è risultata essere 2.3 volte maggiore nei pazienti con MTLE rispetto ai soggetti sani, suggerendo come l'HIMAL nella MTLE possa conferire una maggiore suscettibilità all'epilettogenesi.

Bibliografia

- 1. Yeghiazaryan NS. Temporal lobe epilepsy and hippocampal malrotation: Is there a causal association? Epilepsy & Behavior, 2010; 18:502-504.*
- 2. Bernasconi N, Kinay D, Andermann F, Antel S, Bernasconi A. Analysis of shape and positioning of the hippocampal formation: an MRI study in patients with partial epilepsy and healthy controls. Brain, 2005; 128:2442-2452.*



Modelli standard e avanzati di diffusione MR nell'epilessia del lobo temporale

F. Palesi¹, F. Padelli², I. Giachetti², D. Aquino², P. Summers¹, G. Didato², E. Maccagnano², G. Germani¹, C.A.M. Gandini Wheeler-Kingshott^{3,4,5}, V. Mariani⁶, L. Tassi⁶, P. Vitali¹

¹ *Neuroradiology Unit, Brain MRI 3T Research Center, IRCCS Mondino Foundation, Pavia*

² *Neuroradiology, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan*

³ *Queen Square MS Centre, Department of Neuroinflammation, UCL Queen Square Institute of Neurology, Faculty of Brain Sciences, University College London, London, United Kingdom*

⁴ *Department of Brain and Behavioural Sciences, University of Pavia, Pavia*

⁵ *Brain MRI 3T Research Center, IRCCS Mondino Foundation, Pavia*

⁶ *"C.Munari" Epilepsy Surgery Centre, ASST Ospedale Metropolitan Niguarda, Milan*

Numerosi studi hanno dimostrato che i networks strutturali alterate nell'epilessia temporale (TLE) coinvolgono sostanza grigia e bianca¹, sia in strutture temporali che extra-temporali. In questo studio preliminare sono state confrontate differenti tecniche di diffusione RM² nella valutazione delle alterazioni microstrutturali della sostanza bianca.

Nel progetto 3TLE*, 32 pazienti TLE (18 sin: 32.8±10.1anni, 10maschi, 14 dx: 39.5±10.7anni, 6maschi) e 30 controlli (CTR) (32.5±8.5anni, 15maschi) hanno effettuato RM3T con diffusione multi-shell. La lobectomia temporale ha rivelato sclerosi ippocampale (HS) in 7 pazienti.

Nei principali tratti assionali temporali e limbici sono state calcolate numerose metriche standard (DTI) e avanzate di diffusione, per valutare entropia, densità, e diffusività assonale. Ognuna di queste metriche è stata confrontata tra TLE(dx/sin) e CTR con un ANOVA, e ripetuta tra HS e CTR.

Le metriche DTI e quelle avanzate hanno rivelato simili alterazioni microstrutturali temporali, con maggiore specificità delle metriche avanzate nel paraippocampo e nel fascicolo uncinato. Le alterazioni extra-temporali sono state rivelate in modo simile dalle metriche DTI e avanzate.

Nei pazienti con HS, le metriche DTI hanno evidenziato alterazioni limbiche, mentre quelle avanzate hanno rivelato anche alterazioni temporali extra-limbiche.

Metriche standard e avanzate hanno identificato alterazioni nelle medesime regioni, ma non tutte le metriche si sono rivelate informative della patologia. Nel gruppo più omogeneo di pazienti con HS, le metriche avanzate hanno rivelato anche alterazioni temporali extra-limbiche, suggerendo che tali tecniche potrebbero essere maggiormente specifiche rispetto alla patologia.

Bibliografia

- 1. *Italian Ministry of Health (NET-2013-02355313)*
- 2. Liu Z et al. J Neuroimaging (2015) 25:460-464.*
- 3. Alexander D et al. NMR Biomed (2017) July:1-26*



Eterotopia Nodulare Periventricolare: aspetti elettro-clinici e neuroimaging funzionale

A. Morano¹, M. Fanella¹, E. Tinelli¹, M. Carni², J. Fattouch¹, M. Albinì¹, L.M. Basili¹, F. Avorio¹, E. Cerulli Irelli¹, G. Fisco¹, F. Barone¹, M. Manfredi¹, A.T. Giallonardo¹, C. Colonnese^{1,3}, C. Di Bonaventura¹

¹ Dipartimento di Neuroscienze Umane, Università "Sapienza", Roma

² Dipartimento di Fisica Sanitaria, Università "Sapienza", Roma

³ IRCCS "Neuromed", Pozzilli (IS)

L'eterotopia nodulare periventricolare (PNH) è una malformazione dello sviluppo corticale da alterata migrazione neuronale¹, eterogenea per fenotipo clinico-radiologico ed eziologia. L'epilessia, di severità variabile, rappresenta la manifestazione più comune. Gli obiettivi principali del lavoro sono stati l'identificazione di fattori predittivi dell'outcome clinico e la valutazione dell'efficienza globale di network.

Sono stati arruolati soggetti adulti con evidenza radiologica di PNH. In tutti sono state effettuate: 1. revisione clinico-anamnestica e valutazione cognitiva; 2. video-EEG; 3. RM strutturale (3T) e resting state-functional MRI (RS-fMRI) per lo studio della connettività funzionale (FC) mediante *Independent Component Analysis*; 4. pannello di geni comunemente associati a PNH².

Sono stati inclusi 20 soggetti (13 F, età media 41.1 anni), di cui 8 con dismorfismi e 4 con ritardo, tra loro significativamente correlati ($p=0.003$). Diciassette presentavano epilessia (età media all'esordio 19.4 anni), con crisi non controllate in 8/17. La PNH era associata a malformazioni cerebrali maggiori (PNH *plus*) in 9/20 casi; era unilaterale in 12/20 e posteriore in 12/20. La PNH *plus* correlava con la presenza di dismorfismi/ritardo, mentre la farmaco-resistenza era associata a PNH posteriore. Lo studio RS-fMRI ha dimostrato un'alterazione diffusa della FC, specie in Default Mode Network e Control Executive Network. In 2/20 casi (sporadici) è stata rilevata mutazione del gene FLNA.

La PNH è una condizione eterogenea per genotipo e fenotipo clinico-radiologico. La localizzazione appare il principale determinante dell'outcome dell'epilessia, mentre l'associazione con altre malformazioni influenza il profilo cognitivo. Lo studio RS-fMRI supporta l'ipotesi di un'alterazione whole-brain della connettività³.

Bibliografia

1. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012;135(Pt 5):1348-69
2. Parrini E, Ramazzotti A, Dobyns WB, et al. Periventricular heterotopia: phenotypic heterogeneity and correlation with Filamin A mutations. *Brain* 2006;129(Pt 7):1892-906
3. Hong SJ, Bernhardt BC, Gill RS, et al. The spectrum of structural and functional network alterations in malformations of cortical development. *Brain*. 2017;140(8):2133-214



Studio di Voxel-Based Morphometry e di connettività funzionale con RM funzionale 3T in “resting-state” in pazienti con epilessia mioclonica giovanile

F.S. Giorgi¹, P. Cecchi², I. Pesaresi², M. Guida¹, S. Fabbri², L. Caciagli^{3,4}, C. Pizzanelli¹, C. Milano¹, P. Surdi⁵, U. Bonuccelli², M. Cosottini²

¹ U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana e Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale dell'Università di Pisa

² U.O. Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria Pisana, e Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia dell'Università di Pisa

³ Department of Bioengineering, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

⁴ Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, London, UK

⁵ Scuola Superiore di Studi Universitari e di Perfezionamento “S. Anna”, Pisa

L'Epilessia Mioclonica Giovanile (JME) è classificata tra le epilessia generalizzate idiopatiche, ma esistono numerose evidenze di possibili alterazioni strutturali focali. Abbiamo effettuato un'analisi di connettività funzionale in una popolazione di pazienti con JME.

Sono stati studiati 17 pazienti con JME (3m/14f, età media 29,9, range 21-49) e 13 soggetti sani di età e sesso sovrapponibili. I soggetti hanno eseguito un protocollo di acquisizione RM con scanner 3T che includeva sequenze morfologiche volumetriche e una sequenza eco-planare-fMRI in condizioni di riposo (“resting-state”). La valutazione dell'atrofia cerebrale è stata misurata mediante un'analisi Voxel-based morphometry mentre per l'analisi della connettività funzionale è stato seguito un approccio “seed-based”. I pazienti sono stati sottoposti a una batteria di test neuropsicologici; questi ultimi e alcuni dati clinici (pregresse crisi generalizzate tonico-cloniche-GTCS-, durata di malattia, mono-/politerapia) sono stati utilizzati come covariate in analisi di connettività intra-gruppo.

Nel gruppo JME abbiamo rilevato una ipotrofia a livello del talamo mediale anteriore bilateralmente rispetto ai controlli. Vi è una ridotta connettività funzionale di tale regione con la corteccia prefrontale anteriore dx e con un'area di confine tra cingolo medio e posteriore dx. Nei pazienti con politerapia e in quelli con anamnesi positiva per GTCS vi è inoltre una maggiore connettività con varie aree corticali frontali bilateralmente. Vi sono anche correlazioni tra connettività talamo-corticale e risultati dei test neuropsicologici.

Nella nostra popolazione di pazienti con JME vi sono alterazioni strutturali e di connettività funzionale con il talamo anteriore in *resting state*, con potenziali risvolti fisiopatologici/neuropsicologici.



Disfunzione del network talamo-corticale nella epilessia del lobo temporale

G. Assenza¹, J. Lanzone¹, A. Insola², L. Ricci¹, M. Tombini¹, V. Di Lazzaro¹

¹ *Unità di Neurologia, Neurofisiologia e Neurobiologia, Dipartimento di Medicina, Università Campus Bio-Medico di Roma*

² *Unità di Neurofisiologia, Ospedale CTO, Roma*

Le registrazioni intracraniche e le neuroimmagini hanno dimostrato che la disfunzione cerebrale che sottende una epilessia focale va ben oltre il focolaio epilettico, ponendo le basi per una visione della epilessia come un disturbo di network. Il coinvolgimento delle proiezioni talamo-corticali nella epilessia del lobo temporale (TLE) ne è un chiaro esempio. Il nostro obiettivo è dimostrare una disfunzione interictale della rete talamo-corticale in pazienti con TLE attraverso lo studio delle oscillazioni ad alta frequenza (HFO) dei potenziali evocati somatosensoriali.

Dodici soggetti sani (8 femmine, 4 uomini, $55,5 \pm 22,2$ anni) e 12 pazienti TLE (8 femmine, 4 uomini; $48,1 \pm 16,3$ anni) senza farmaci antiepilettici sono stati sottoposti a stimolazione bilaterale del nervo mediano, con registrazioni da scalpo. Le tracce Cp3'-Fz e Cp4'-Fz sono state filtrate a 400-800 Hz e hanno consentito la valutazione HFO.

La durata totale delle HFO dell'emisfero affetto dal focolaio epilettico era significativamente più lunga se comparata a quella dell'emisfero non affetto e degli emisferi dei soggetti sani. Non sono state rilevate differenze inter-emisferiche significative in aree, potenze, latenze delle onde delle HFO.

I nostri risultati dimostrano che la TLE induce precoci alterazioni funzionali interictali della trasmissione talamo-corticale e elaborazione intra-corticale degli stimoli afferenti alla corteccia somatosensoriale. Inoltre, i nostri risultati sostengono fortemente la visione dell'epilessia focale come un disturbo di network e offrono un possibile bio-marcatore neurofisiologico di epilessia del lobo temporale che possa supportare la diagnosi e monitorare terapie farmacologiche, chirurgiche e neuromodulatorie.



Uso di un'architettura Deep Neural Network per l'analisi EEG avanzata in pazienti con crisi psicogene non epilettiche

S. Gasparini^{1,2}, G. Varone², E. Ferlazzo^{1,2}, M. Ascoli^{1,2}, G. Tripodi¹, C. Paleologo¹, B. Calabrese², C. Zucco², M. Cannataro², U. Aguglia^{1,2}

¹ *Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria*

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

Discriminare soggetti con crisi psicogene non epilettiche (PNES) da controlli sani sulla base dell'EEG standard è raramente possibile. Inoltre, la variabilità inter ed intra soggetto non consente di individuare un biomarcatore universale. Abbiamo recentemente descritto un approccio deep learning (1) di supporto alla diagnosi clinica. L'obiettivo di questo lavoro è di sviluppare un sistema alternativo di classificazione per discriminare EEG di pazienti con PNES dai controlli sani.

Abbiamo analizzato tracciati EEG di 10 pazienti con PNES (diagnosi confermata da registrazione video-EEG di un episodio) e 10 controlli sani, già utilizzati per un precedente studio (1). Nessun soggetto assumeva farmaci. Gli EEG sono stati acquisiti mediante Sistema internazionale 10/20 con montaggio referenziale a G2, frequenza di campionamento 512 kHz e successiva esportazione in formato ASCII e sottocampionamento a 256 Hz. L'analisi si basava su due stadi: Power Spectral Density per quantificare il contenuto in potenza nei principali ritmi EEG e Deep Neural Network (DNN) per la classificazione binaria.

Il modello implementato consentiva la discriminazione rapida degli EEG PNES dai controlli sani con ottimi livelli di sensibilità(90%), specificità(87%) e accuratezza(92%).

La classificazione automatica con deep learning è applicabile alla diagnosi differenziale tra PNES e controlli sani. L'utilizzo di una rete neurale "fully connected" e multistrato consente, rispetto al modello precedente, una migliore capacità di inferire specifici pattern da ogni soggetto. L'algoritmo DNN non riduce le features già esigue, ma ogni neurone in ogni strato trasforma le informazioni in ingresso per generare un modello dinamico di classificazione.

Bibliografia

1. *Gasparini S, Campolo M, Ieracitano C, Mammone N, Ferlazzo E, Sueri C, Tripodi GG, Aguglia U, Morabito FC. Information Theoretic-Based Interpretation of a Deep Neural Network Approach in Diagnosing Psychogenic Non-Epileptic Seizures. Entropy 2018;20:43.*

Poster

*DALLA DIAGNOSI EZIOLOGICA
ALLA SCELTA DEL
TRATTAMENTO*



La neurosifilide nell'era dell'antibiotico-resistenza: un caso clinico

A. Castelli, M. Pierantozzi, L. Boffa, M.R. Bagnato, C. Bonomi, M. Conti, N.B. Mercuri, A. Pisani, F. Placidi, F. Izzì

Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma

Nel gennaio 2019 una donna di 45 anni, con recente ictus cerebri (ottobre 2018), giungeva alla nostra osservazione per crisi generalizzata tonico-clonica in veglia. Dall'estate 2018 la paziente aveva cominciato a presentare difficoltà nel reperimento dei vocaboli e deficit della memoria di fissazione, tali da compromettere la normale attività socio-lavorativa. Veniva eseguito EEG, documentante abbondanti anomalie lento-parossistiche sulle regioni fronto-centro-temporali bilaterali. Veniva impostata terapia con carbamazepina 400mg x 2, Ceftriaxone 2g, per rialzo aspecifico degli indici di flogosi, e Tiamina 200mg, per riscontro di ipovitaminosi B. All'esame obiettivo si apprezzava rallentamento ideo-motorio globale, afasia, pupille midriatiche fisse, atassia, iperelicitabilità dei riflessi. La RMN encefalo documentava leucoaraiosi periventricolare e l'esito ischemico nucleocapsulare destro. Nel corso del ricovero si assisteva a progressivo miglioramento clinico, sia sul versante motorio che cognitivo (incremento del punteggio del MMSE da 23 a 25), e strumentale, con riduzione delle componenti lente e parossistiche e maggiore stabilità del ritmo di fondo all'EEG. Dagli accertamenti strumentali eseguiti emergeva positività dei test sierologici per la ricerca del *Treponema Pallidum* e veniva quindi posta diagnosi di sifilide neurale.

Sebbene le demenze associate alle infezioni siano oggi rare, occorre considerarle nella diagnosi differenziale laddove vi siano altri elementi suggestivi (giovane età, epilessia, stroke). La sifilide produce danno sia a livello meningo vascolare, causando endoarterite focale dei medi vasi, con lesioni ischemiche e successivo sviluppo di epilessia secondaria, sia a livello parenchimale, con atrofia e proliferazione gliale. La prognosi è associata alla tempestività dell'intervento farmacologico e al carico di danno cerebrale accumulato.

Bibliografia

- 1. Neurosyphilis, Joseph R. Berger and Dawson Dean, Handbook of Clinical Neurology, Vol. 121, 2014*
- 2. Neurosyphilis: an important cause of recurrent strokes, M. Ghaznain et al, European Medical Journal, August 2017*



Da stroke-mimic a sindrome di HaNDL: un caso clinico di difficile gestione in pronto soccorso

A. Di Liberto¹, G. Chianale¹, L. Mirandola¹, A. Gai Via¹, P. Richiardi¹, E. Duc¹, A. Boghi², A. Prochet², D. Piazza¹, E. Gentile¹, M.E. Perna², G.P. Vaudano², R. Cavallo¹

¹ S.C. Neurologia 2, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

² S.C. Neuroradiologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Gli episodi confusionali acuti associati a deficit neurologici focali sono spesso una sfida diagnostica per il neurologo in urgenza che deve considerare, tra le diagnosi differenziali, stroke, eventi infettivi, infiammatori-autoimmuni o uno stato epilettico non convulsivo.

Soggetto di 29 anni giunto alla nostra attenzione per comparsa acuta di agitazione e confusione, associati ad eloquio ripetitivo, deficit campimetrico e parestesie con impaccio motorio all'arto superiore destro. Dopo TC encefalo, angio-TC e TC perfusionale, nel sospetto di evento vascolare acuto, è stata eseguita trombolisi sistemica, senza modifiche del quadro clinico. La RM encefalo con mdc è risultata priva di alterazioni. L'elettroencefalogramma (EEG) ha evidenziato marcate anomalie emisferiche sinistre per cui è stata sospettata un'etiologia infettivo-infiammatoria. Eseguita quindi rachicentesi con evidenza di modesta pleiocitosi linfocitaria, negativi lo screening infettivo ed autoimmune. Riscontro di positività per cannabinoidi all'esame tossicologico urinario. Il paziente è stato trattato con benzodiazepine e.v. e terapia antivirale ed antibiotica empiriche.

Si presentano i dati di correlazione tra le alterazioni delle mappe perfusionali e l'EEG; si discute sulla terapia effettuata e sull'evoluzione clinica caratterizzata da completa restitutio ad integrum. La presenza di cefalea ha portato a considerare l'ipotesi di sindrome HaNDL (Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis).

In presenza di stato confusionale acuto e deficit neurologici focali con alterazioni EEG e perfusionali, vanno considerate diverse eziologie, senza trascurare lo stato epilettico non convulsivo ed entità più rare, quali la sindrome di HaNDL entità sotto diagnosticata che si associa a buona prognosi.

Bibliografia

1. Martínez-Velasco E, Mulero P, Barón J, Amer M, Guerrero AL. Confusional state in HaNDL syndrome: an uncommon clinical manifestation. *Neurol Sci.* 2016 Mar;37(3):483-5.
2. Shorvon S, Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and the postictal state. *Epilepsy Behav.* 2010 Oct;19(2):172-5.
3. Ferrante E, Prone V. Possible clinical marker of first attack of HaNDL syndrome (stroke-like mimics) in emergency room: a case report. *Neurol Sci.* 2018 Nov;39(11):2003-2005.



Crisi Distoniche Facio-Brachiali: un Caso di Encefalite da Anticorpi Anti-LGI1

M. Lazzari, G. Strigaro, C. Varrasi, R. Cantello

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

L'encefalite da anticorpi anti leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGI1) è una rara forma di encefalite autoimmune associata alla sintesi di autoanticorpi diretti contro la proteina ligando dei recettori ADAM22 e ADAM231. Si caratterizza per la presenza di confusione mentale, iponatriemia, crisi distoniche facio-brachiali². Il numero di casi descritti in letteratura rimane tutt'ora esiguo e la diagnosi non sempre agevole, stante la frequente negatività degli esami neuroradiologici ed elettrofisiologici.

Presentiamo il caso di un uomo di 70 anni, venuto alla nostra attenzione per insorgenza progressiva di confusione mentale e deficit mnemonici. Nessun precedente anamnestico di rilievo. TC encefalo ed EEG nella norma. Dopo tre giorni dalla prima visita, comparivano episodi stereotipati della durata di pochi secondi, caratterizzati da frequenti movimenti involontari di tipo distonico in sede facio-brachiale destra. Tali episodi non presentavano un chiaro correlato EEGrafico. Si avviava comunque terapia antiepilettica con carbamazepina. Agli ematochimici si rilevava modesta iponatriemia. Negativa la PET total-body. Si ricercavano su liquor e siero anticorpi anti-LGI1, risultati positivi. Si avviava quindi ciclo steroideo, con completa risoluzione clinica.

Il paziente, dimesso al domicilio in pieno benessere, è stato poi seguito ambulatorialmente. Ha effettuato ciclo di immunoglobuline endovena e ripetuto PET total-body a tre mesi, confermatasi negativa. Mantenutosi libero da crisi nei primi due mesi dalla dimissione, ha poi presentato una ricaduta, trattata e risolta con nuovo ciclo steroideo.

Nel caso descritto, il tempestivo avvio della terapia immunomodulante ha permesso una efficace risposta clinica. Nonostante la negatività degli esami strumentali, la semeiotica neurologica ha indirizzato verso un appropriato sospetto diagnostico.

Bibliografia

1. Lai M. et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.* 2010;9(8):776.
2. Sen A. et al. Pathognomonic seizures in limbic encephalitis associated with anti-LGI1 antibodies. *Lancet.* 2014;383(9933):2018.



L'epilessia nella Melanosi Neurocutanea: quali opzioni terapeutiche?

G. Pellino¹, J. Gencarelli¹, A. Russo², E. Fiumana³, R. Faggioli¹

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Ferrara

² IRCCS – Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedaliero Bellaria-Maggiore, Bologna

³ AOU Sant'Anna Ferrara, UOC di Pediatria

La melanosi neurocutanea (NCM) è una displasia neuro-ectodermica caratterizzata da aggregazioni di melanociti nel SNC associate a nevi congeniti grandi/giganti (CGN). I pazienti diventano sintomatici (~ 25%) in caso di ipertensione endocranica (idrocefalo in melanosi leptomeningea) o di crisi epilettiche focali (epilessia in melanocitosi intraparenchimale)¹.

M.C., noto per CGN, giunge a 3m per crisi pluriquotidiane caratterizzate da ipertono dell'arto superiore sinistro e blinking palpebrale sinistro. Concordanti l'EEG intercritico (attività theta-delta intermittente e polimorfa di media-elevata ampiezza sulle derivazioni temporali destre) e la RM (in T1 focali iperintensità (dx>sn) nelle regioni temporali mesiali). Per farmacoresistenza e progressivo deterioramento cognitivo, è stata effettuata a 3aa una valutazione neurochirurgica, con esclusione del trattamento per la bilateralità delle lesioni.

Sulla base del riscontro di mutazione somatica del gene NRAS Q61K intendiamo proporre un trattamento con Mek inibitori².

Da una revisione della letteratura^{3, 4} abbiamo selezionato 24 pazienti affetti da NCM complicata da epilessia focale (criteri di esclusione: articoli non in inglese, adulti, RM(1,5 T) non disponibile, melanosi leptomeningea e/o melanoma). L'età media all'esordio delle crisi è stata di 16 mesi[1 mese-10 aa]. Quasi tutti (22/24) presentavano una melanosi temporale-mesiale. Al termine del follow-up [1 aa-10 aa] 12 pazienti erano seizure-free in AED; dei 10 pazienti segnalati per farmacoresistenza, 4 sono stati sottoposti con successo alla neurochirurgia.

Conclusioni: L'epilessia focale nei pazienti affetti da NCM può richiedere un trattamento multistep (farmacologico e/o neurochirurgico); non va sottovalutata, specie nei casi farmacoresistenti e non candidabili alla neurochirurgia, la possibilità di una target therapy con Mek inibitori.

Bibliografia

1. M. P. Islam. Neurocutaneous melanosis. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 132 (3rd series) Neurocutaneous Syndromes, Editors 2015 Elsevier B.V
2. A. Mir et al. Giant Congenital Melanocytic Nevus Treated With Trametinib. PEDIATRICS Vol 143, n3, March 2019
3. DO de Andrade et al., An unusual case of neurocutaneous melanosis. Epileptic Disord. 2004 Sep;6(3):145-52.
4. Striano P et al., A 3-year-old boy with drug-resistant complex partial seizures. Brain Pathol. 2012 Sep;22(5):725-8.



Sindrome Othahara-like in paziente con encefalopatia epilettica KCNT1-relata: che ruolo per la chinidina?

M. Perulli, E. Musto, I. Turrini, M.L. Gambardella, M. Quintiliani, I. Contaldo, D.I. Battaglia

UOC di Neuropsichiatria Infantile, Policlinico A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'encefalopatia epilettica KCNT1 è stata descritta prevalentemente in associazione a MMPSI con esordio neonatale. Descriviamo un caso con fenotipo Othahara-like, discutendone le implicazioni terapeutiche.

Un bambino di due anni e mezzo con tertraparesi spastico-distonica e disabilità cognitiva severa presentava epilessia esordita a 3 mesi, con crisi toniche a frequenza pluriquotidiana (fino a 200/die), della durata di 7-8s, in cluster, in veglia e in sonno.

Il pattern EEG intercritico era caratterizzato da scariche di onde lente con frammiste punte maggiormente rappresentate sulle regioni posteriori e in emisfero destro, alternate ad attività delta di basso voltaggio; durante il sonno compariva un'attività simil burst-suppression. L'EEG critico era caratterizzato da ampie onde lente seguite da attività alpha-like di ampiezza variabile.

La risonanza magnetica mostrava una marcata atrofia cerebrale rapidamente progressiva con relativo risparmio del cervelletto e dei nuclei della base e un ritardo della mielinizzazione.

VGB, ACTH, NZP, TMP e Pb sono stati progressivamente inseriti in terapia con benefici solo temporanei. Un pannello per encefalopatie epilettiche ha evidenziato una mutazione de novo c.1421G>A-p.(Arg474His) di KTCN1.

La mutazione del nostro paziente è stata riportata in letteratura in 4 casi descritti come MMPSI o sindrome di West e con esordio delle crisi più precoce^{1,2}; in un caso di sindrome di West è stata provata la terapia con chinidina con risultati deludenti ma il paziente aveva ormai 13 anni³. Questo caso contribuisce alla definizione del fenotipo elettroclinico dell'encefalopatia associata a mutazioni di KTCN1 ed è paradigmatico delle criticità che si possono affrontare ricercando una terapia personalizzata.

Bibliografia

1. *Barcia, Giulia et al. 2012. "De Novo Gain-of-Function KCNT1 Channel Mutations Cause Malignant Migrating Partial Seizures of Infancy." Nature Genetics 44(11): 1255-59.*
2. *Ohba, Chihiro et al. 2015. "De Novo KCNT1 Mutations in Early-Onset Epileptic Encephalopathy." Epilepsia.*
3. *Abdelnour, Elie et al. 2018. "Does Age Affect Response to Quinidine in Patients with KCNT1 Mutations? Report of Three New Cases and Review of the Literature." Seizure 55: 1-3.*



Efficacia clinica del brivaracetam in un caso atipico di stato epilettico superrefrattario, da ripetuti errori molti insegnamenti

A. Rum¹, D. Del Priore²

¹ DEA I, Aurelia Hospital, Roma

² Neuroriabilitazione Intensiva UCGA, Ospedaliera San Giovanni Battista ACISMOM – Roma

Uomo di 41 aa a seguito di TC commotivo con lesioni contusivo-emorragiche (fronto- temporale sn, nucleo caudato ds, ESA) presentava dopo 22 gg di coma farmacologico movimenti involontari diffusi frammentari ad episodi di intensa agitazione motoria; durante la degenza veniva sottoposto a 4 EEG di cui 3 con sedazione e 1 senza e refertati tutti come “Quadro di sofferenza cerebrale diffusa”, trasferito in Riabilitazione dopo 12 h al riscontro di crisi epilettica generalizzata veniva inviato in altra HUB, veniva diagnosticato SE, trattato con DZP+LEV, dopo 24 h veniva sostituito con AVP dopo ulteriori 24 h sostituito con LCM e dopo ancora 24h veniva ripristinato LEV e trasferito in Rianimazione.

Per la persistenza di pattern EEG con attività epilettiforme generalizzata persistente veniva fatta diagnosi di SE Superrefrattario si decideva di inserire PB, sostituire LEV con LCM e dopo 36h al persistere del quadro con la riduzione del Propofol+Midazolam, si decideva di inserire Brivaracetam in corso di monitoraggio EEG, si registrava una completa normalizzazione del tracciato.

A seguito di recrudescenza di crisi generalizzate in corso di ipertensione e nel tentativo di mantenere ridotte dosi di Propofol, si decideva di inserire VPA con nuovo beneficio. Dopo 7gg si sospendeva Propofol con nuovo peggioramento dei movimenti involontari compromettenti la qualità diagnostica dell'EEG, pertanto si decideva di eseguire EEG con breve curarizzazione, si registrava la presenza di rari gruppi di potenziali di aspetto aguzzo in sede frontale per ds>sn.

Si discute sulla metodologia dell'inquadramento diagnostico che mostra ripetuti errori e la strategia terapeutica con sorprendente efficacia di BRV.

Bibliografia:

1. *Acute and long-term effects of brivaracetam and brivaracetam-diazepam combinations in an experimental model of status epilepticus* J. Niquet et al *Epilepsia* 2017 Jul; 58 (7):1199-1207.
2. *A Review of the pharmacology and clinical efficacy of Brivaracetam.* P.Klein *Clin Pharmacol* 2018;10: 1-22
3. *Pharmacotherapy for Status Epilepticus* E.Trinka et al *Drugs* 2015;75:1499-1521.



Un caso di NORSE (new onset refractory status epilepticus) criptogenico resistente all'immunoterapia e alla terapia chirurgica

L. Tinti¹, S. Beretta¹, J.C. Difrancesco¹, A. Patrino², G. Bogliun¹, S. Ferrari³, C. Ferrarese¹

¹ *Centro Epilessia, Clinica Neurologica, Ospedale San Gerardo ASST Monza, Università di Milano-Bicocca, Milano*

² *Terapia Intensiva Neurochirurgica, Ospedale San Gerardo ASST Monza, Università di Milano-Bicocca, Milano*

³ *Servizio di Neuropatologia, Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona*

Lo schema di terapia più appropriato da utilizzare nei casi di NORSE criptogenico¹ rimane non chiarito, nonostante una terapia immunomodulante² venga raccomandata.

Analisi retrospettiva dei dati clinici, neurofisiologici, bioumorali, neuropatologici e di neuroimmagini di un singolo caso di NORSE criptogenico.

Una donna di 43 anni, precedentemente sana, ha sviluppato uno stato epilettico generalizzato convulsivo super-refrattario pochi giorni dopo un episodio febbrile con disturbi gastrointestinali. Gli esami sierologici su siero e liquor cerebrospinale risultano negativi per cause infettive, paraneoplastiche e autoimmuni (anticorpi anti-onconeuronali, anti-NMDAR, anti-AMPA, anti-GABA_BR, anti-LGI1, anti-CASPR2, anti-DPPX, anti-GAD; non immunoreattività su sezioni di encefalo murino). La paziente è stata monitorata con EEG continuo e trattata con 4 farmaci antiepilettici, 4 farmaci anestetici, dieta ketogenica e ipotermia terapeutica, ottenendo solo un transitorio controllo delle crisi elettrografiche, con esordio in sede temporale sinistra, e delle crisi cliniche. È stata praticata immunoterapia con metilprednisolone, immunoglobuline e plasmaferesi, non ottenendo alcun beneficio aggiuntivo. Le tre RMN encefalo eseguite mostrano inizialmente lieve iperintensità insulare bilateralmente, mentre una RMN encefalo in trentanovesima giornata mostra iperintensità corticale occipito-parietale bilaterale, frontale peri-rolandica destra, insulare sinistra, del talamo bilateralmente e dell'ippocampo sinistro. Un intervento di amigdaloipectomia sinistra non ha portato beneficio sulle crisi. L'esame neuropatologico ha mostrato una perdita neuronale in assenza di infiltrati infiammatori. A sessanta giorni dall'esordio la paziente è deceduta per insufficienza multiorgano, senza mai ottenere un completo controllo delle crisi.

È necessario esplorare nuovi approcci terapeutici, oltre l'immunoterapia di prima linea, per i casi di NORSE.

Bibliografia

- 1. Gaspard N., Hirsch LJ et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. Epilepsia 2018;59(4):745-752*
- 2. Li J, Saldivar C, Maganti RK. Plasma exchange in cryptogenic new onset refractory status epilepticus. Seizure 2013; 22(1):70-3*

Poster

*DIAGNOSI E TRATTAMENTO
DELL'EPILESSIA*



Studio pilota osservazionale prospettico per valutare gli effetti cognitivi di eslicarbazepina acetato come terapia aggiuntiva in pazienti adulti con crisi focali con o senza generalizzazione secondaria -Dati preliminari

D. Audenino^{1,2}, K. Rikani², C. Novello¹, V. Pollero¹, C.I. Parodi², M. Del Sette¹

¹ *S.C Neurologia E.O Ospedali Galliera, Genova*

² *S.S.C Neurofisiopatologia, E.O Ospedali Galliera, Genova*

I pazienti affetti da epilessia sono significativamente a rischio di disfunzioni cognitive e comportamentali, che possono essere causate o peggiorate dalla terapia antiepilettica. Gli effetti di eslicarbazepina acetato (ESL) sulle funzioni cognitive in pazienti adulti affetti da epilessia non sono ancora stati studiati e rappresentano lo scopo di questo studio.

Sono stati inclusi consecutivamente dall'Ottobre 2018 tutti i pazienti con età superiore a 18 anni affetti da epilessia in cui è stata inserita in terapia in add-on, per motivi clinici, ESL iniziando con 400 mg/die e, dopo almeno due settimane, aumentandola sino a 800 mg/die, con eventuale aumento fino a 1200 mg/die. Esclusi dallo studio pazienti con disabilità intellettiva e pazienti con patologie neurologiche progressive. Alla visita basale, prima di iniziare ESL, e dopo 6 mesi dall'inizio di ESL sono state valutate in particolare frequenza delle crisi normalizzata su 28 giorni; EEG (con analisi spettrale) ed una valutazione delle funzioni cognitive.

Sono stati arruolati nello studio 15 pazienti , di cui 6 Maschi e 9 femmine (range età 33 - 58 anni). Hanno attualmente completato il follow-up di 6 mesi 11 pazienti. Una paziente è uscita dallo studio. In 7 pazienti la frequenza delle crisi si è ridotta di oltre il 50% e 4 sono diventati seizure-free. La valutazione delle funzioni cognitive non ha evidenziato variazioni in senso peggiorativo delle funzioni cognitive indagate.

ESL sembra non interferire con le funzioni cognitive esplorate.



Brivaracetam nella pratica clinica: profilo di tollerabilità e sicurezza “psichiatrica”

F. Avorio¹, E. Cerulli Irelli¹, L.M. Basili¹, M. Fanella¹, M. Albini¹, A. Morano¹, G. Fisco¹, F. Barone¹, S. Casciato², J. Fattouch^{1,2}, A. D'Aniello², A. Mascia², P.P. Quarato², AT. Giallonardo¹, G. Di Gennaro², C. Di Bonaventura¹

¹ Centro per la cura dell'Epilessia, Dipartimento di Neuroscienze Umane, “Sapienza”- Roma

² IRCCS “Neuromed”, Pozzilli (IS)

Alla luce dei noti effetti collaterali psico-comportamentali del levetiracetam, lo scopo del nostro studio è quello di valutare tollerabilità generale e impatto psichico del suo analogo Brivaracetam (BRV) nei pazienti con epilessia farmacoresistente.

In uno studio osservazionale prospettico sono stati arruolati 139 pazienti adulti con una diagnosi di epilessia farmacoresistente trattati con BRV in add-on. Sono stati valutati la tollerabilità generale e l'impatto sul profilo psico-comportamentale mediante somministrazione di una batteria di test ed in particolare: AEP, GCI, I-EPI per la valutazione dell'irritabilità, BDI-II per la valutazione dell'umore, e ESS per la valutazione della sonnolenza. I pazienti sono stati valutati a 3 e 6 mesi.

Della coorte iniziale di 139 pazienti (77F, età media 41 anni), 43 soggetti hanno raggiunto un follow-up di 3 mesi. Diciannove hanno riferito effetti collaterali: a) generici (perlopiù transitori) in 11 pazienti tra cui sonnolenza e/o rallentamento psichico (7), inappetenza (2), vertigini (1) e perdita di peso (1); b) psichici in 8 tra cui irritabilità (4, severa in 1 caso), sub-eccitazione (4). Il drop-out per effetti avversi (rallentamento psichico e irritabilità) si è verificato in 3 pazienti. Al follow-up dei 3 mesi, nonostante la complessità dei pazienti arruolati (per gravità dell'epilessia, politerapie e comorbidità psichiatrica), si è osservato un globale miglioramento per tutti i parametri valutati con test. Di particolare rilievo, si segnala la riduzione dei valori di BDI-II.

I dati preliminari del nostro studio confermano la tollerabilità generale e la sicurezza “psichiatrica” del BRV.

Bibliografia

1. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia*. 2001;42 (Suppl. 4):36–39
2. White J.R., Walczak T.S., Leppik I.E., Rarick J., Tran T., Beniak T.E. Discontinuation of levetiracetam because of behavioral side effects: a case-control study. *Neurology*. 2003;61:1218–1221.
3. Witt JA, Elger CE, Helmstaedter C. Short-term and longer-term effects of brivaracetam on cognition and behavior in a naturalistic clinical setting-Preliminary data. *Seizure*. 2018 Nov;62:49-54. doi: 10.1016/j.seizure.2018.09.016.



Encefalite autoimmune associata ad anticorpi anti-CASPR2: una diagnosi difficile

M. Biggi¹, Y. Failli¹, M. Contento¹, M. Magliani¹, S. Casagrande¹, L. Massacesi^{1,2}, M. Paganini²

¹ Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze

² SOD di Neurologia II, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e Organi di Senso, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Lo spettro clinico correlato alla presenza di anticorpi anti Contactin-associated protein-like2 (CASPR2) comprende un vasto corteo sintomatologico che interessa il sistema nervoso centrale (SNC - crisi epilettiche focali e disturbi cognitivi) e periferico (SNP - neuromiotonia, neuropatie o dolore neuropatico isolato), in possibile associazione a disautonomia e sintomi neuropsichiatrici [1,2].

Caso di encefalite autoimmune (EA) anti-CASPR2-positiva, emblematico per la sua complessità diagnostica. Uomo che dai 42 anni ha presentato brevi episodi di distacco dall'ambiente, inizialmente interpretati come disturbi ad eziologia psichiatrica. A 60 anni la frequenza degli episodi è aumentata e sono comparse alterazioni comportamentali. Lo studio EEG e 18FDG-PET ha evidenziato un focolaio epilettogeno temporo-mesiale sinistro, è stata pertanto avviata la terapia antiepilettica senza beneficio sugli episodi critici. Gli elevati titoli sierici e liquorali degli anticorpi anti-CASPR2 hanno consentito la diagnosi di EA con indicazione ad immunoterapia. La somministrazione di Rituximab è stata complicata da orchiepididimite seguita da ipostenia acuta agli arti inferiori, interpretata come sindrome di Guillain-Barrè e trattata con immunoglobuline endovena con risoluzione del quadro; rimane tuttavia indeterminato il ruolo degli anticorpi-anti-CASPR2. Dai 62 anni il paziente presenta anche coinvolgimento del SNP con comparsa di disestesie dolorose, dapprima localizzate all'arto superiore, e attualmente estese agli arti inferiori, non responsive all'immunoterapia, con reperti strumentali aspecifici, ponendo il dubbio tra iniziale neuropatia CASPR2-correlata e dolore neuropatico isolato.

La complessità del quadro clinico e il conseguente ritardo diagnostico di quasi vent'anni rendono questo caso emblematico delle difficoltà d'inquadramento e di gestione delle patologie anti-CASPR2-correlate.

Bibliografia

- 1. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. Sophie N M Binks, Christopher J Klein, Patrick Waters, Sean J Pittock, Sarosh R Irani*
- 2. Antibody-associated epilepsies: Clinical features, evidence for immunotherapies and future research questions. Ochuko D. Bakpa, Markus Reuber, Sarosh R. Irani*



Scomparsa delle crisi di assenza dopo assunzione di brivaracetam in un paziente affetto da epilessia generalizzata idiopatica farmacoresistente

G. Boero¹, A. La Neve², S. Internò¹

¹ *S.C. Neurologia, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto*

² *Centro per l'Epilessia, Università di Bari*

Nei modelli animali il brivaracetam è efficace nelle crisi focali, ed inoltre nei GAERS (Genetic Absence Rats from Strasbourg), suggerendo un suo possibile effetto sulle crisi di assenza. Descriviamo un caso di un paziente adulto affetto da epilessia generalizzata idiopatica (EGI) farmacoresistente con frequenti crisi di assenza, rimasto libero da crisi dalla prima assunzione di brivaracetam.

Uomo, 37 anni, affetto da EGI dall'età di 6 anni, esordita con assenze tipiche a frequenza pluriquotidiana; fu trattato inizialmente con VPA, a posologia adeguata, con il quale le crisi si ridussero in frequenza, senza mai scomparire; fu pertanto associata ETS, senza beneficio.

Il paziente continuò a presentare assenze e, all'età di 18 anni, si verificò la prima crisi tonico-clonica generalizzata (GTCS). Negli anni successivi ha assunto terapia con LTG, PB, TPM, LEV, continuando a presentare assenze in grappoli plurisettimanali, e GTCS plurimesili. In dicembre 2013 ha subito impianto di stimolatore del nervo vago, senza beneficio. In luglio 2015 ha iniziato terapia con PRP (→ 6 mg/die), epoca dalla quale non ha più presentato GTCS, mentre le assenze sono persistite invariate. L'8 giugno 2018 ha iniziato terapia con brivaracetam (associato a VPA, LTG, PRP) 100 mg/die in doppia somministrazione e da allora risulta libero da assenze.

Il nostro caso clinico, seppur isolato, mostra una immediata e persistente efficacia del brivaracetam sulle assenze in un paziente con EGI farmacoresistente, rafforzando le impressioni fornite dai dati preclinici di un suo possibile utilizzo in casi analoghi.



Epilessie Generalizzate Genetiche nella donna in età fertile: il ruolo dei nuovi farmaci antiepilettici in alternativa all'acido valproico

E. Cerulli Irelli¹, A. Morano¹, M. Albini¹, L.M. Basili¹, F. Avorio¹, M. Fanella¹, G. Fisco¹, F. Barone¹, PP. Quarato², A. D'Aniello², S. Casciato^{1,2}, J. Fattouch^{1,2}, A. Mascia², A.T. Giallonardo¹, G. Di Gennaro², C. Di Bonaventura¹

¹ *Epilepsy Unit, Department of Human Neurosciences, Sapienza University (Roma)*

² *Epilepsy Unit, Department of Human Neurosciences - Sapienza University/ I.R.C.C.S. Neuromed (Roma, Pozzilli-IS)*

L'uso di Acido Valproico (VPA), farmaco di elezione¹ nel trattamento delle Epilessie Generalizzate Genetiche (GGE), si è notevolmente ridotto in seguito alle raccomandazioni EMA². Obiettivo dello studio è valutare il pattern di prescrizione dei farmaci antiepilettici (FAE) in questa popolazione.

In un coorte di 198 donne, di età <50 anni affette da GGE³ sono stati analizzati retrospettivamente il pattern di prescrizione e la risposta clinica dei diversi FAE, con attenzione particolare al ruolo del VPA.

L'età media è risultata 30,84 anni. Il 45% delle pazienti ha utilizzato VPA all'esordio, il 55% altri farmaci (50%Levetiracetam –LEV, 30%Lamotrigina-LTG). Tra le pazienti con VPA all'esordio, tale farmaco è stato sostituito durante il follow-up nel 83% dei casi (46%LEV, 34%LTG, 20%altri), prevalentemente per problematiche endocrino-riproduttive. La sostituzione del VPA ha determinato nel 60% dei casi peggioramento clinico (stabilità nel 27%, miglioramento nel 13%). Fra i pazienti con prima monoterapia diversa dal VPA, questo ultimo si è reso necessario nel 37,5% dei casi per scarso controllo delle crisi (determinando libertà dalle crisi nel 50% dei casi). In ambito sindromico, si conferma la intrinseca tendenza ad una prognosi meno favorevole per alcune forme (JME,EMA).

L'uso del VPA sembra essere associato a miglior controllo delle crisi e la sua sostituzione con altri FAE sembra esporre a rischio di peggioramento clinico. Alcuni contesti (specifiche sottosindromi, EEG attivo, instabilità del quadro clinico) suggeriscono la necessità di una attenta valutazione e corretta informativa alle pazienti con GGE prima di rinunciare o sostituire VPA .

Bibliografia

1. *Marson, Anthony G., et al. "The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial." The Lancet 369.9566 (2007): 1016-1026.*
1. *2.European Medicines Agency. Assessment report. Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. 2014.*
2. *Scheffer, Ingrid E., et al. "ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology." Epilepsia 58.4 (2017): 512-521.*



Episodi di perdita di coscienza, alterazioni EEG e idrocefalo normoteso: quale relazione?

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

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

² *UO di Neurologia, OCSAE, Modena*

Presentiamo il caso di un paziente di 56 anni, ricoverato per episodi di perdita di coscienza senza prodromi, uno dei quali con rilascio sfinterico, con approfondimenti cardiologici negativi. All'EEG sono state registrate sequenze di attività theta ritmica ad origine dalle regioni centro-parietali destre con diffusione alle regioni analoghe controlaterali, inizialmente interpretate come "crisi elettriche". Alla RMN encefalo è stato riscontrato un quadro di idrocefalo normoteso. L'idrocefalo normoteso è una sindrome neuro-psichiatrica caratterizzata da alterazioni della marcia, deterioramento cognitivo e incontinenza sfinterica, per la quale sono riportati pochi tracciati EEG in letteratura e per cui non vi è un correlato EEG specifico. Proponiamo il caso per la particolarità del pattern EEG e per il suo possibile significato nel contesto clinico.

Il paziente è stato sottoposto a monitoraggi EEG seriati, RMN encefalo, tap test con valutazione delle performance motorie e cognitive pre e post-deliquorazione. Inizialmente era stata intrapresa una terapia antiepilettica poi progressivamente sospesa.

Il controllo dei test neuropsicologici a 7 giorni dalla deliquorazione ha mostrato un lieve miglioramento nelle performance cognitive e l'EEG, eseguito dopo decalage e sospensione della terapia antiepilettica, è risultato nella norma.

Il paziente ha presentato un quadro di idrocefalo normoteso associato ad alterazioni EEG, apparentemente prive di correlato clinico, che sono scomparse dopo la deliquorazione. La normalizzazione del tracciato EEG, in parallelo al miglioramento clinico, è stata osservata, nonostante i pochi dati in letteratura, anche in altri casi con alterazioni analoghe a quelle del nostro paziente.

Bibliografia

1. *Matousek M., Blomstrand C., Wikkelso C. Automatic EEG analysis in the diagnosis and treatment of organic psychosyndrome due to brain atrophy and normotensive hydrocephalus. Adv Biol Psych 1982: 9: 8-12.*
2. *Hashi et al., The EEG in Normal Pressure Hydrocephalus, Acta Neurochirurgica 1976: 33, 23-35.*



Possibile ruolo del brivaracetam come terapia aggiuntiva nella sindrome di Lennox-Gastaut: un caso clinico

G. Cola, C. Liguori, A. Castelli, N. Manfredi, L. Mari, A. D'Elia, A. Pagano, A. Pisani, F. Placidi, F. Izzi

Centro per Epilessia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma

Brivaracetam è un AEDs recentemente approvato come terapia aggiuntiva nelle crisi focali, ma non ci sono studi sulla sua possibile efficacia nella sindrome di Lennox Gastaut in add-on.

Si presenta il caso clinico di una paziente di 42 aa, affetta da ritardo mentale di grado severo. In anamnesi patologica ritardo nelle acquisizione delle tappe motorie e insorgenza dall'età di 4 anni di crisi epilettiche generalizzate tonico-cloniche. Venivano eseguiti accertamenti diagnostici tra cui RM encefalo risultata nella norma eccetto per ampliamento della cisterna magna e modesta dilatazione del sistema ventricolare, EEG mostrante anomalie epilettiformi diffuse caratterizzate da scariche di punta-onda lenta a 2,5 Hz, nel contesto di un diffuso rallentamento del ritmo di fondo, screening genetico (cariotipo, gene MECP2, array-CGH, indagini per Angelmann e mucopolisaccaridosi) da cui emergeva mutazione nel gene CACNA1A. Veniva pertanto posta diagnosi di sindrome di Lennox-Gastaut. Nel corso degli anni assumeva vari farmaci antiepilettici tra cui rufinamide, fenobarbital, vigabatrin, carbamazepina, perampanel, lamotrigina, lacosamide, levetiracetam, clobazam con insorgenza di marcata sonnolenza e talora aggressività, per cui si prediligeva terapia con acido valproico e clonazepam, associati a minori effetti avversi, purtuttavia con scarso controllo sulle crisi toniche, gelastiche, riflesse, che persistevano a frequenza pluriquotidiana (5/die) sia in veglia che in sonno.

Dopo un mese dall'introduzione di Brivaracetam 100 mg/die si osservava una riduzione in frequenza e durata delle crisi, in assenza di sonnolenza o cambiamenti comportamentali, con contestuale riscontro EEGrafico di modesta riduzione delle componenti irritative.

Pertanto il brivaracetam potrebbe rappresentare una nuova opzione terapeutica nelle encefalopatie epilettiche farmaco-resistenti.

Bibliografia

- 1. De novo mutations in epileptic encephalopathies. Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project, Allen AS, Winawer MR. Nature. 2013 Sep 12;501(7466):217-21. doi: 10.1038/nature12439. Epub 2013 Aug 11. Brivaracetam: A Review in Partial-Onset (Focal) Seizures in Patients with Epilepsy. Hoy SM. CNS Drugs. 2016 Aug;30(8):761-72. doi: 10.1007/s40263-016-0376-x. Review*



Efficacia e tollerabilità della Lacosamide endovena nello stato epilettico in età pediatrica: uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico

I. Cursio^{1,2}, E. Cesaroni¹, S. Siliquini¹, S. Cappanera¹, E. Freri³, F. Ragona³, T. Granata³, P. Striano⁴, D. Pruna⁵, A. Russo⁶, A. Verrotti⁷, N. Zamponi¹, S. Matricardi¹

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

² *Clinica di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Università degli Studi di Cagliari*

³ *UO Neuropsichiatria Infantile, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano*

⁴ *U.O. Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative; Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione; IRCCS Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico, Genova*

⁵ *SSD Neurologia ed Epilettologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Antonio Cao, Azienda Ospedaliera Brotzu, Cagliari*

⁶ *Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile; Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna*

⁷ *Clinica Pediatrica, Università degli Studi di L'Aquila*

La Lacosamide (LCM) è un farmaco antiepilettico di terza generazione, approvata in monoterapia o add-on in pazienti sopra i 4 anni con crisi focali con/senza secondaria generalizzazione. La sua efficacia è riconosciuta nello stato epilettico (SE) in età adulta, mentre le evidenze del suo utilizzo nella popolazione pediatrica sono carenti.

L'obiettivo dello studio è valutare efficacia e tollerabilità della LCM endovena (ev) nel trattamento dello SE pediatrico.

Pazienti con SE in età pediatrica che hanno ricevuto trattamento con LCM ev dal 2010 al 2018 sono stati retrospettivamente valutati in 7 centri italiani per l'epilessia. I dati clinici e terapeutici sono stati raccolti e analizzati. L'efficacia è stata definita come interruzione o riduzione significativa (>50%) della frequenza critica. Sono stati registrati eventuali effetti indesiderati.

Sono stati arruolati 24 pazienti con SE definito o refrattario, ad una età mediana di 14 anni (IQR: 7-16). Diciannove (79%) avevano storia precedente di epilessia in trattamento con 2.5 (IQR: 2-4) antiepilettici. L'eziologia: strutturale 42%, immune 30%, genetica 16.5%, sconosciuta 12.5%. Dopo farmaci convenzionali, quali benzodiazepine, fenobarbital, valproato e levetiracetam, la LCM ev è stata somministrata come 3-4° farmaco, alla dose di 3.6 mg/Kg (IQR: 2.7-5.8), con efficacia nel 58% dei casi. Non sono stati registrati effetti indesiderati significativi.

La LCM ev è un farmaco antiepilettico promettente nella gestione dello SE nella popolazione pediatrica. Il profilo favorevole di efficacia e tollerabilità potrebbe quindi permetterne un uso più precoce nel trattamento dello SE in questi pazienti.

Bibliografia

- 1. J.S. Ortiz de la Rosa et al. Efficacy of lacosamide in children and adolescents with drug-resistant epilepsy and refractory status epilepticus: A systematic review. Seizure 2018;56:34-40.*
- 2. K. Poddar et al. Intravenous Lacosamide in Pediatric Status Epilepticus: An Open-Label Efficacy and Safety Study. Pediatric Neurology 2016;61: 83-86.*
- 3. A.Strzelczyk et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. Epilepsia 2017;58:933-950.*



Utilizzo di Brivaracetam nella pratica clinica, studio osservazionale del Centro Epilessia di Venezia

F. Dainese, F. Donato, V. Poloni, S. Desiderati, F. Paladin

Centro Epilessia, UOC Neurologia, Ospedale SS Giovanni e Paolo, ULSS3 Serenissima, Venezia

Brivaracetam (BRV) è un nuovo farmaco antiepilettico con meccanismo d'azione su SV2A, indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio focale. L'obiettivo dello studio è quello di valutare efficacia e tollerabilità di BRV in una coorte di pazienti seguiti presso il Centro Epilessia di Venezia.

Abbiamo reclutato pazienti con epilessia focale giunti a controllo presso il nostro Centro e che presentavano persistenza di eventi critici negli ultimi mesi con indicazione a concordata modifica della terapia antiepilettica. Sono stati inclusi pazienti in terapia con BRV da almeno 6 mesi.

Sono stati reclutati 34 pazienti (17 F, 17 M) di cui 14 con eziologia strutturale, età media 44,5 anni (22-66), storia di epilessia media di 28,8 anni (4-52); in media 8,3 farmaci antiepilettici precedentemente provati (2-13). Nei 34 pazienti arruolati il BRV è risultato efficace nel 44% dei casi con 2 pazienti seizure free a 6 mesi. Il dosaggio medio utilizzato è risultato di 136 mg (100-200). BRV è risultato più efficace nel caso di epilessia ad eziologia non nota rispetto ad eziologia strutturale (58% vs 26%), ed in particolare nel 60% dei casi con storia di epilessia inferiore a 10 anni, nel 75% dei casi con al massimo 2 AEDs precedentemente provati.

BRV è risultato essere un farmaco efficace e ben tollerato nelle epilessia focali in particolare ad eziologia non nota e con storia di epilessia inferiore ai 10 anni.



Lo studio AMPA (A Mirroring clinical practice study of Perampanel in Adults and adolescents). Studio multicentrico, osservazionale, prospettico di perampanel come terapia aggiuntiva in pazienti adulti e adolescenti con crisi focali

A. D'Aniello¹, G. Di Gennaro¹, E. Grillo² per il Gruppo di Studio AMPA (*)

¹IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo NEUROMED, Pozzilli (IS)

² Dipartimento Medico Eisai s.r.l, San Donato Milanese (MI)

(*) P. Tinuper (Bologna), AT. Giallonardo (Roma), O. Mecarelli (Roma), U. Aguglia (Reggio C.), G. Assenza (Roma), A. Gambardella (Catanzaro), MP. Canevini (Milano), R. Scifo (Acireale), S. Meletti (Baggiovara), S. Striano (Napoli), G. De Michele (Napoli), PA. Veggiotti (Milano), V. De Giorgis (Milano), E. Bonanni (Pisa), A. Iudice (Pisa), R. Michelucci (Bologna), C. Cerminara (Roma), A. Romeo (Milano), F. Vigevano (Roma), G. Coppola (Salerno), L. Tramacere (Firenze)

Lo studio AMPA, multicentrico, osservazionale, prospettico, a lungo termine, è stato condotto per valutare la risposta terapeutica (tollerabilità, efficacia, ed impatto sulla qualità di vita-QoL) a perampanel (PER) nell'impiego clinico pratico.

Il protocollo di studio è stato approvato dal Comitato Tecnico-Scientifico di AIFA e dai Comitati Etici dei 19 Centri partecipanti. I pazienti di età ≥ 12 anni con crisi focali che iniziavano terapia aggiuntiva con PER sono stati valutati al basale e dopo 3, 6 e 12 mesi per frequenza di crisi (SF), eventi avversi emergenti (TEAEs), QoL (mediante QOLIE-31), sonnolenza (Epworth Sleepiness Scale) ed irritabilità (I-Epi). Variabile primaria di tollerabilità l'incidenza di TEAEs, di efficacia le modificazioni della SF a 6 mesi di trattamento. Altre variabili: proporzione di pazienti *responder*, tasso di ritenzione (*retention rate*), variazioni dei punteggi delle *rating scales* durante lo studio.

I risultati *ad interim* dei primi 6 mesi nei 177 pazienti inclusi (50.8% maschi), età media 37.4 anni (*range* 12-84), mostrano che PER alla dose mediana di 6mg/die, aggiunto a 1, 2 e 3 antiepilettici concomitanti (rispettivamente nel 17.3%, 37.1% e 45.6% dei pazienti) ha determinato una riduzione mediana del 74% della SF ($p < 0.0001$), con 63% di *responder*, *retention rate* del 72.4%, e almeno un TEAE nel 46.9% dei pazienti, in prevalenza capogiri e alterazioni del comportamento, senza variazioni rilevanti dei punteggi dei questionari.

In questo studio, valutato per i primi 6 mesi, PER ha confermato nella pratica clinica il profilo di sicurezza e efficacia evidenziato nei trials controllati.

Bibliografia:

1. *Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies.* Steinhoff BJ, Ben et al; *Epilepsia.* 2013 Aug;54(8):1481-9.
2. *Long-term safety of perampanel and seizure outcomes in refractory partial-onset seizures and secondarily generalized seizures: results from phase III extension study 307.* Krauss GL et al; *Epilepsia.* 2014 Jul;55(7):1058-68.
3. *Safety, efficacy and outcome-related factors of perampanel over 12 months in a real-world setting: The FYDATA study.* Villanueva V et al; *Epilepsy Res.* 2016 Oct;126:201-10.
4. *Perampanel in routine clinical use across Europe: Pooled, multicenter, observational data.* Rohrachner A, et al; *Epilepsia.* 2018 Sep;59(9):1727-39.



Efficacia del Brivaracetam nel trattamento aggiuntivo delle crisi ad esordio parziale secondarie ad evento ischemico

V. De Lucia, F. Marrama, A. Mascolo, V. Branato, M. Assogna, E. Scaricamazza, G. Koch, A. Martorana

Clinica Neurologica-Policlinico Tor Vergata-UOSD Demenze , Roma

Brivaracetam è un analogo del Levetiracetam che si lega alla proteina delle vescicole sinaptiche 2A (SV2A) diminuendo il rilascio di neurotrasmettitori. Brivaracetam è efficace come terapia aggiuntiva per le crisi incontrollate ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria.

Riportiamo il caso di un uomo con ischemia temporo-parietale secondaria a meningioma che dopo l'intervento neurochirurgico ha presentato episodi di arresto del linguaggio e crisi cloniche secondarie in emisoma destro. In seguito alla neurochirurgia ha iniziato terapia farmacologica con Fenobarbital 100 mg/die. Una scarsa risposta farmacologica e un numero crescente di episodi hanno intaccato la sua qualità di vita. Sintomi ansiosi e cambiamenti nel ritmo sonno/veglia hanno indotto un peggioramento delle crisi epilettiche .

Abbiamo associato Brivaracetam 50 mg/die al trattamento con Fenobarbital. Tale associazione ha indotto capogiri e confusione, pur riducendo drasticamente gli episodi epilettici. L'addizionale riduzione del dosaggio di Fenobarbital a 50 mg al giorno ha modificato rapidamente i sintomi ed il paziente si è completamente ripreso. Le registrazioni EEG hanno mostrato una diminuzione dell'attività epilettica in sede temporale ed il ritmo sonno/veglia è ritornato alle condizioni normali.

Il nostro caso clinico indica che Brivaracetam può essere considerato come terapia aggiuntiva valutando comunque il dosaggio degli altri antiepilettici assunti. La sua efficacia e la sua sicurezza rafforzano la sua raccomandazione per il trattamento di tali casi.

Bibliografia

- 1. Klein P, Tyrlikova I, Brazdil M, Rektor I. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(2):283-95.*
- 2. Milovanović JR, Janković SM, Pejčić A, Milosavljević M, Opančina V, Radonjić V, Protrka Z, Kostić M. Evaluation of brivaracetam: a new drug to treat epilepsy.*
- 3. Expert Opin Pharmacother. 2017 Sep;18(13):1381-1389.*



Brivaracetam nell'epilessia focale farmaco-resistente: dati di efficacia e sicurezza a breve termine

Y. Failli¹, M. Contento¹, M. Biggi¹, M. Magliani¹, L. Massacesi¹, M. Paganini²

¹ *Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino (NEUROFARBA), Università degli Studi di Firenze, Firenze*

² *Clinica Neurologica II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

Circa il 30% delle epilessie sono farmaco-resistenti. Brivaracetam (BRV) è un farmaco antiepilettico approvato per il trattamento aggiuntivo delle crisi focali con o senza secondaria generalizzazione [1-2] che agisce legandosi selettivamente con alta affinità alla proteina 2A delle vescicole sinaptiche, e che si è dimostrato ben tollerato ed efficace nel ridurre la frequenza delle crisi nelle epilessie focali, anche farmaco-resistenti [1]. Uno studio post-marketing ha dimostrato un'efficacia a 3 mesi del 41.2% (14.9% dei pazienti seizure-free), a 6 mesi del 40.5% (15.3% seizure-free). Gli effetti avversi più comuni sono sonnolenza, disequilibrio e disturbi comportamentali [2]. L'obiettivo del nostro studio è valutare efficacia e tollerabilità di BRV a 3 mesi in adulti affetti da epilessia focale farmaco-resistente afferenti al nostro Centro per Epilessia.

Studio osservazionale prospettico di follow-up a breve termine. Miglioramento significativo inteso come riduzione del 50% nella frequenza delle crisi.

I dati di follow-up a 3 mesi sono disponibili per 22 pazienti (18.2% con crisi plurigiornaliere, 36.4% plurisettimanali). Nel 31.8% dei casi è stato eseguito shift da levetiracetam. A 3 mesi il 31.8% assumeva BRV 100 mg/die, il 22.7% 150 mg/die, il 45.5% 200 mg/die. Il 40.9% mostrava un miglioramento significativo, 22.7% un miglioramento lieve, 36.4% nessun miglioramento. Il 27.3% dei pazienti era seizure-free a 3 mesi. Effetti avversi: nessuno (n=17); lieve cefalea (n=3), sonnolenza e dispepsia (n=1), ridotta concentrazione (n=1), peggioramento di disturbo comportamentale (n=1). Conclusioni: i dati preliminari del nostro studio confermano un buon profilo di efficacia e tollerabilità per BRV anche nel trattamento delle epilessie focali farmaco-resistenti.

Bibliografia

- Lattanzi S et al. Brivaracetam add-on for refractory focal epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Neurology. 2016 Apr 5;86(14):1344-52. Review.*
- Steinig I et al. Postmarketing experience with brivaracetam in the treatment of epilepsies: A multicenter cohort study from Germany. Epilepsia. 2017 Jul;58(7):1208-1216.*



Brivaracetam come terapia aggiuntiva in pazienti con epilessia farmaco-resistente: uno studio prospettico osservazionale multicentrico

M. Fanella¹, S. Casciato², A. Morano¹, J. Fattouch¹, F. Avorio¹, M. Albini¹, L.M. Basili¹, E. Cerulli Irelli¹, G. Fisco, F. Barone, A. D'Aniello², A. Mascia², P.P. Quarato², AT. Giallonardo¹, G. Di Gennaro², C. Di Bonaventura¹

¹ *Dipartimento di Neuroscienze/Salute mentale, Policlinico Umberto I, Roma*

² *IRCCS "NEUROMED", Pozzilli (IS)*

Il Brivaracetam (BRIV) lega la vescicola sinaptica 2A (SV2A) in un sito diverso dal levetiracetam (LEV) con un'affinità di 10-30 volte superiore. Le differenze farmacodinamiche tra le due molecole potrebbero determinare una diversità in termini di outcomes. L'obiettivo del nostro studio è valutare l'efficacia e la tollerabilità del BRIV in pazienti con epilessia farmaco-resistente con o senza pregressa assunzione di LEV.

Studio multicentrico osservazionale prospettico in pazienti adulti con epilessia farmaco-resistente reclutati in modo consecutivo dall'introduzione del BRIV, con follow up a 3, 6 e 12 mesi. L'efficacia e la tollerabilità rappresentano gli endpoints primari, l'analisi di sottogruppi (tra cui pregressa assunzione di LEV) è tra gli endpoints secondari.

Sono stati reclutati 139 pazienti (77 F, età media 41 anni) di cui 129 con epilessia focale. Al baseline 29 presentavano crisi a frequenza mensile, 84 settimanale e 26 giornaliera. 96 pazienti avevano provato oltre 5 farmaci e al baseline solo 12 erano in monoterapia. 108 pazienti avevano assunto LEV e 23 lo assumevano al momento dell'arruolamento. Di 43 soggetti con follow up a 3 mesi 6 sono liberi da crisi, 16 hanno una riduzione del 50%, 13 non hanno risposto e 8 hanno interrotto il BRIV. 18/43 pazienti hanno avuto eventi avversi, di cui 4 irritabilità. Dei 12/43 pazienti con switch da LEV a BRIV 9 sono responders, 2 hanno avuto beneficio e nessuno un peggioramento in termini psichiatrici.

Il nostro studio conferma la tollerabilità e l'efficacia del BRIV in pazienti con epilessia farmaco-resistente.

Bibliografia

- Villanueva V, et al. BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. Acta Neurol Scand 2019; 139(4):360-368.*
- Hirsch M, et al. Tolerability, efficacy and retention rate of Brivaracetam in patients previously treated with Levetiracetam: a monocenter retrospective outcome analysis. Seizure 2018; 61:98-103.*
- Toledo M, et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. Epilepsia 2016;57(7):1139-51.*



Efficacia antiepilettica e sicurezza del perampanel in un contesto “real world”

F. Fortunato¹, I. Sammarra¹, A. Giugno¹, A. Quattrone¹, A. Pascarella¹, A. Labate¹⁻², A. Gambardella¹⁻²

¹ Cattedra ed U.O. di Neurologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Graecia Catanzaro

² Istituto di Bioimmagini e Fisiologia Molecolare Cnr, Segrate (MI) – U.O.S. Germaneto - Catanzaro

Valutare la sicurezza e l'efficacia del perampanel come terapia add-on nei pazienti con epilessia focale e generalizzata seguiti presso il nostro centro 1-2.

32 pazienti di cui 26 affetti da epilessia focale e 6 affetti da epilessia generalizzata sono stati valutati prospetticamente da maggio 2017 e tutt'ora sottoposti a follow up. Tutti i pazienti hanno effettuato una visita basale, una visita 1 a 3 mesi e successive visite ogni 6 mesi dall'arruolamento. I criteri di inclusione allo studio sono stati i seguenti: pazienti di sesso maschile o femminile di età ≥ 12 anni con crisi focali con o senza evoluzione a convulsione bilaterale o generalizzate non adeguatamente controllate da 1-2 farmaci antiepilettici. Tutti i pazienti hanno effettuato una valutazione della frequenza delle crisi mediante diario nelle visite di follow up.

Del totale dei pazienti arruolati nello studio, 13/32 (40,62%) sono attualmente liberi da crisi, 6/32 (18,75%) hanno avuto una riduzione della frequenza delle crisi $>50\%$, 2/32 (6,25%) ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi $\leq 50\%$, 5/32 (15,625%) pazienti hanno sospeso il farmaco per eventi avversi (3 per irritabilità, 2 per capogiri e cefalea), 1/32 (3,12%) paziente ha abbandonato lo studio per scarsa compliance, 4/32 (12,5%) non hanno avuto risposta.

Il perampanel si è dimostrato efficace nel ridurre la frequenza di crisi nei pazienti affetti da epilessia seguiti presso il nostro centro.

Bibliografia

- 1. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013; 53: 1481-1489.*
- 2. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2015; 85:950-957.*



Efficacia e tollerabilità di brivaracetam in pazienti con epilessia focale

N. Foschi¹, S. Lattanzi¹, C. Cagnetti¹, C. Rinaldi¹, S. Matricardi², M. Silvestrini¹

¹ *Neurological Clinic, Marche Polytechnic University, Ancona*

² *Child Neurology and Psychiatry Unit, Children's Hospital G. Salesi, Ancona*

L'obiettivo dello studio è stato valutare l'efficacia e la tollerabilità di brivaracetam (BRV) nella pratica clinica.

Pazienti di età ≥ 16 anni con epilessia focale che hanno iniziato BRV come terapia in add-on sono stati retrospettivamente identificati. Dati inerenti il tasso di ritenzione del farmaco, il dosaggio assunto, la frequenza di crisi epilettiche, e la comparsa di eventi avversi sono stati raccolti ed analizzati.

Un totale di 57 pazienti sono stati inclusi nell'analisi. Il numero di farmaci antiepilettici utilizzati prima della prescrizione di BRV variava da 1 a 13. La maggior parte dei pazienti inclusi erano stati trattati con ≥ 4 farmaci antiepilettici. La minima dose iniziale di BRV è stata 50 mg al giorno e la dose mediana di mantenimento è stata 200 mg/die. Lo switch overnight da levetiracetam a BRV è stato effettuato ad un rapporto mediano di 10:1. I tassi di ritenzione del farmaco a 3 e 6 mesi sono stati 89.5% and 80.7%. A 3 e 6 mesi, 43.9% e 36.8% dei pazienti presentavano una riduzione della frequenza delle crisi $\geq 50\%$, e 22.8% e 15.8% erano liberi da crisi. I più comuni effetti avversi sono stati sedazione, sonnolenza e vertigini.

In una corte di pazienti con prevalenza di epilessia focale farmaco-resistente, il trattamento aggiuntivo con BRV è risultato efficace e ben tollerato.

Perampanel: monoterapia in JME. Esperienza personale

R. Bellomo¹, M. Germano²

¹ Azienda Ospedaliera Policlinico di Bari

² Fondazione "Casa Sollievo della Sofferenza", Neuropsichiatria Infantile, Reparto Pediatria, Dipartimento Età Evolutiva, San Giovanni Rotondo (FG)

L'epilessia mioclonica giovanile (JME) è una sindrome epilettica frequente, con prevalenza nel sesso femminile. Circa l'85% dei casi è ben controllato con valproato (VPA) che rimane l'AED di riferimento in JME. Al giorno d'oggi VPA è considerato non sicuro per le donne in età fertile tanto che la prescrizione è severamente limitata. Ci sono alternative come lamotrigina, levetiracetam, topiramato, zonisamide e recentemente perampanel.

Descriviamo il caso di tre giovani donne di 17.3, 18.11, 25.7 anni. L'età di esordio delle crisi era avvenuta rispettivamente a 13.2, 13.8, 14.9 anni. Tutte le pazienti presentavano mioclonie al risveglio (MJ) e assenze plurisettimanali (AS). Due anche occasionali crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS) in caso di privazione di sonno. Tutte avevano assunto diversi farmaci prima di perampanel. Dopo alcuni mesi di terapia in add-on è stato sospeso il farmaco precedente lasciando il perampanel in monoterapia.

Risultati

pz	Età esordio, crisi	Farmaci pregressi	Ultima associazione	Controllo crisi: età Dose perampanel
1	13.2, MJ - AS - GTCS	Levetiracetam Lamotrigina Etosuccimide	Etosuccimide Perampanel	16.4 anni Perampanel 8 mg
2	13.8, MJ - AS	Lamotrigina Acido valproico	Acido valproico Perampanel	18.3 anni Perampanel 6 mg
3	14.9, MJ - AS - GTCS	Acido valproico Levetiracetam Lamotrigina Etosuccimide Lacosamide Rufinamide	Acido valproico Perampanel	24.10 anni Perampanel 4 mg

Questa esperienza, pur non esaustiva, testimonia che il perampanel può essere una valida alternativa, nelle JME, in caso di insuccesso delle terapie universalmente note.

Bibliografia

1. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. Rohrer A, Brigo F, Höfler J, Kalss G, Neuray C, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Leitinger M, Trinka E. *Expert Opin Pharmacother.* 2016 Jul;17(10):1403-11. doi: 10.1080/14656566.2016.1195810. Review.
2. Treatment of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Patients of Child-Bearing Potential. Serafini A, Gerard E, Genton P, Crespel A, Gelisse P. *CNS Drugs.* 2019 Feb 11. doi: 10.1007/s40263-018-00602-2.



Accesso, prescrizione e dispensazione dei farmaci antiepilettici: disuguaglianze ed uniformità nelle 20 regioni italiane

A. Iudice¹, D. Audenino², L. Bilo², G. Boero², A. D'Aniello², L. De Palma², A. Marrelli², W. Merella², F. Minicucci², P. Pignatta², F. Ranzato², R. Rizzi², R. Roberti², V. Sofia², G. Vatti², E. Russo¹, per la Commissione Farmaco LICE e le Sezioni Regionali e Interregionali LICE

¹ *Coordinatore Commissione Farmaco LICE*

² *Sezioni Regionali e Interregionali LICE*

L'accesso ai farmaci antiepilettici (FAE) e loro prescrizione/dispensazione sono talvolta problematici per medici e pazienti, per regolamentazioni sanitarie differenziate sul territorio nazionale. Obiettivo della rassegna è stato farne una verifica/mappa nella realtà assistenziale regionale.

Un questionario sulle disposizioni più rilevanti per la gestione dei FAE è stato inviato ai Coordinatori Regionali ed Interregionali LICE per la compilazione. Sono stati analizzati gli aspetti più rilevanti e critici nei diversi contesti regionali.

Linee guida terapeutiche sono in vigore in 5 Regioni. Pressoché in tutte le Regioni i FAE sono inseriti in prontuari terapeutici regionali ed aziendali/ospedalieri, e la dispensazione avviene per distribuzione diretta e per conto. In 5 Regioni sono indisponibili a livello ospedaliero le formulazioni parenterali di alcuni FAE, con carenze temporanee di FAE segnalate in più Regioni. I piani terapeutici per malattie rare hanno validità di 6 e 12 mesi rispettivamente in 10 e 10 Regioni. Solo in 2 Regioni sono disponibili delibere per la prescrizione a carico del servizio sanitario di farmaci non in fascia A. Molto variegato l'utilizzo di ricetta cartacea/dematerializzata, la prescrizione di FAE per uso compassionevole, la possibilità di importazione dall'estero e di preparazione galenica.

Molte uniformità ma diverse disuguaglianze rendono talvolta difficile la comprensione delle procedure da seguire per l'accesso, la prescrizione e la distribuzione dei FAE, con margini di discrezionalità ed interpretazione delle disposizioni. È auspicabile una maggiore uniformità nelle modalità e procedure di gestione dei farmaci antiepilettici da parte dei servizi sanitari regionali.



Monoterapia antiepilettica in pazienti con epilessia focale di nuova diagnosi: uno studio di network-metanalisi

S. Lattanzi¹, G. Zaccara², F. Giovannelli³, E. Grillo⁴, R. Nardone⁵, M. Silvestrini¹, E. Trinkka⁶, F. Brigo⁷

¹ *Neurological Clinic, Department of Experimental and Clinical Medicine, Marche Polytechnic University, Ancona*

² *Department of Medicine, Unit of Neurology, Florence Health Authority, Florence*

³ *Department of Neuroscience, Psychology, Drug Research, Child Health, University of Florence*

⁴ *Medical Department Eisai s.r.l, San Donato Milanese*

⁵ *Department of Neurology, "Franz Tappeiner" Hospital, Merano*

⁶ *Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria*

⁷ *Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Science, University of Verona, Verona*

Farmaci antiepilettici di seconda e terza generazione sono stati confrontati direttamente con carbamazepina a rilascio controllato (CBZ-CR) come monoterapia iniziale per il trattamento dell'epilessia focale di nuova insorgenza. Al contrario, non sono disponibili trials di confronto diretto tra farmaci. L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare tra loro attraverso una network-metanalisi (NMA) l'efficacia e la tollerabilità delle diverse monoterapie antiepilettiche in pazienti adulti con nuova diagnosi di epilessia focale.

Studi randomizzati, controllati, in doppio cieco, a gruppi paralleli, di confronto tra ogni farmaco antiepilettico e la CBZ-CR in monoterapia in adulti con epilessia focale di nuova diagnosi sono stati identificati. Gli outcomes considerati sono stati: libertà da crisi a 6 e 12 mesi, comparsa di eventi avversi legati al trattamento, e sospensione del trattamento per eventi avversi. I confronti sono stati effettuati tramite una NMA con approccio Bayesiano.

Quattro trials sono stati identificati, per un totale di 2856 pazienti. I farmaci in monoterapia confrontati con la CBZ-CR sono stati levetiracetam (LEV), zonisamide (ZNS), lacosamide (LCM) ed eslicarbazepina acetato (ESL). Non sono emerse differenze statisticamente significative in relazione agli outcomes di libertà da crisi e comparsa di eventi avversi. Il trattamento con LCM è risultato associato ad un minor rischio di sospensione del farmaco per eventi avversi in confronto alla CBZ-CR (OR 0.659, 95% CrI 0.428-0.950).

LEV, ZNS, LCM ed ESL risultano efficaci trattamenti di monoterapia iniziale in pazienti adulti con epilessia focale di nuova diagnosi e possono costituire alternative alla CBZ-CR.



Utilizzo di Everolimus in 17 pazienti affetti da sclerosi tuberosa

R. Lavatelli, E. Pollina, B. Cavirani, S. Corno, A. Peron, F. La Briola, A. Vignoli, M.P. Canevini

Centro Regionale Epilessia, Azienda Ospedaliera Santi Paolo e Carlo, Milano

Valutare l'efficacia di Everolimus in pazienti affetti da sclerosi tuberosa (TSC) in trattamento per Astrocitoma subependimale a cellule giganti (SEGA), angiomiolipoma renale (AML) e/o Linfagioliomiomatosi (LAM) e secondariamente l'effetto sull'epilessia.

Su 363 pz affetti da TSC afferenti alla TSC Clinic dell'ASST Santi Paolo Carlo, Milano, 17 hanno assunto Everolimus: in 12 è stato prescritto per il trattamento del SEGA, in 3 per AML, in 1 per LAM, 1 arruolato nello studio EXIST III. 16 soggetti presentano in anamnesi epilessia e di questi 11 sono farmacoresistenti. 14 presentano mutazione TSC2 e 3 TSC1. L'età media è 22 anni (7-41), di questi 7 < 18 anni. Dei 12 pazienti con SEGA 10 hanno presentato riduzione della lesione, 1 è rimasta stabile. Tra gli 11 pazienti con epilessia farmacoresistente 2 sono liberi da crisi, 1 ha una riduzione parziale delle crisi, 4 non hanno avuto beneficio; 4 hanno incrementato le crisi alla sospensione o riduzione del farmaco. Dei 17 pazienti 5 hanno sospeso il farmaco per AE. 8 pazienti hanno manifestato lesioni della mucosa orale, 8 ipercolesterolemia, 4 cisti ovariche e 5 eventi infettivi.

Nella nostra esperienza, Everolimus si è dimostrato efficace sulla riduzione del SEGA. Per l'epilessia, l'efficacia è risultata parziale, ma la dose utilizzata per il trattamento del SEGA è inferiore a quella raccomandata per le crisi. Everolimus rimane una promettente opzione terapeutica nei pazienti TSC anche se il suo utilizzo deve essere attentamente monitorato.

Bibliografia

1. *J.A. French, J.A. Lawson, Z. Yapici, H. Ikeda, T. Polster, R. Nabbout, et al. Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study Lancet, 388 (2016), pp. 2153-2163*



Terapia d'attacco nello Stato Epilettico: risultati preliminari di uno studio prospettico

C. Lunardon, C. Varrasi, G. Strigaro, R. Cantello

Dipartimento di Medicina Traslazionale, Sezione di Neurologia, Università del Piemonte Orientale, Novara

Da uno studio prospettico osservazionale su Stato Epilettico (SE) estraiamo alcuni dati preliminari per determinare: tipo dei farmaci antiepilettici (FAE) impiegati in prima e seconda linea; risposta elettroclinica acuta/subacuta (<7gg) a tali linee, definita secondo specifici criteri.

76 pazienti (29 maschi) con SE, età media 72 anni, ricoverati presso la Clinica Neurologica di Novara a partire da settembre 2016. Istituito ed analizzato un database per raccogliere informazioni anamnestiche, cliniche, EEGrafiche, terapeutiche e prognostiche.

In prima linea 36 casi venivano trattati con BDZ, con risposta in 14. Ventotto venivano trattati con BDZ + "altro FAE", efficaci in 12 casi. Infine, 12 pazienti venivano trattati solo con "altro FAE", efficace in 5 di essi. Dei pazienti non responsivi alla prima linea, 2 decedevano (entro 24 ore) per patologie concomitanti. I restanti 43 pazienti ricevevano la seconda linea di FAE, e 26 rispondevano senza differenze fra VPA, PHT e LEV. Dodici pazienti ricevevano un ulteriore "FAE di seconda linea", con risposta in 7 casi. Infine dei 5 pazienti non sottoposti ad ulteriore FAE di seconda linea, 2 decedevano a 14 giorni dall'esordio di SE e 3 venivano dimessi ancora in SE. Solo 5 casi erano sottoposti a terapia anestetica.

Si discutono le ragioni dello scostamento dalle linee-guida (1, 2). Si rimarca che l'associazione di BDZ + "altro FAE" risulta aumentare l'efficacia della prima linea, e che l'uso esclusivo di "altro FAE" in prima linea sembra fornire buona risposta. In seconda linea, l'azione dei FAE considerati risulta equivalente.

Bibliografia

- 1. F. Minicucci et al. Treatment of Status Epilepticus in Adults: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. Epilepsia 2006; 47 (Suppl. 5):9-15.*
- 2. T. Glauser et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Currents 2016; 16: 48-61.*



Utilizzo di Brivaracetam nella comune pratica clinica: evidenza preliminare real-life

N. Manfredi¹, F. Izzi¹, F. Placidi¹, A. Castelli¹, G. Cola¹, A. D'Elia¹, L. Mari¹, A. Pagano¹, N.B. Mercuri¹⁻², C. Liguori¹

¹ *Centro Epilessia, UOC Neurologia, Università degli Studi di Roma Tor Vergata*

² *IRCSS Santa Lucia*

Brivaracetam (BRV) è un antiepilettico di terza generazione recentemente licenziato in Italia per il trattamento dell'epilessia come terapia in add-on. Sono presenti in letteratura evidenze scientifiche su popolazioni di pazienti affetti da epilessia e trattati con BRV in condizioni di real-life, seguiti in centri per l'epilessia in varie nazioni europee. In questa analisi retrospettiva eseguita nel nostro centro abbiamo ricercato pazienti che avessero iniziato la terapia con BRV secondo comune pratica clinica e che avessero un follow-up clinico per valutare l'esperienza italiana con l'utilizzo di questo farmaco.

Sono stati inclusi in questa analisi retrospettiva pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente che avevano ricevuto BRV come terapia antiepilettica in add-on secondo comune pratica clinica. Tali pazienti dovevano effettuare un follow-up di almeno 3 mesi per valutare la tollerabilità e l'efficacia di tale antiepilettico.

Sono stati inclusi in questa analisi 15 pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente che assumono come terapia aggiuntiva BRV. In particolare, 5 pazienti hanno introdotto BRV come primo add-on, mentre 13 dei 15 pazienti avevano precedentemente assunto Levetiracetam (LEV), in gran parte sospeso per inefficacia. Il dosaggio prescritto di BRV è risultato essere nel range di 100-200 mg/die ed è risultato efficace come trattamento antiepilettico al follow-up (per riduzione delle crisi >50% o per libertà delle crisi) in 7/15 pazienti.

Questo studio osservazionale real-life ha documentato come BRV assunto al dosaggio di 100-200 mg/die sia risultato un farmaco antiepilettico con discreta efficacia in un pool di pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente, anche se precedentemente trattati con LEV, sospeso per inefficacia. Follow-up più lunghi e ulteriori valutazioni cliniche su sottogruppi di pazienti permetteranno di comprendere il reale beneficio che i pazienti affetti da epilessia potranno trarre dall'assunzione di BRV.



Efficacia a lungo termine del Perampanel come terapia aggiuntiva nell'epilessia ipermotoria correlata al sonno (SHE)

L. Mari¹, N. Manfredi¹, A. D'Elia¹, A. Castelli¹, G. Cola¹, C. Liguori¹, A. Pisani¹, F. Placidi¹, N.B. Mercuri², F. Izzi¹

¹ *Epilepsy Centre, Policlinico Tor Vergata, University of Rome Tor Vergata, Rome*

² *Neurology Unit, Policlinico Tor Vergata, University of Rome Tor Vergata, Rome*

Lo scopo dello studio era valutare l'efficacia e la tollerabilità a lungo termine del perampanel (PER) come terapia aggiuntiva nei pazienti con epilessia ipermotoria correlata al sonno (SHE).

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su pazienti che soddisfacevano i criteri di SHE¹ e che avevano effettuato PER come terapia aggiuntiva per almeno 12 mesi. I pazienti sono stati classificati come liberi da crisi, responder (riduzione delle crisi > 50% rispetto al basale) o non-responder.

Sono stati inclusi 10 pazienti (7M, 3F, età media 38,1 ± 16,1) con crisi durante il sonno notturno con ampio spettro clinico; alcuni presentavano anche crisi sporadiche in veglia e/o al risveglio. Nonostante la precedente terapia antiepilettica le crisi persistevano con frequenza variabile. PER è stato somministrato come terapia aggiuntiva. Al follow-up di 12 mesi 2 pazienti erano liberi da crisi e 8 pazienti erano responder; nessun paziente era non-responder o aveva un peggioramento delle crisi. La dose media di mantenimento del PER è stata di 5,2 mg/die, ben tollerata a 12 mesi.

PER è il primo antagonista selettivo e non competitivo del recettore AMPA del glutammato disponibile sul mercato², marcatamente efficace sulle crisi primariamente o secondariamente generalizzate. Ad oggi non ci sono dati sull'efficacia del PER sulle crisi sonno-correlate; poiché precedenti studi hanno riportato un miglioramento della qualità del sonno e la mancanza di eccessiva sonnolenza diurna³ ipotizziamo che l'efficacia del PER sulle crisi sonno-correlate sia legato ad un effetto positivo sul ciclo sonno-veglia. Sebbene siano necessari campioni più ampi, questo studio propone PER come potenziale terapia aggiuntiva efficace nei pazienti con SHE refrattaria.

Bibliografia

- 1. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. Neurology. 2016 May 10;86(19):1834-42*
- 2. Di Bonaventura C, Labate A, Maschio M, et al. AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives. Expert Opin Pharmacother. 2017 Nov;18(16):1751-64*
- 3. Romigi A, Izzi F, Liguori C, et al. Effects of adjunctive perampanel on sleep quality, daytime somnolence and cognition in refractory focal epilepsy: further data. Epilepsy Behav. 2017 Feb;67:137-138*



Efficacia di lacosamide nel trattamento dello stato di male focale in un paziente con comorbidità

F. Marrama, A.P. Mascolo, F. Izzi, A. D'Elia, M. Albanese, N.B. Mercuri, F. Placidi

Dipartimento di Neuroscienze, Policlinico Tor Vergata, Roma

L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di lacosamide nel trattamento dello stato di male epilettico sono ampiamente descritte¹. Tuttavia la valutazione del suo profilo farmacologico nel paziente con comorbidità internistiche necessita di ulteriori evidenze.

Paziente, femmina, di 80 anni, con storia di ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, BPCO, nefropatia cronica, pregresso carcinoma laringeo, colostomia per malattia diverticolare complicata ed epilessia focale secondaria a rimozione di meningioma frontale sinistro, con crisi focali ad esordio motorio con alterazione dello stato di coscienza.

La paziente giungeva presso il nostro reparto per esordio di stato di male focale caratterizzato da afasia non fluente e clonie a livello facio-brachiale destro, in associazione a quadro clinico-radiologico di polmonite ab ingestis. Al momento del ricovero la terapia comprendeva levetiracetam 2 g/die ed acido valproico 800 mg/die².

In seguito al fallimento della terapia antiepilettica di prima linea (diazepam 10 mg ev) e di seconda linea (bolo di acido valproico 1200 mg ev), si iniziava terapia endovenosa con lacosamide 400 mg in bolo e successivi 200 mg/12 ore, con totale regressione della sintomatologia critica³. L'EEG di controllo mostrava presenza di anomalie lente e parossistiche intercritiche sulle regioni fronto-centro-temporali di sinistra tendenti alla diffusione. Si somministrava terapia antibiotica con piperacillina/tazobactam, con beneficio clinico-radiologico. La paziente veniva dimessa a domicilio con lacosamide 200 mg die e valporato 1500 mg die per os.

Questo caso conferma l'efficacia di lacosamide nello stato di male epilettico evidenziandone la sicurezza e la tollerabilità nel paziente fragile con comorbidità ed in politerapia.

Bibliografia

1. *Strzelczyk, A. et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. Epilepsia 58, 933–950 (2017).*
2. *Trinka, E. & Kälviäinen, R. 25 Years of Advances in the Definition, Classification and Treatment of Status Epilepticus. Seizure 44, 65–73 (2017).*
3. *Höfler, J. et al. Intravenous lacosamide in status epilepticus and seizure clusters. Epilepsia 52, 148–152 (2011).*



Effetti cognitivo-comportamentali e sul sonno del brivaracetam in pazienti adulti affetti da epilessia farmaco-resistente: prime esperienze cliniche

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

Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia

Valutazione dell'impatto del brivaracetam (BRV) sulle funzioni attentive ed esecutive, su manifestazioni psichiatriche e sulla qualità del sonno in pazienti adulti affetti da epilessia farmaco-resistente.

In pazienti adulti affetti da epilessia farmaco-resistente sono stati somministrati uno strumento di screening per la valutazione di eventi avversi sulla sfera cognitiva dei farmaci antiepilettici (EpiTrack), una scala di valutazione della qualità del sonno (ESS) e un questionario validato per la misura dell'irritabilità (I-EPI). I questionari sono stati somministrati al basale e dopo 6 mesi di assunzione del BRV come terapia in add-on. Sono stati inoltre raccolti dati clinico-demografici, di efficacia clinica e di tollerabilità.

Sono stati reclutati 57 pazienti (31M, età media 38 ± 7). I questionari sono stati somministrati a 36 pazienti; 6 pazienti non hanno completato la testistica. Tutti i pazienti hanno assunto BRV per almeno 6 mesi, ad eccezione di una paziente che ha interrotto precocemente il trattamento per la comparsa di agitazione psicomotoria. Rispetto al basale, alla visita di follow-up non abbiamo osservato modificazioni significative nei punteggi dei 3 questionari relativamente al versante cognitivo ($p > 0,05$), comportamentale ($p > 0,05$) e del sonno ($p > 0,05$), dopo analisi univariata per misure ripetute. La percentuale di efficacia a 6 mesi è pari al 28%, con un buon profilo di tollerabilità (1/57 drop-out).

Dalle prime esperienze cliniche, il BRV sembra associato ad un buon profilo di efficacia clinica e di tollerabilità, e non sembra avere effetti significativi sul quadro cognitivo-comportamentale e del sonno in pazienti adulti affetti da epilessia farmaco-resistente.

Bibliografia

1. Witt JA, et al. (2018). Short-term and longer-term effects of brivaracetam on cognition and behavior in a naturalistic clinical setting – Preliminary data. *Seizure*, online October 01.



Efficacia e tollerabilità di Perampanel in pazienti con Sindrome di Lennox-Gastaut

S. Matricardi¹, S. Lattanzi², E. Cesaroni¹, P. Bonanni³, A. Russo⁴, S. Siliquini¹, S. Cappanera¹, P. Striano⁵, T. Messana⁴, C. Cagnetti², N. Foschi², A. D'Aniello⁶, G. Di Gennaro⁶, E. Freri⁷, F. Ragona⁷, T. Granata⁷, L. Siri⁸, I. Bagnasco⁹, F. Deleo¹⁰, A. Stabile¹⁰, F. Villani¹⁰, A. Verrotti¹¹, N. Zamponi¹

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

² Clinica Neurologica, Ospedali Riuniti Ancona, Università Politecnica Marche

³ UOS Epilessia e Neurofisiologia Clinica, IRCCS E. Medea, Conegliano

⁴ Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile; Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

⁵ U.O. Malattie Neuromuscolari e Neurodegenerative; Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione; IRCCS Istituto G. Gaslini - Ospedale Pediatrico, Genova

⁶ Centro per la chirurgia dell'epilessia "Trenta ore per la vita", IRCCS Neuromed, Pozzilli

⁷ UO Neuropsichiatria Infantile, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

⁸ SC Neuropsichiatria infantile, Ospedale Cesare Arrigo, Alessandria

⁹ SC Neuropsichiatria Infantile, Azienda Sanitaria Locale Torino

¹⁰ UO Epilettologia Clinica e Neurofisiologia Sperimentale, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

¹¹ Clinical Pediatrica, Università degli Studi di L'Aquila

La Sindrome di Lennox Gastaut (LGS) è una grave encefalopatia epilettica ad esordio infantile di difficile gestione e trattamento.

Scopo dello studio è quello di valutare efficacia e tollerabilità di Perampanel (PER) come terapia aggiuntiva nei pazienti con LGS.

Pazienti con LGS trattati con PER sono stati arruolati nello studio osservazionale retrospettivo multicentrico. I dati inerenti il tasso di efficacia sui diversi tipi di crisi e in particolare sulle crisi di caduta, la probabilità di ritenzione del farmaco, e l'eventuale comparsa di eventi avversi sono stati valutati ed analizzati.

Sono stati arruolati 76 pazienti (32 bambini, 44 adulti), con un'età all'esordio della epilessia di 2 anni (IQR:1.6-5) e una durata di malattia prima della terapia con PER di 17 anni (IQR:12-31). Tutti hanno ricevuto antiepilettici prima (N=8, IQR:5-12) e in associazione (N=3, IQR:2-3) al PER.

L'eziologia: strutturale (27.6%), genetica (18.4%), infettiva (2.6%) e non nota (51.3%).

Durante il periodo di osservazione (10 mesi, IQR:5-21), il 40% dei pazienti ha ottenuto una significativa riduzione ($\geq 50\%$) della frequenza di tutti i tipi di crisi, di questi il 67% ha presentato una significativa riduzione delle crisi di caduta. La probabilità di ritenzione del PER era del 57%, 32% e 22%, a 6-12-18 mesi. PER è stato sospeso nel 54% per inefficacia (46%), effetti avversi (34%), o entrambi (19%).

La terapia aggiuntiva con PER nella LGS è discretamente efficace e ben tollerata, suggerendone un impiego più precoce in questi pazienti altamente farmaco-resistenti.

Bibliografia

1. JH Cross et al. Expert opinion on the management of Lennox-Gastaut Syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Frontiers in Neurology* 2017;8:505:1-18
2. A Verrotti et al. The pharmacological management of Lennox-Gastaut Syndrome and critical literature Review. *Seizure* 2018;63:17-25
3. S Auvin. Use of Perampanel in children and adolescents with Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy & Behavior* 2017;74:59-63



Utilità dell'analisi di sorgente applicata a segnale HD-EEG nello studio prechirurgico: a case report

G. Nobile, G. Prato, M. Cataldi, P. Lanteri, G. Morana, D. Tortora, A. Consales, M. Mancardi, L. Nobili

IRCCS Giannina Gaslini, DINOEMI, Università di Genova, Genova

Riportiamo il caso del paziente A.P affetto da epilessia farmaco-resistente valutato per trattamento chirurgico. Maschio 15 anni, destrimane. Familiarità negativa per epilessia e CF. Gravidanza decorsa fisiologicamente, nato a termine. Sviluppo psicomotorio Fisiologico, negata CF.

In Anamnesi Patologica Remota storia di febbri ricorrenti associate a afte orali, attualmente tale quadro risulta risolto. Frequenta il II° anno di Liceo con profitto. L'esordio delle crisi avviene a 13 anni con episodio critico, al risveglio, caratterizzato da deviazione capo verso dx seguita da difficoltà all'eloquio, clonie emilato dx e successiva generalizzazione.

Attualmente presenta pluriquotidiane crisi minori con mioclonie palpebrali sx associate a senso di confusione, più rare generalizzazioni.

Risulta farmaco-resistente a AED in politerapia. Durante registrazioni V-EEG sono state registrate anomalie intercritiche in regione frontale sinistra suggestive di FCD. Tuttavia, alle indagini RM (1.5T ,3 T) non sono state evidenziate anomalie specifiche. Il paziente è stato sottoposto a registrazioni HD-EEG ed è stata applicata analisi di sorgente agli spikes che ha localizzato l'origine degli spikes a partire dal fondo di un solco frontale sx. Una successiva rivalutazione del neuroimaging ha permesso di individuare la presenza di una probabile FCDII. La PET e la sequenza ASL della RM hanno confermato area di restrizione della vascolarizzazione, comprendente la lesione individuata dal source modelling, seppur in maniera più estesa. Tale indagini hanno consentito di proseguire lo studio prechirurgico, senza ricorrere alla stereo-EEG.

Il caso conferma che, specialmente nel caso di FCDII, con RM apparentemente negativa, l'analisi di sorgente costituisce un valido ausilio per lo studio prechirurgico.

Bibliografia

- 1. Localizing value of electrical source imaging: Frontal lobe, malformations of cortical development and negative MRI related epilepsies are the best candidates.*
- 2. Abdallah C, Maillard LG, Rikir E, Jonas J, Thiriaux A, Gavaret M, Bartolomei F, Colnat-Coulbois S, Vignal JP, Koessler L.*
- 3. Neuroimage Clin. 2017 Aug 8;16:319-329*



Stato di Male Epilettico: gestione nell' Azienda Area Vasta Romagna

D. Passarelli¹, F.D. Baccarini², Y. Bartolini⁴, G. Bini⁵, C. Bomprezzi⁴, E. Cordella⁵, A.R. Guidi¹, C. Tiani⁶, I. Valenti³

¹Neurologia Ravenna AVR, ²Rianimazione Ravenna AVR, ³Pronto Soccorso - Medicina d'Urgenza Ravenna AVR, ⁴Neurologia Cesena AVR, ⁵Rianimazione Cesena AVR, ⁶Pronto Soccorso - Medicina d'Urgenza Cesena AVR

La sanità pubblica in Romagna è organizzata secondo un criterio di integrazione dei servizi ospedalieri che ne fanno parte.

In quest'ambito, i neurologi che si occupano di epilessia insieme ai colleghi dei Pronto Soccorsi e delle Rianimazioni hanno organizzato un percorso comune, condiviso, di gestione dello Stato di Male Epilettico (SME).

I clinici delle diverse sedi dell'Area Vasta Romagna (AVR), coinvolti nella gestione della patologia nelle sue diverse fasi, si sono incontrati in riunioni mensili multidisciplinari, hanno condiviso le modalità operative delle diverse Unità Operative, raccolto dal data-base dell' elettroencefalografia i dati relativi ai pazienti con SME per l'anno 2017.

La raccolta di tali dati ci ha permesso l'individuazione di un percorso comune al PS, Rianimazione e Neurologia, la valutazione del "peso" della patologia in AVR, il "censimento" dei mezzi a disposizione e l'analisi delle necessità.

Il percorso individuato ci conduce a una gestione diagnostica e terapeutica dello SME omogenea. Ruoli professionali e tempi definiti ci hanno portato a condividere e al contempo utilizzare in maniera più corretta le risorse a disposizione, evitare ritardi e ad intervenire nel presidio ospedaliero di accesso, nelle ore in cui è presente il neurologo ed è possibile l'utilizzo rapido alla metodica EEG.

Lo stato di male epilettico patologia tempo dipendente richiede una diagnosi e un trattamento immediato; Abbiamo tentato di delineare un percorso di gestione unitario e condiviso per dare una risposta adeguata in una realtà aziendale complessa come l'AVR.

Bibliografia

- 1. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Trinka E1,2,3, Cock H4, Hesdorffer D5, Rossetti AO6, Scheffer IE7, Shinnar S8, Shorvon S9, Lowenstein DH10. ; Epilepsia. 2015 Oct;56(10):1515-23.*
- 2. Mortality, morbidity and refractoriness prediction in status epilepticus: Comparison of STESS and EMSE scores Giovanni G1, Monti G1, Tondelli M2, Marudi A3, Valzania F4, Leitinger M5, Trinka E6, Meletti S7. Seizure. 2017 Mar;46:31-37.*



Cannabidiolo galenico nel trattamento delle crisi in pazienti pediatriche con Encefalopatia Epilettica

N. Pietrafusa, A. Ferretti, M. Trivisano, L. de Palma, C. Calabrese, G. Carfi Pavia, I. Tondo, S. Cappelletti, F. Vigevano, N. Specchio

Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Roma

Riportiamo l'esperienza dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù nell'utilizzo del Cannabidiolo (CBD) per il trattamento di pazienti pediatriche affette da Encefalopatia Epilettica (EE) ed epilessia farmacoresistente

I dati sono stati raccolti in maniera prospettica utilizzando una formulazione galenica di CBD. Sono stati arruolati pazienti affetti da EE trattati con CBD per almeno 6 mesi.

Sono stati arruolati 29 pazienti, 17 femmine (58,6%). L'età media era di 9,34 anni (1,9-6,3 DS± 4,7). Il CBD è stato utilizzato per un periodo medio di 11,2 mesi (6-25 DS± 4,4). La dose media di CBD utilizzata è stata di 13,62 mg/Kg /die (5,0-25,0 DS± 6,00). Le eziologie delle EE erano: genetica in 21 pazienti, malformativa in 5 pazienti, da danno cerebrale ipossico-ischemico perinatale in 1 paziente, da patologia metabolica/mitocondriale in 2 pazienti. 11/29 (37,9%) hanno presentato una riduzione della frequenza delle crisi > 50%; un paziente con spasmi epilettici e crisi focali (sintomatiche di mutazione a KCNQ2) è diventato seizure-free. Nessun paziente ha riportato un peggioramento della frequenza delle crisi, ma 18 (62,1%) non hanno avuto alcun effetto sulla frequenza delle crisi. Gli effetti avversi sono stati riportati in 7/29 pazienti (24,14%), soprattutto sonnolenza in 4, diminuzione dell'appetito in 3 e diarrea in 2, tutti lievi e transitori; non è stata necessaria alcuna modifica della dose del CBD o degli altri farmaci antiepilettici.

I nostri dati suggeriscono un potenziale effetto terapeutico del CBD nei pazienti pediatriche con EE ed epilessia farmacoresistente con effetti collaterali lievi e transitori.

Bibliografia

1. Patel, A. et al. (2017) Cannabidiol (CBD) significantly reduces drop seizure frequency in Lennox-Gastaut syndrome (LGS): results of a dose-ranging, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (GWPCARE3), *Neurology*.
2. Porcari, G. S. et al. (2018) Efficacy of artisanal preparations of cannabidiol for the treatment of epilepsy: Practical experiences in a tertiary medical center, *Epilepsy and Behavior*.
3. Thiele, E. A. et al. (2018) Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, *The Lancet*.



Efficacia e sicurezza dello switch over-night levetiracetam versus brivaracetam

N. Pilolli¹, T. Francavilla¹, G. Boero², A. La Neve¹

¹ Centro epilessie, Policlinico di Bari, Università di Bari

² S.C. di Neurologia, Ospedale SS. Annunziata di Taranto

Il Brivaracetam, nuovo farmaco antiepilettico (FAE), agisce come ligando della proteina delle vescicole sinaptiche 2A (SV2A) con una selettività circa 15-30 volte superiore rispetto al levetiracetam¹; inibisce, inoltre, i canali del sodio; rispetto al levetiracetam, ha mostrato indurre una protezione più potente nel trattamento delle crisi epilettiche in modelli animali² e un minor rischio di sviluppare eventi avversi di tipo comportamentale/psichiatrico³.

Sette pazienti in trattamento con levetiracetam (5 M, 2 F; età media 49 anni, range 35-68) con effetti collaterali o insoddisfacente controllo delle crisi sono stati sottoposti a switch over-night a brivaracetam. Abbiamo valutato l'efficacia e la tollerabilità dopo 1 (T1) e 3 (T2) mesi dallo switch (T0).

Sono stati arruolati 6 con epilessia focale, 1 con epilessia generalizzata; età esordio epilessia: 1-20 anni; durata malattia media 43 anni (range 22- 67). Sei pazienti erano farmacoresistenti (FAE precedentemente assunti: 2-7) e sono stati sottoposti a switch per mancato controllo delle crisi con miglioramento della frequenza in 3 pazienti (riduzione >50%) già al T1, confermato al T2. Nessun paziente ha presentato effetti collaterali.

Un paziente, non farmacoresistente e seizure-free, è stato sottoposto a switch per effetti collaterali (irritabilità alla dose di LEV 1000 mg/die) con scomparsa degli stessi dopo assunzione del brivaracetam e rimanendo seizure-free.

La dose di BRV al momento dello switch è stata tra 100 e 200 mg/die, stabile nel corso dei successivi controlli.

Il nostro studio conferma l'efficacia e la sicurezza dello switch over-night levetiracetam versus brivaracetam.

Bibliografia

1. Lynch BA, Bambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:9861-9866.
2. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam, a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *British journal of pharmacology*. 2008, Vol. 154(8), 1662-71.
3. D'Souza J, Johnson M, Borghs S. Meta-analysis of nonpsychotic behavioural treatment emergent adverse events in brivaracetam and levetiracetam development programmes. *Epilepsia*. 2012;53:118.



Lamotrigina nel trattamento dell'epilessia mioclonica giovanile: studio retrospettivo su efficacia e tollerabilità

M. Ricci, I. Contaldo, C. Veredice, M. Quintiliani, M. L. Gambardella, M. Apicella, D. I. Battaglia

Neuropsichiatria infantile; Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Cacro Cuore, Roma

L'epilessia mioclonica giovanile (JME) ha generalmente una buona risposta alla terapia antiepilettica, in particolare all'acido valproico. Il valproato è il farmaco di prima linea nei maschi, mentre nelle femmine in età fertile è consigliato l'utilizzo di un farmaco alternativo a causa della teratogenesi e degli effetti collaterali endocrino-metabolici del valproato. Trai farmaci alternativi è consigliata la lamotrigina sebbene alcuni studi riportino un effetto promioclonico. L'obiettivo dello studio è valutare restrospektivamente la tollerabilità e l'efficacia della lamotrigina nelle pazienti femmine in età fertile con JME in carico presso il nostro centro.

Sono stati arruolati 8 casi afferiti presso il nostro centro dal 2012 al 2019, con diagnosi di JME. Sono stati valutati: anamnesi personale e familiare, esame neurologico, età di esordio, tipo e frequenza di crisi, caratteristiche elettroencefalografiche in veglia e sonno, efficacia e tollerabilità degli AED somministrati e conseguente modifica dopo inserimento della Lamotrigina.

Età di esordio tra i 12 e i 15 anni. 5/8 hanno effettuato lo shift dal vaproato alla lamotrigina, nonostante il controllo delle crisi poiché in età fertile, 3/8 dal levetiracetam alla lamotrigina, per inefficacia o effetti collaterali. In 7 /8 si è osservata ricomparsa delle crisi tonico-cloniche, aumento delle crisi miocloniche e incremento delle attività parossistiche all'EEG.

La nostra osservazione, come evidenziato da altri report, suggerisce che l'utilizzo della Lamotrigina nella JME può determinare un peggioramento delle crisi miocloniche ed in alcuni casi anche tonico-cloniche generalizzate. Appare utile eseguire studi su ampie casistiche per convalidare tale dato.

Bibliografia

- 1. Serafini A. et al, Treatment of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Patients of Child-Bearing Potential. 2019 Mar;33(3):195-208.*
- 2. Machado RA, et al Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. Seizure. 2013 Dec;22(10):846-55.*
- 3. Morris GL et al, Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. Epilepsy Behav. 2004 Aug;5(4):509-12.*



La percezione delle emozioni in una paziente sottoposta a lobectomia temporale anteriore destra

M. Russo¹, R. Rizzi¹, E. Ghidoni¹, M. Bondavalli¹, F. Valzania¹, G. Giovannini², G. Pavesi², S. Meletti²

¹ Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia

² Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Modena

Alcuni studi di neuroimaging funzionale supportano l'ipotesi che, a differenza dell'amigdala sinistra, implicata nella processazione consapevole delle emozioni, l'amigdala destra sia coinvolta nei processi automatici delle emozioni (1). Riportiamo il caso di una ragazza sottoposta ad asportazione di polo temporale, amigdala e uncus di destra per crisi epilettiche sintomatiche di cavernoma.

Una ragazza di 27 anni presentava da circa un anno episodi di paura improvvisa, déjà-vu e odore sgradevole. La RM encefalo documentava la presenza di un cavernoma del polo temporale destro. La paziente veniva sottoposta a video-EEG in privazione ipnica con registrazione di una crisi a partenza dalla regione temporale destra e iniziava levetiracetam con riduzione delle crisi. Sulla base dei dati elettro-clinici veniva proposta una lesionectomia allargata che includesse polo, amigdala e uncus.

La paziente è stata operata e non ha più manifestato crisi epilettiche. Sta continuando per il momento la terapia antiepilettica. Negli ultimi mesi ha tuttavia presentato crisi d'ansia dopo la visione di film o opere d'arte ad alto contenuto emotivo, con tendenza ad immedesimarsi nelle scene che vede.

I dati di neuroimaging funzionale disponibili supportano l'ipotesi di una relazione tra processazione inconscia delle emozioni e attivazione dell'amigdala destra attraverso una via visiva sottocorticale (2). E' possibile che la paziente compensi la mancanza di un sistema di percezione emotiva più automatico con uno più consapevole e astratto, mediato dall'amigdala sinistra e che tale meccanismo di compenso possa andare in crisi se sovrastimolato dopo esposizione ad un eccesso di stimoli.

Bibliografia

1. Baas D, Aleman A, Kahn RS. Lateralization of amygdala activation: a systematic review of functional neuroimaging studies. *Brain Research Reviews* 45 (2004) 96– 103.
2. Gainotti G. A historical review of investigations on laterality of emotions in the human brain. *J Hist Neurosci.* 2018 Nov 26:1-19.



Brivaracetam in pazienti pediatrici con epilessia farmacoresistente

A. Russo¹, P. Bonanni², V. Cuteri³, A. Danieli², T. Messana¹, A. Boni¹, M. Santucci¹, G. Gobbi⁴

¹ IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Bologna

² l'IRCCS "Medea" - La Nostra Famiglia di Conegliano, U.O.C Epilessia e Psicopatologia, Conegliano

³ Università degli Studi di Bologna, Neuropsichiatria Infantile, Bologna

⁴ Università degli Studi di Modena e Reggio-Emilia, Neuropsichiatria Infantile, Modena

Il Brivaracetam (BRV) è il derivato n-propilico del Levetiracetam ed è indicato come terapia aggiuntiva nelle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria dai 4 anni di età. Il suo meccanismo d'azione sembra multiplo: blocco delle correnti del sodio voltaggio-dipendenti, facilitazione delle correnti del potassio ed interazione con la proteina SV2. Il nostro obiettivo è valutare efficacia e tollerabilità del BRV in pazienti pediatrici con epilessia farmacoresistente.

Lo studio è retrospettivo. Il BRV è stato introdotto in add-on nel trattamento di 8 pazienti di età inferiore a 16 anni e con epilessia farmacoresistente, afferenti all'IRCCS-ISN di Bologna e all'IRCCS "Medea" La Nostra Famiglia di Conegliano. Il BRV è stato introdotto ad 1mg/Kg/die con incrementi di 1 mg/Kg/die ogni 7 giorni fino ad una dose massima di 2mg/Kg/die. Efficacia e tollerabilità sono state analizzate nei pazienti con almeno 3 mesi di follow-up.

Tutti i pazienti dello studio hanno assunto BRV regolarmente. Un solo paziente ha presentato peggioramento delle problematiche comportamentali. Tre mesi dopo l'introduzione del BRV 2 pazienti erano liberi da crisi (Epilessia focali strutturali), 4 presentavano una riduzione della frequenza delle crisi del 75% (2 Spasmi infantili, 1 Sindrome di Dravet, 1 EPR atipica) e 2 del 50% (1 Epilessia focale a causa sconosciuta e 1 Spasmi infantili). 4 pazienti presentavano un follow-up a 6 mesi con persistenza dei benefici riscontrati a 3 mesi.

BRV ha mostrato un buon profilo di efficacia e tollerabilità in pazienti pediatrici con epilessia farmacoresistente, soprattutto a causa strutturale.

Bibliografia

1. Klein P. et al. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2016
2. Coppola G. et al. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. *Drug Des Devel Ther.* 2017
3. Milovanovic JR. et al. Evaluation of brivaracetam: a new drug to treat epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2017



Brivaracetam nel trattamento dell'epilessia focale farmaco-resistente: dati preliminari di efficacia e tollerabilità

E. Savastano¹, P. Pulitano², M.T. Faedda², L. Davi², O. Mecarelli¹

¹ *Dipartimento di Neuroscienze Umane, Sapienza Università di Roma*

² *Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Umberto 1°, U.O.C Neurofisiopatologia e Malattie Neuromuscolari*

Il Brivaracetam (BRV) è un farmaco antiepilettico con alta affinità per le vescicole sinaptiche SV2A, recentemente approvato come terapia aggiuntiva delle crisi epilettiche focali con o senza secondaria generalizzazione in adulti e bambini (> 4 anni).¹

Obiettivo dello studio è stato di valutare (in aperto e prospetticamente) gli effetti della somministrazione di BRV in termini di efficacia, tollerabilità, modificazioni EEG in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente.

Abbiamo arruolato consecutivamente 62 pazienti (28 maschi e 35 femmine; età media 32±17 aa), con epilessia focale farmaco-resistente (durata media di malattia di 14,5 aa) trattati con BRV in add-on (da 50 mg a 200 mg). In basale la frequenza delle crisi era in 18 pazienti giornaliera (29%), in 23 plurisettimanale (37%), in 15 mensile o plurimensile (24%), in 6 pluriannuale (10%).

Tutti i pazienti hanno effettuato visita neurologica ed EEG (valutazione ispettiva e quantitativa) in basale e a 3 e 6 mesi. A 23 pazienti, privi di significativi deficit cognitivi, sono stati somministrati in basale test neuropsicologici (QOLIE31, Epworth Sleepness Scale ESS, Irritability in epilepsy Questionnaire I-EQ), e 12 di questi li hanno ripetuti a 6 mesi.

15/62 pazienti hanno sospeso BRV per eventi avversi (EA). Il follow-up è di 3 mesi in 20/62 e di 6 mesi in altri 20/62 pazienti (7/62 hanno un follow-up troppo breve).

Su 40 pazienti con follow-up ≥ 3 mesi la frequenza delle crisi è risultata: ridotta > 50 % in 12 (30%) , < del 50% in 15 (37,5%) e invariata in 13 (32,5 %). 27 pazienti (67,5%) hanno riferito una riduzione della durata delle crisi e dei tempi di recupero.

Il 50 % dei pazienti ha riferito EA, caratterizzati da: astenia, irrequietezza, disturbi del sonno, cefalea, vertigini e disturbi gastrointestinali. Un solo paziente ha presentato rash cutaneo e un altro la riacutizzazione del disturbo psicotico preesistente.

La valutazione neuropsicologica preliminare a sei mesi in 12 pazienti rispetto al basale ha evidenziato una discreta riduzione del punteggio complessivo degli score dell'ESS e invariati i punteggi complessivi del QOLIE31 e dell' I-EQ. I dati relativi alla valutazione ispettiva e quantitativa dell'EEG sono in corso di valutazione.

Nella nostra casistica in aperto BRV si è dimostrato discretamente efficace nel trattamento delle epilessie focali farmaco-resistenti, con un profilo di sicurezza e tollerabilità accettabili.

Bibliografia

- Toledo M, Whitesides J, Schiemann J, et al. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. Epilepsia 2016; 57: 1139–1151.*



Efficacia e tollerabilità di Brivaracetam in pazienti con epilessia farmacoresistente e sclerosi temporale mesiale

M.C. Servalli, S. Quadri, E. Venturelli, C. Foresti, B. Frigeni, M. Viscardi

UOC Neurologia – ASST Papa Giovanni XXIII Bergamo

L'epilessia sostenuta da sclerosi temporale mesiale spesso si associa a crisi non controllate dalla terapia. Brivaracetam è una nuova molecola utilizzabile dai 16 anni di età in terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi focali con o senza generalizzazione secondaria. Ha un meccanismo d'azione selettivo interagendo con la proteina SV2A delle vescicole sinaptiche neuronali. Presenta un buon profilo di sicurezza e un basso indice d'interazione.

Valutare l'efficacia e la sicurezza di Brivaracetam, in termini di responder rate e retention, somministrato in add on in una piccola serie di pazienti con un'epilessia sostenuta da sclerosi temporale mesiale, non candidabili alla chirurgia. Profilo di tollerabilità di BRIV.

Sono stati reclutati nove pazienti con un'epilessia sintomatica del lobo temporale e sclerosi ippocampale farmacoresistente. Brivaracetam è stato aggiunto in add-on alla terapia abituale. La frequenza critica al basale è stata valutata nei mesi prima. Nel follow up valutiamo efficacia e tollerabilità di BRIV aggiunto alla terapia in atto.

Nove pazienti (3M, 6F) con un'età media di 51 anni (range 39-68) e una lunga storia di epilessia sintomatica da sclerosi ippocampale farmacoresistente, politrattati (media...), in trattamento anche con Levetiracetam e non candidabili alla chirurgia. Brivaracetam è stato introdotto in add on fino ad una dose compresa tra 75 e 200 mg/die. Ad un follow up massimo di 8 mesi si rilevano valori significativi di retention e responder rate.

Brivaracetam è una molecola efficace e ben tollerata che può essere introdotta in modo sicuro in pazienti che presentano un'epilessia di difficile trattamento farmacologico, politrattati anche con Levetiracetam.

Bibliografia

- 1. Klein P. et Al. A review of the pharmacology and clinicaefficacy of brivaracetam. Clinical Pharmacology: Advances and Applications 2018;10 1-22*
- 2. Coppola G. et Al. New developments in the management of partial-onset epilepsy: role of brivaracetam. Drug Design, Development and Therapy 2017;11 643-657*
- 3. Palleria C. et Al. Perspectives on treatment options for mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Expert Opin. Pharmacother. (2015) 16(15)*



Stato epilettico afasico associato a condizione uremica

F. Turco, P. Banfi

U.O.C. Neurologia e Stroke Unit- Dipartimento Medicina di Emergenza – Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi Università dell'Insubria- Varese

Presentiamo il caso di un uomo di 70 anni destrimane, affetto da insufficienza renale cronica (IRC) in trattamento emodialitico, giunto all'osservazione per un disturbo dell'eloquio caratterizzato da afasia espressiva ad esordio acuto e ad andamento progressivo con fasi di arresto dell'eloquio di durata variabile fino ad alcune ore più volte nella giornata da due giorni; all'osservazione neurologica appariva vigile, afasico, in grado di eseguire ordini semplici, senza deficit motori. Gli esami ematochimici rilevavano un aumento della creatinina plasmatica (7.5 mg/dl), gli elettroliti plasmatici erano sostanzialmente nella norma.

La Risonanza Magnetica (RM) encefalica con sequenze DWI e angio-RM del circolo arterioso extra ed intracranico non avevano rilevato lesioni acute e/o subacute di significato ischemico nè alterazioni vascolari. L'EEG registrato per circa 30' ha documentato scariche ripetitive di attività delta ritmica di ampio voltaggio sulle regioni fronto-centro-temporali di sinistra con tendenza alla diffusione controlaterale.

La somministrazione di benzodiazepine ev (Lorazepam 2 fl) seguita da Lacosamide 400 mg ha portato alla risoluzione dello SE con ripresa brusca e completa dell'eloquio in alcune ore. L'EEG prolungato ha consentito la diagnosi di Stato Epilettico (SE) focale a semeiologia non motoria senza alterazione della coscienza ad eziologia dismetabolica in paziente adulto senza storia di epilessia.

Lo stato epilettico afasico (SEA) è un'entità rara (1) che andrebbe inserita nella diagnostica differenziale dei disturbi acuti e persistenti dell'eloquio (2). Solitamente è associato a lesioni strutturali encefaliche (stroke, traumi, tumori); più raramente è stato descritto in condizioni dismetaboliche senza danno strutturale (3).

Bibliografia

1. Ericson EJ, Gerard EE, Macken MP, Schuele SU. Aphasic status epilepticus: electroclinical correlation. *Epilepsia* 2011, 52:1452-8.
2. Quintas S, Rodriguez-Carrillo JC, Toledano R, Toledo M et al. When aphasia is due to aphasic status epilepticus: a diagnostic challenge *Neurocl Sciences* 2017 <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3218-9>
3. Kye MS, Lee JJ, Kim BK et al Aphasic Status Epilepticus associated with uremia. *Journal of Epilepsy Research* 2017 eISSN 2233-6257.



Clinical 'effectiveness' di Cannabidiolo (CBD) nelle Epilessie Farmacoresistenti: studio open-label

M.S. Vari, F. Marchese, M.F. Aiello, E. Amadori, G. Balagura, C. Minetti, P. Striano

UO Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, DINOGMI - Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Istituto "G. Gaslini", Università di Genova

Il Cannabidiolo (CBD), uno dei principali componenti della Cannabis Sativa, ha proprietà antiepilettiche senza effetti psicoattivi. In recenti studi, l'utilizzo di Epidiolex®, una formulazione farmaceutica di CBD altamente purificato, ha rivelato il suo potenziale ruolo nel trattamento delle epilessie farmacoresistenti (TRE) a diversa eziologia. Tuttavia, i dati relativi agli effetti ottenuti dalla somministrazione di olio di CBD sono scarsi.

Valutare l'effectiveness di una specifica formulazione di olio di CBD (24%) in add-on su pazienti con TRE. Lo studio retrospettivo, non interventistico, ha considerato la variazione della frequenza (riduzione delle crisi $\geq 50\%$; riduzione delle crisi $< 50\%$; libertà da crisi) delle crisi a 6 mesi e la presenza di effetti collaterali od aggravamento delle crisi.

37 pazienti (46% femmine) con età media di 16,1 anni (DS=12,39; range: 2-54 anni). La durata media del follow-up è di 1.4 ± 0.46 anni (range: 24-72 settimane) La dose terapeutica media di CBD raggiunta è stata 158,9 mg/die (range: 42-1500 mg/die). Dopo 40 mesi, 27 pazienti (73%) hanno presentato un miglioramento della sintomatologia con riduzione delle crisi maggiore del 50% e con una migliore effectiveness sulle crisi focali motorie (88%) e sui drop-attacks (100%). Nessuno ha riferito effetti collaterali o aggravamento; un paziente ha sospeso CBD per mancata efficacia.

I nostri dati supportano l'utilità di add-on con CBD in pazienti con TRE. A seguito dell'approvazione di Epidiolex® per il trattamento della Sindrome di Dravet e Lennox-Gastaut è necessario acquisire ulteriori dati sull'efficacia di altre formulazioni di CBD in pazienti con differenti forme farmacoresistenti.

Bibliografia

- Devinsky O, Nabbout R, Miller I et al "Long-term cannabidiol treatment in patients with Dravet syndrome: An open-label extension trial" Epilepsia. 2019;60:294-302.*
- Szaflarski JP, Bebin EM, Cutter G, et al. Cannabidiol improves frequency and severity of seizures and reduces adverse events in an open-label add-on prospective study. Epilepsy Behav. 2018;87:131-136*
- O'Connell B, Gloss D, Devinsky O. Cannabinoids in treatment-resistant epilepsy: A review. Epilepsy Behav. 2017;70:341-8.*



Farmacovigilanza e prescrizione off-label in epilettologia in età pediatrica: progetto multidisciplinare all' IRCCS Burlo Garofolo

C. Zanus¹, M. Trojniak², M. Giurin², G.M. Di Marzio¹, P. Costa¹, M. Carrozzi¹

¹ S.C. di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Burlo Garofolo

² S.S.D. di Farmacia, IRCCS Burlo Garofolo

Nel trattamento antiepilettico in età pediatrica la non rara necessità di prescrizioni off-label si aggiunge ad un processo già di per sé complesso che raggiungendo l'obiettivo di controllare le crisi epilettiche deve tener conto del profilo di sicurezza e tollerabilità dei farmaci. Allo scopo di implementare le conoscenze del profilo rischio-beneficio di questi farmaci per il trattamento di disturbi neuropsichiatrici, è stato avviato un progetto multidisciplinare di farmacovigilanza con l'obiettivo di valutare la sicurezza d'uso di questi medicinali e le loro interazioni clinicamente rilevanti.

Il progetto include una fase di analisi retrospettiva dei ricoveri presso la S.C. di Neuropsichiatria Infantile dell'IRCCS Burlo Garofolo relativi al periodo 2016-2018 e una fase di studio osservazionale della coorte di pazienti ricoverati nel periodo 2019-2020. I pazienti ricoverati hanno età compresa tra 1 mese e 18 anni. Il progetto propone un'attività di farmacovigilanza multidisciplinare (clinico, farmacista) attraverso la quantificazione delle segnalazioni ADR e delle interazioni farmacologiche e il confronto tra farmaci off-label e on-label.

Dall'analisi retrospettiva emerge che la prescrizione off-label in ambito neuropsichiatrico riguarda frequentemente la terapia dell'epilessia, contesto nel quale sono più frequenti le reazioni avverse nella stessa misura per i farmaci off-label e on-label. Le reazioni avverse sono nella metà dei casi gravi e riguardano in gran parte soggetti in politerapia.

Si presentano i risultati preliminari emersi dalla fase iniziale del progetto e alcune riflessioni circa l'utilità dell'approccio multidisciplinare proposto.

Bibliografia

1. Kuchenbuch M, Chemaly N, Henniene KM et al. Off-label use and manipulations of antiepileptic drugs in children: Analysis of the outpatient prescriptions in a tertiary center. *Epilepsy Behav.* 2018 May; 82:133-139.
2. Franco V, Canevini MP, Capovilla G et al. Off-label prescribing of antiepileptic drugs in pharmacoresistant epilepsy: a cross-sectional drug utilization study of tertiary care centers in Italy. *CNS Drugs.* 2014 Oct;28(10):939-49.
3. Amann JP, Glauser T, Chiron C. Developing antiepileptic drugs in children: balancing protection and access. *Handb Clin Neurol.* 2013; 111:741-6.

Poster

*EPILETTOLOGIA IN ETÁ
PEDIATRICA*



Disturbo da deficit di attenzione e iperattività nei bambini con epilessia: caratterizzazione clinica e trattamento farmacologico

P. Bernardo^{1,2}, G. Terrone², S. Pisano¹, A. Rubino², G. Grimaldi¹, A. Coppola³, C. Bravaccio², S. Buono¹, S. Striano³

¹ *Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Ospedale pediatrico Santobono-Pausilipon, Napoli*

² *Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II, Napoli*

³ *Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive e Odontostomatologiche, Facoltà di Medicina, Centro di Epilessia Federico II, Università di Napoli, Napoli*

Il disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività (ADHD), in particolare il sottotipo disattento, è la comorbidità più frequente nei bambini con epilessia¹. Il metilfenidato è l'opzione farmacologica più appropriata nei soggetti con ADHD². Tuttavia esiste il rischio di una riduzione della soglia convulsiva che ne rende l'uso in pazienti con epilessia (soprattutto quando le crisi non sono ben controllate) controverso³.

Caratterizzazione del fenotipo clinico e valutazione della tollerabilità e dell'efficacia del metilfenidato nei bambini con epilessia.

Sono stati inclusi 5 bambini in età scolare con coesistenza di ADHD ed epilessia. Tutti i bambini hanno effettuato una valutazione clinica, neurocognitiva e i genitori hanno completato la scala Conners per misurare i sintomi dell'ADHD nei loro bambini. Abbiamo considerato il pattern elettroclinico, la frequenza delle crisi, tipo e numero di farmaci antiepilettici prima e durante il trattamento con metilfenidato. I bambini sono stati rivalutati dopo 1 mese e dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.

Quattro bambini avevano ADHD-sottotipo combinato; un bambino aveva ADHD-sottotipo disattento; uno dei 5 aveva un disturbo oppositivo provocatorio in comorbidità. Il QI era mostrava una disabilità intellettiva in due bambini. Il metilfenidato è stato ben tollerato in tutti i soggetti senza variazione del pattern elettro-clinico; in quattro soggetti è risultato efficace sui sintomi core ADHD; in una bambina è stato sospeso per scarsa efficacia dopo due settimane (paziente con epilessia genetica scarsamente controllata e mutazione della prodocaderina 19).

La valutazione di comorbidità psichiatriche e il possibile trattamento farmacologico, dovrebbe essere incorporata nella gestione standard dell'epilessia pediatrica, dopo una accurata definizione del fenotipo comportamentale, epilettico e, quando possibile, eziologico.

Bibliografia

- 1. Auvin S. Pharmacological treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with epilepsy. Rev Neurol (Paris). 2019 Jan 18;*
- 2. Dunn DW. Should pediatric neurologists play a role in the management of the most common psychiatric comorbidities in children with epilepsy? Practical considerations. Epilepsy Behav. 2018 Dec 14;*
- 3. Auvin S, Wirrell E, Donald KA, et al. Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. Epilepsia. 2018 Oct;59(10):1867-1880.*



Epilessia e disturbi del linguaggio in bambina con mutazione ereditata del gene GRIN2A: descrizione di un caso familiare

A. Bonuccelli¹, N. Carli¹, B. Masini¹, D. Perna¹, D. Peroni¹, A. Orsini¹, M. Esposito¹

¹ Neurologia Pediatrica, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Descriviamo il caso di Sofia, bambina di nove anni con epilessia e disturbo del linguaggio.

Sofia ha presentato un primo episodio critico focale a 8 anni di età caratterizzato da fissità dello sguardo, deviazione della rima buccale e perdita di coscienza. All'elettroencefalogramma sono state riscontrate anomalie sulle regioni frontocentrotemporali destre con tendenza alla diffusione. Per tale motivo, in altro centro, era stata iniziata terapia con clonazepam. La RM encefalo, lo screening metabolico e l'array-CGH sono risultati nella norma. Viene inoltre gradualmente sospeso il clonazepam e introdotta terapia con acido valproico con controllo clinico. La valutazione funzionale ha riscontrato un disturbo misto dello sviluppo linguistico recettivo-espressivo, un ritardo significativo delle prime acquisizioni scolastiche e uno sviluppo cognitivo in area limite. Si segnala, inoltre, familiarità per epilessia, il padre di Sofia ha presentato un episodio critico a tre anni di età per cui ha assunto trattamento antiepilettico fino ai diciotto anni. Il pannello NGS per epilessie, infine, ha mostrato la presenza di una mutazione del gene GRIN2A, ereditata dal padre.

Le mutazioni del gene GRIN2A, che codifica per una subunità dei recettori NMDA, sono associate ad un ampio fenotipo clinico caratterizzato da associazione di epilessia con punte centrotemporali e disturbi del linguaggio.

Descriviamo un caso familiare di epilessia focale monogenica dell'infanzia associata a disturbi del linguaggio.

Bibliografia

- 1. Strehlow V et al. GRIN2A-related disorders: genotype and functional consequence predict phenotype. Brain 2019*



Su un modello di transizione delle cure della persona con epilessia c.o. l'Azienda ARNAS Civico e Di Cristina di Palermo

D. Buffa¹, F. Consolo¹, G.D. Puma¹, V. Raieli¹, A. D'Amico², L. Zummo³, F. Drago², G. Plicato², L. Silvestri², F. Vanadia¹

¹ *ARNAS Civico, Di Cristina Benfratelli, UO di Neuropsichiatria Infantile, Palermo*

² *Scuola di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Palermo*

³ *ARNAS Civico, Di Cristina Benfratelli, UO di Neurologia, Palermo*

La transizione delle cure dall'età evolutiva all'età adulta è un processo che deve essere intrapreso non appena risulta evidente che l'epilessia, esordita in età pediatrica, non recede e ha come obiettivo quello di assicurare la continuità terapeutica e di preparare il paziente e i suoi caregivers ad un approccio dell'assistenza centrato sull'individuo piuttosto che sulla famiglia. Proponiamo il modello di transizione delle cure adottato nella nostra Azienda con le risorse disponibili: neuropsichiatra infantile, neurologo, coordinatore del processo, psicologo.

E' stato elaborato un PDTA AZIENDALE con la partecipazione delle Unità operative di NPI, neurologia e psicologia dell'ARNAS. Sono stati arruolati otto pazienti di età compresa fra 17 e 25 anni. Il modello prevede le seguenti fasi: istituzione dell'equipe e di un ambulatorio dedicati, rivalutazione diagnostica, compilazione della scheda epilettologica e psico-anamnestica, presa in carico da parte del neurologo.

Il processo di transizione ha offerto l'opportunità di confermare o rivalutare la diagnosi e di completare le indagini diagnostiche. L'intervento psicologico ha favorito una maggiore autonomia nella gestione della malattia.

In letteratura non esistono modelli standardizzati per la transizione delle cure della persona con epilessia. Il percorso adottato ci ha offerto l'opportunità di sperimentare la validità ma anche le criticità del processo.



Trattamento con Perampanel in pazienti pediatriche con epilessia farmacoresistente sintomatica

E. Caramaschi¹, P. Bergonzini¹, E. Spezia², L. Iughetti¹, A. Guerra¹

¹ Neurologia Pediatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena

² Pediatria Ospedale Guglielmo da Saliceto – Piacenza

Il ruolo dei recettori AMPA nell'epilettogenesi è sempre più in evidenza. Perampanel è un antagonista selettivo e non competitivo dei recettori AMPA senza azione sui recettori NMDA. Si descrivono 3 pazienti con epilessia sintomatica farmacoresistente e lunga storia di politerapia che hanno presentato controllo completo delle crisi dopo avvio di terapia con Perampanel. Caso 1: femmina di 10 aa affetta da epilessia lesionale farmacoresistente da pregressa encefalite erpetica che presenta, in terapia con VPA, LTG ed ETS, episodi critici pluriquotidiani caratterizzati da arresto psicomotorio, revulsione oculare o fissità dello sguardo, mioclonie palpebrali, flessione del busto in avanti, senza caduta, della durata di alcuni minuti. L'introduzione in terapia del perampanel ottiene il controllo completo e prolungato delle crisi. Caso 2: maschio di 13 aa con lesione da sofferenza ipossico ischemica in regione frontale posteriore destra e al vertice, con persistenza, in terapia con LEV, TPM e ACZ dopo numerose modificazioni terapeutiche, di ricorrenti crisi al risveglio caratterizzate da fissità di sguardo, rotazione del capo verso sinistra seguita da rotazione su se stesso. Il perampanel conduce a completo controllo della sintomatologia critica. Caso 3: femmina di 9 aa con polimicrogiria estesa alla regione fronto-parieto-temporale, mesiale e insulare dell'emisfero destro con minore interessamento anche del polo occipitale. In terapia con FT e ZNS, viene ricoverata in terapia intensiva per stato di male con crisi subentranti. Il perampanel interrompe lo stato di male elettro-clinico.

In tutti i pazienti la terapia è stata ben tollerata senza insorgenza di effetti collaterali.

Bibliografia

1. *Efficacy and tolerability of perampanel in children and adolescents with pharmacoresistant epilepsy: the first real-world evaluation in Asian pediatric neurology clinics.* Lin KL, Lin JJ, Chou ML, Hung PC, Hsieh MY, Chou IJ, Lim SN, Wu T, Wang HS. *Epilepsy & Behavior* 85(2018) 188-194
2. *Perampanel: Does it have broad-spectrum potential?* Potschka H, Trinka E. *Epilepsia* 2018;1-15
3. *The impact of perampanel and targeting AMPA transmission on anti-seizure drug discovery.* Lattanzi S, Striano P. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14:3, 195-197



Una dismorfogenesi sospetta

N. Carli¹, B. Masini¹, M. Esposito¹, A. Valetto², V. Bertini², M. Frisone³, D. Peroni¹, A. Bonuccelli¹, A. Orsini¹

¹ *Neurologia Pediatrica, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

² *SOD Citogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

³ *Neuropsichiatria Infantile, U.O. Pediatria-Ospedale Lamezia Terme*

Descriviamo il caso di Davide, 16 anni, giunto alla nostra osservazione per epilessia focale farmaco resistente e riscontro alla RM di displasia corticale e noduli eterotopici in emisfero destro.

Davide è in terapia con Oxcarbazepina (900 mg bid) e Levetiracetam (1500 mg bid), associati a controllo parziale delle crisi. Si effettua nuova RM, con riscontro di sovvertimento morfostrutturale destro, associato a noduli eterotopici diffusi omolateralmente, con confluenza nelle strutture ippocampali, ed erniazione dei giri orbitali destri con solco e bulbo olfattori nel piano etmoidale. Rilevata anche ectopia della neuroipofisi ed adenoipofisi ipoplasica. Al monitoraggio continuo EEG, si riscontra un'attività elettrica asimmetrica, con numerosi grafoelementi puntuti e complessi punta-onda, isolati o in sequenza, a partenza dall'emisfero destro, con diffusione inter- ed intraemisferica, che si accentuano nel sonno. Si registra crisi elettroclinica a partenza in regione temporale destra. All'indagine genetica, si riscontra una microduplicazione in Xp11.4, con coinvolgimento del gene ATP6AP2, de novo.

La letteratura descrive una correlazione della mutazione di ATP6AP2 con ritardo mentale e crisi generalizzate tonico-cloniche, associate ad atrofia cerebrale e cerebellare. Si è inoltre valutata l'espressione del gene a livello nervoso centrale, con riscontro di essa a livello di neuroni, astrociti e microglia, principalmente a livello ippocampale, cerebellare e del bulbo olfattivo.

Abbiamo ottenuto completo controllo delle crisi con l'introduzione del Perampanel (8 mg). In attesa risultati pannello NGS per malformazioni corticali per definizione maggiore del caso.

Bibliografia

1. *Roles and function of ATP6AP2 in the brain. A. Bracke, O. von Bohlen Und Halbach*



Tetrasomia 5p con epilessia focale: descrizione di un caso

M. Duca, B. Pirri, P. Pierandrei, M. Pincherle

U.O.C. Neuropsichiatria infantile, Ospedale di Macerata

Presentiamo un caso di una bambina di sei anni affetta da sindrome da tetrasomia 5p in mosaico.

Diagnosi fetale da cariotipo da amniocentesi (isocromosoma 5p soprannumerario in parte delle cellule dell'organismo della paziente, mutazione de novo) confermata su sangue della piccola alla nascita, ricovero in terapia intensiva neonatale per insufficienza ventilatoria e ossigenodipendenza, riscontro di difetto interatriale con persistenza del forame ovale, attualmente in follow-up cardiologico.

Obiettivamente riscontro di dimorfismi facciali: ipertelorismo, padiglioni auricolari accartocciati, fossette preauricolari bilaterali, bocca piccola, facies lunaris. Per ritardo di sviluppo psicomotorio riabilitazione con logopedia e psicomotricità per un totale di quattro volte alla settimana.

Ultima valutazione cognitiva: QI completo 72 (Leiter-R), attenzione carente, difficoltà visuoperceptive e di coordinazione visuo-motoria, risonanza encefalo priva di reperti significativi. A cinque anni e tre mesi esordio dell'epilessia con episodi caratterizzati da clonie alla mano e al piede di sinistra sia in veglia che in sonno, all'elettroencefalogramma anomalie parossistiche temporo-parietali destre con tendenza alla diffusione, inserito Topiramato con iniziale parziale beneficio. Per il permanere degli episodi focali e riferite crisi secondariamente generalizzate veniva associato Acido Valproico con miglior controllo degli episodi ma eccessivo aumento ponderale, il Valproato veniva sostituito dal Levetiracetam. Ultima crisi (gennaio 2018) riferita sensazione di tremore alla mano sinistra non accompagnata da segni oggettivabili e difficoltà a mantenere la stazione eretta, all'elettroencefalogramma permaneva la presenza di un focolaio centro-temporale di destra.

Proponiamo il caso per condividere la nostra esperienza e confrontarci sulla prognosi considerato che poco viene descritto riguardo il fenotipo epilettologico di questa mutazione.

Bibliografia

1. Brock JA1, Dyack S, Ludman M, Dumas N, Gaudet M, Morash B. Mosaic tetrasomy 5p resulting from an isochromosome 5p marker chromosome: case report and review of literature. *Am J Med Genet A.* 2012 Feb;158A(2):406-11.
2. Blakey-Cheung S, Parker P, Schlafly W, Monseur B, Keppler-Noreuil K, Al-Kouatly HB. Diagnosis and Clinical delineation of mosaic tetrasomy 5p. *Eur J Med Genet.* 2019 Feb 21. pii: S1769-7212(19)30032-1.



Epilessia focale, ritardo psicomotorio e deviazione superiore parossistica degli occhi: due cause genetiche

M. Esposito¹, N. Carli¹, B. Masini¹, D. Perna¹, A. Valetto², V. Bertini², D. Peroni¹, A. Orsini¹, A. Bonuccelli¹

¹ *Neurologia Pediatrica, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

² *SOD Citogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa*

Descriviamo il caso di Aurora, giunta alla nostra prima osservazione a sei mesi di vita per episodi critici focali e disturbi della motilità oculare.

La bambina, dopo l'inizio del divezzamento, ha iniziato a presentare difficoltà di alimentazione ed episodi critici focali caratterizzati da deviazione dello sguardo, distonia degli arti superiori e restringimento dello stato di coscienza, della durata di pochi secondi. Inoltre, si sono osservati episodi pluriquotidiani di deviazione tonica dello sguardo verso l'alto con atteggiamento del collo in flessione, apparentemente compensatorio all'anomala posizione oculare, in pieno benessere, non associati a restringimento di coscienza. All'esame obiettivo si riscontravano lievi note dismorfiche. L'EEG mostrava anomalie in regioni centrotemporoposteriori, lo screening metabolico e la RM encefalo sono risultati negativi. L'array-CGH ha rilevato una microduplicazione, ereditata dalla madre, di 1,5 Mb in Xp22.31 mentre il pannello NGS per epilessie ha mostrato una mutazione de novo del gene CACNA1A. E' stata intrapresa terapia con fenobarbital, con riduzione degli episodi critici, successivamente modificata con acido valproico e poi gradualmente sospesa. Persistono i disturbi della motilità oculare.

Sono pochi i casi in letteratura di microduplicazione in Xp22.31; caratteristiche comuni ai soggetti già descritti sono le difficoltà di alimentazione, il ritardo psicomotorio, l'epilessia e le lievi note dismorfiche. Infine, la deviazione superiore tonica parossistica degli occhi è riportata, in recenti studi, come precoce manifestazione delle mutazioni del gene CACNA1A.

Definizione del fenotipo delle microduplicazioni Xp22.31 e delle mutazione del gene CACNA1A.

Bibliografia

1. *Esplin D et al. Nine patients with Xp22.31 microduplication, cognitive deficits, seizures, and talipes anomalies. Am J Med Genet Part A 999:1-7*
2. *Tantsis EM et al. Eye movement disorders are an early manifestation of CACNA1A mutations in children. Dev Med Child Neurol. 2016 Jun;58(6):639-44*



Risultati di un progetto conoscitivo ed educativo sull'epilessia rivolto ad insegnanti di Bologna e provincia

M. Filippini¹, B. Mostacci¹, B. Carnevali², A. Boni¹, G. Fiori¹, T. Messina¹, A. Pini¹, A. Russo¹, M. Santucci¹, P. Tinuper^{1,2}, C. Zenesini¹, G. Gobbi³, T. Levorato³

¹ IRCCS Istituto delle Scienze neurologiche di Bologna

² Università di Bologna

³ Associazione Epilessia Emilia Romagna

La qualità della vita del bambino con epilessia e della sua famiglia dipende significativamente dal funzionamento scolastico (1). Un contesto scolastico caratterizzato da pregiudizi e scarsa informazione rispetto all'epilessia può generare uno stigma con conseguente disagio psicologico nel bambino e nei genitori. Il progetto "A scuola di Epilessia" mira a conoscere il livello di informazioni posseduto dagli insegnanti rispetto all'epilessia, a fornirgli una formazione diretta ed a valutare il livello di cambiamento delle conoscenze.

Sono stati organizzati due eventi formativi per 122 insegnanti di scuola primaria e secondaria di primo grado di due Istituti comprensivi, uno di Bologna ed uno della provincia di Bologna. Ciascuno ha previsto un intervento frontale di esperti rispetto ai temi: caratteristiche generali e specifiche dell'epilessia, gestione delle crisi e del farmaco, sport e tempo libero, funzionamento neuro comportamentale. Prima e dopo ciascun evento è stata richiesta la compilazione del questionario cartaceo "Cosa sai dell'epilessia?" (2). Le risposte fornite sono state sottoposte ad un'analisi descrittiva.

Il confronto delle risposte prima e dopo la formazione evidenzia una significativa riduzione dei "non so" parallelamente ad un aumento delle conoscenze corrette rispetto a: prevalenza, cause, possibilità di guarigione, modalità di gestione delle crisi e di somministrazione del farmaco. Inoltre, si riduce la convinzione che il bambino necessiti di un sostegno scolastico a favore di richieste differenziate.

Gli eventi formativi hanno fornito conoscenze utili nella direzione di un'attitudine positiva verso l'epilessia, ponendo così le basi per il benessere scolastico del bambino con epilessia.

Bibliografia

1. Puka K, Tavares TP, Anderson KK, Ferro MA, Speechley KN. A systematic review of quality of life in parents of children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018 May;82:38-45.
2. Mecarelli O, Messina P, Capovilla G, Michelucci R, Romeo A, Beghi E; Epischool Collaborative Group of the Lega Italiana contro l'Epilessia (LICE), De Simone R, Cerquiglioni A, Vecchi M, Boniver C, Monti F, Ferlazzo E, Gasparini S, Baldassarri C, Cesaroni E, Stranci G, Elia M, Severi S, Pizzanelli C, Ausserer H, Montalenti E, Pieri I, Germano M, Cantisani T, Casellato S, Pruna D., et al. An educational campaign about epilepsy among Italian primary school teachers. The result of a focused training program. *Epilepsy & Behavior* 2015, 42: 93-97



Epilessia Temporale Mesiale associata a Sclerosi dell'Ippocampo in paziente trapiantato: un caso di EEG ingannevole

G. Magli¹, F. Barzaghi², M. Fadda¹, G. Luzzi¹, S. Muzzu¹, D.M. Simula¹, S. Sotgiu¹, S. Casellato¹

¹ Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia in Età Evolutiva, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, A.O.U. Sassari

² Unità di Immunoematologia Pediatrica e Trapianto di Midollo Osseo, IRCSS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano

L'utilizzo di Ciclosporina-A in pazienti trapiantati è associato, nel 75% dei casi, a neurotossicità, talvolta con neuroimaging suggestiva. Lo sviluppo di epilessia temporale mesiale farmaco-resistente si associa a sclerosi ippocampale nel 40% dei casi.

M.V., 11 anni; a sei mesi diagnosi di immunodeficienza combinata grave (SCID) da deficit di ARTEMIS, eseguito trapianto di midollo osseo (TMO) e profilassi per GVHD con ciclosporina. Sindrome da attecchimento precoce trattata con ciclosporina e metilprednisolone. Non riportate crisi epilettiche, nè sintomi neurologici oggettivi post-TMO. Non eseguita RM encefalo. A 10 anni episodi parossistici per i quali, dopo EEG con sonno, veniva diagnosticata emicrania. Per persistenza degli episodi, ripetuto EEG con sonno: "parossismi occipitali bilaterali", RM dell'encefalo refertata negativa; diagnosi di "Epilessia Occipitale Idiopatica", terapia con levetiracetam, senza beneficio. Inviata presso il Nostro Centro, eseguiva video-EEG intercritico, dopo privazione di sonno. Venivano effettuate anamnesi della semeiologia critica, analisi morfologica dei parossismi dell'EEG intercritico, della loro localizzazione e andamento nel sonno, e rivalutazione RM eseguita precedentemente.

Le caratteristiche cliniche, elettroencefalografiche e neuroradiologiche consentivano la diagnosi di epilessia temporale mesiale associata a sclerosi ippocampale. Avviata alla terapia chirurgica.

Dopo TMO e terapia immunosoppressiva, la paziente ha presentato epilessia temporale mesiale con sclerosi ippocampale. L'attenta analisi di caratteristiche clinico-EEG e neuroimaging ha consentito l'inquadramento eziologico dell'epilessia e l'invio alla migliore strategia terapeutica con lo scopo, anche, di non inficiare sul neurosviluppo. Lo screening neuroradiologico, nei pazienti trapiantati, andrebbe eseguito durante la terapia immunosoppressiva e ripetuto alla sospensione per poter interpretare con precisione l'eventuale sintomatologia neurologica successiva.

Bibliografia

1. Gaggero R, et al. Intractable epilepsy secondary to cyclosporine toxicity in children undergoing allogenic hematopoietic bone marrow transplantation. *Journal of Child Neurology*, 2006, Vol. 21, N. 10.
2. Faraci M, et al. Mesial temporal sclerosis – a late complication in four allogenic pediatric recipients with persistent seizures after an acute episode of cyclosporine-A neurotoxicity. *Bone Marrow Transplantation*, 2003; 31, 919-922.
3. Cerosimo R, et al. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: study of 42 children. *Seizure*, 2011; 20, 131-137.



Anomalie morfogenetiche dell'ippocampo e crisi del lobo temporale: un caso in età evolutiva

R. Nardello, L.M. Messina, C. Galati, M.L. Manzo, G.M. Nocera, F. Reina, S. Mangano

Università degli Studi di Palermo. Dipartimento della Promozione della Salute, Materno Infantile, Di Medicina Interna e specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro, U.O. Neuropsichiatria Infantile

Presentiamo il caso di un paziente di 10 anni, posto alla nostra attenzione in relazione ad un episodio di dispercezioni visive e successivo déjà-vu, occorso in condizione di apparente benessere. L'evidenza di anomalie delle regioni ippocampali agli esami di neuroimaging e le anomalie EEGrafiche pongono la necessità di approfondire le correlazioni tra tali reperti e le manifestazioni cliniche.

La valutazione del paziente è stata improntata sulla raccolta di anamnesi familiare e fisiologica, patologica prossima e remota, sulla valutazione neurologica, EEG sonno-veglia e RMN encefalo.

All'obiettività neurologica si evidenziava alla prova di Mingazzini una lieve tendenza allo slivellamento a sinistra. ROT iperelicitabili agli arti inferiori. Quando privato dell'afferenza visiva esibiva difficoltà nel mantenimento dell'equilibrio nella deambulazione in tandem ed un peggioramento della performance nelle prove di coordinazione indice-naso, con una sfumata scomposizione del movimento di raggiungimento del target. L'EEG evidenziava transienti aguzzi sulle derivazioni temporo-occipitali di destra. In sonno scariche di P e P-O con partenza dalle regioni temporo-occipitali di destra e tendenza alla generalizzazione. La RMN encefalo evidenziava una parziale malrotazione dell'ippocampo di sinistra, una dubbia area di displasia corticale del lobo temporale controlaterale e una posizione leggermente declive delle tonsille cerebellari senza erniazione.

La manifestazione clinica del nostro paziente e il correlato EEGrafico appare ascrivibile ad una crisi del lobo temporale. Alla nostra conoscenza, il ruolo delle anomalie morfostrutturali dell'ippocampo nell'insorgenza di crisi temporali è ancora oggetto di discussione. Pertanto appare utile segnalare il nostro caso clinico per un ulteriore contributo alla letteratura.



Stato epilettico superefrattario: presentazione atipica di patologia immuno-mediata multisistemica

A. Papa¹, R. Pomella¹, F. Iuculano¹, S. Monticone², M. Nugnes², M.E. Basso², V. Stangalini², M. Viri¹

1 S.S.D. Neuropsichiatria Infantile - A.O.U. Maggiore della Carità Novara

2 Clinica Pediatrica - A.O.U. Maggiore della Carità Novara

La policondrite è un disordine sistemico immuno-mediato caratterizzato da episodi infiammatori ricorrenti a carico di tessuti cartilaginei e ricchi di proteoglicani. Le manifestazioni tipiche d'esordio includono la componente cartilaginea di orecchio, naso, laringe e trachea. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale è raramente segnalato (1).

Riportiamo il caso di una bambina di 9 anni, in buona salute, con esordio, dopo due giorni da un episodio infettivo, di crisi focali subentranti, in apiressia. All'EEG si registravano crisi elettriche ed elettrocliniche subentranti, ad esordio prevalente frontotemporale destro, che hanno richiesto utilizzo di multiple terapie. Gli esami neuroradiologici, dopo iniziale enhancement meningeo, hanno successivamente evidenziato ipotrofia parenchimale. Ulteriori accertamenti diagnostici hanno permesso di escludere cause infettive, metaboliche, genetiche e autoimmunitarie (2). A tre settimane dall'esordio della sintomatologia comparsa di rash cutaneo con evoluzione vasculitica e coinvolgimento di mucose, MAS, ispessimento cartilagineo di tipo infiammatorio-flogistico paratracheale con tirage e desaturazioni che hanno portato a tracheotomia (3). In corso di follow-up è stato riscontrato versamento intraarticolare inizialmente alla caviglia sinistra e successivamente alla destra.

Dopo utilizzo di plasmateresi associata a VPA, graduale miglioramento clinico ed elettroencefalografico fino a controllo delle crisi.

Il caso presentato, ad esordio con stato epilettico superrefrattario, potrebbe essere una presentazione atipica di una patologia immuno-mediata con coinvolgimento multisistemico.

Bibliografia

- 1. Suk-Won Ahn¹, Moo-Seok Park, Hae-Bong Jeong, Oh-Sang Kwon, Byung-Nam Yoon, Hee Sung Kim and Sang Tae Choi Relapsing Polychondritis Presented with Encephalitis Followed by Brain Atrophy; Exp Neurobiol. 2017 Feb;26(1):66-69.*
- 2. Rima Nabbut Autoimmune and inflammatory epilepsies. Epilepsia 53; 58-62.2012*
- 3. Simona Rednic, Laura Damian, Rosaria Talarico, Carlo Alberto Scirè, Alexander Tobias, Nathalie Costedoat Chalumeau, David Launay, et al.; Relapsing polychondritis: state of the art on clinical practice guideline; RMD Open 2018;4:e000788. doi:10.1136/rmdopen-2018-000788*



Utilizzo dell'arterial spin labeling nell'assessment dei pazienti con epilessia ad eziologia non strutturale

L. Pasca¹, A. Pichiecchio^{2,3}, F. Palesi³, E. Rognone^{2,3}, M. Paoletti^{2,3}, M. Totaro¹, C. Varesio¹, M. Zanaboni¹, G. Papalia¹, V. De Giorgis¹

¹ Istituto Neurologico C. Mondino, reparto di Neuropsichiatria Infantile. Dipartimento di scienze del sistema nervoso e del comportamento, Università degli studi di Pavia

² Istituto Neurologico C. Mondino, reparto di Neuroradiologia. Dipartimento di scienze del sistema nervoso e del comportamento, Università degli studi di Pavia

³ Istituto Neurologico C. Mondino, reparto di Neuroradiologia. Centro di ricerca RMN 3T

L'arterial spin labeling (ASL) è una tecnica di perfusione di risonanza magnetica (RMN) che prevede una misura ripetibile non invasiva del flusso ematico cerebrale regionale in assenza di mezzo di contrasto [1]. Alcuni studi hanno riportato un'utilità diagnostica di tale tecnica nella valutazione di epilessie ad eziologia strutturale [2]. Sono meno rappresentati i dati rispetto all'utilizzo di tale tecnica in assenza di eziologia strutturale [3]. Lo scopo dello studio è analizzare retrospectivamente i dati di acquisizione ASL in pazienti pediatrici con epilessia sottoposti all'esame di RMN encefalo presso il nostro centro, esaminando i dati neuroradiologici, elettroencefalografici e clinici.

Sono stati analizzati due gruppi: 16 pazienti con epilessia e 20 pazienti con diagnosi di disturbo del neurosviluppo che hanno effettuato un esame di RMN 3T con acquisizione ASL nell'ultimo anno. Di seguito i criteri di inclusione: presenza di epilessia focale o generalizzata in assenza di eziologia strutturale o diagnosi di disturbo del neurosviluppo in assenza di eziologia strutturale.

Verranno descritti i dati clinici, epilettologici, elettroencefalografici e neuroradiologici. Particolare attenzione verrà posta rispetto alla concordanza di dati di acquisizione ASL ed elettroencefalografici.

I dati in letteratura rispetto all'utilizzo combinato di un esame di RMN encefalo con ASL ed elettroencefalogramma nella caratterizzazione del focus epilettogenico sono limitati. Per poter meglio definire il ruolo dell'ASL nella valutazione di pazienti con epilessia in assenza di eziologia strutturale sono necessarie casistiche più ampie con utilizzo di procedure standardizzate.

Bibliografia

- 1. Arterial spin labeling: clinical applications, Mai-Lan Ho; Journal of Neuroradiology 45 (2018) 276-289*
- 2. Arterial Spin Labeling MRI: A step forward in non-invasive delineation of focal cortical dysplasia in children, T. Baluwblomme et al; Epilepsy Research (2014) 108, 1932-1939*
- 3. Diagnostic usefulness of arterial spin labeling in MR negative children with new onset seizure, So Mi Lee et al; Seizure: European Journal of Epilepsy 65 (2019) 151-158*



Epilessia tumorale in trattamento con Perampanel: descrizione di un caso clinico in età evolutiva

S. Patanè¹, N. Boari², L. Carmillo³, M. Maschio⁴

¹ UOC Neuropsichiatria Infantile ASP CT

² UO di Neurochirurgia e Gamma Knife I.R.C.C.S. Ospedale San Raffaele, Milano

³ UO Neurologia PO. Vito Fazzi ASL Lecce

⁴ Center of Tumor Related -Epilepsy -UOSD Neurooncology Istituto Nazionale Tumori Regina Elena Roma

L'epilessia nei tumori cerebrali è correlata alla sede, localizzazione e tipizzazione istologica del tumore stesso. Gli astrocitomi di basso grado presentano una incidenza di epilessia nel 75-90% dei casi, ed una elevata farmacoresistenza. Nella scelta del farmaco antiepilettico dovrebbero essere considerati molteplici fattori: l'efficacia sul controllo delle crisi, la tollerabilità del trattamento, le possibili interazioni farmacologiche. Si presenta il caso di una minore di 13 anni e 6 mesi, con crisi focali gelastiche, automatismi motori e modificazioni comportamentali a cui è stata posta diagnosi di Astrocitoma Desmoplastico Infantile grado I secondo WHO. La paziente, dopo resezione parziale del tumore è stata posta in terapia farmacologica AED dapprima con Levetiracetam ed in seguito in add-on con Perampanel

EN, Registrazione intercritica EEG/Video EEG a 21 elettrodi in veglia e sonno. Risonanza magnetica encefalo, f/MRI Valutazione cognitiva.

Il Levetiracetam in monoterapia, non si è mostrato efficace per il controllo della sintomatologia critica. L'introduzione in add on del Perampanel ha permesso il controllo completo degli episodi critici. Nel follow-up di due anni si evidenzia: assenza sintomatologia critica, miglioramento del segnale EEG, stabilità del residuo della lesione tumorale, assenza di deficit cognitivi.

L'attivazione del recettore AMPA è coinvolto sia nell'attività convulsiva che nella crescita tumorale. Il Perampanel è un inibitore non competitivo di tale recettore. Dati recenti hanno dimostrato l'efficacia del Perampanel nella riduzione delle crisi ad etiologia tumorale. Anche nel caso della minore da noi seguita nel follow-up di due anni, il Perampanel ha mostrato tale efficacia.

Bibliografia

1. Mark Nowell, Miserocchi A1, McEvoy AW1. , *Tumors in Epilepsy Semin Neurol* 2015;35:209-217.
2. Maschio M., Pauletto G, Zarabla A., et al - Perampanel in patients with brain tumour-related epilepsy in real-life clinical practice: a retrospective analysis. - *Int J Neurosci* 2018 Dec 3:1-10
3. Carlo Di Bonaventura, Angelo Labate, Marta Maschio, et al- AMPA receptors and perampanel behind selected epilepsies: current evidence and future perspectives *Expert Opinion on Pharmacotherapy* Volume 18, 2017 -Issue 16-pag 1751-1764



Stato di male tonico-mioclónico super-refrattario ad esordio insidioso, con andamento catameniale, in Epilessia con crisi mioclono-atoniche (EMA)

J. Proietti¹, T. Lo Barco¹, G. Rizzi¹, E. Santangelo¹, E. Parrini², G. Cantalupo¹, E. Fontana¹, F. Darra¹, E. Fiorini¹, B. Dalla Bernardina¹

¹ U.O.C. di Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Verona, AOUI, Verona

² Laboratorio di Neurogenetica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze

Nell'EMA gli stati di male (SM) sono frequenti nella fase di esordio, rari nell'età post-puberale. Riportiamo il caso di una ragazzina di 11 anni 7 mesi con EMA, che ha presentato stati di male unicamente in età post-puberale.

Analisi clinica e video-EEG-poligrafica longitudinale.

A 4 anni comparsa di assenze atipiche, crisi mioclono-atoniche e crisi toniche pluriquotidiane, in assenza di SM. Dai 6 anni, in terapia con ESM LEV CLB, scomparsa delle crisi alla veglia con persistenza di sporadiche crisi toniche notturne. A 7 anni trattamento con GnRH per pubertà precoce. 7 giorni dopo la prima dose SM caratterizzato da assenze atipiche, crisi toniche e mioclono-atoniche con progressiva compromissione della vigilanza, risoltosi in 4 giorni con HYD. Interrotto GnRH. A 11 anni 2 mesi (7 giorni prima della mestruazione), analogo SM durato 9 giorni.

7 giorni prima della successiva mestruazione comparsa di ripetute assenze atipiche, con fasi di alterata vigilanza, ridotta attività motoria correlate ad attività EEG rapida di piccolo voltaggio predominante sulle aree motorie; in sonno frequenti mioclonie e crisi toniche, che progressivamente aumentano in frequenza, durata ed intensità, anche alla veglia, con accentuazione dello stato "atonico-acinetico" correlato all'EEG ad attività rapida diffusa. Data l'inefficacia degli AE viene impostata terapia progestinica dopo 19 giorni dall'esordio, con totale remissione dello SM in 9 giorni. Ad oggi solo isolate crisi toniche in sonno nel periodo pre-mestruale.

Si propongono alla discussione in particolare la peculiare semeiologia elettroclinica degli stati, la loro inabituale età di insorgenza, la componente catameniale e la probabile efficacia della terapia progestinica.

Bibliografia

1. Doose H. Myoclonic-astatic epilepsy. *Epilepsy Research Supplement* 1992;6:163-8.
2. Nickels K et al. How do we diagnose and treat epilepsy with myoclonic-atonic seizures (Doose syndrome)? Results of the Pediatric Epilepsy Research Consortium survey. *Epilepsy Research* 2018 Aug;144:14-19.
3. Reddy DS. Neuroendocrine aspects of catamenial epilepsy. *Hormones and behavior* 2013 Feb;63(2):254-66.



MED23 ed epilessia: descrizione di un caso clinico ed ampliamento dello spettro fenotipico ed elettroencefalografico

L. Silvestri¹, G. Quatrosi¹, G. Grillo¹, C. Bettiol¹, M. Lo Verde¹, L.M. Messina¹, G. Santangelo², R. Pitino², E. Trapolino², F. Vanadia²

¹ *Scuola di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Università degli Studi di Palermo*

² *ARNAS Civico, Di Cristina Benfratelli, UO di Neuropsichiatria Infantile, Palermo*

MED23 è un gene coinvolto nella regolazione dell'espressione genica, la cui mutazione conduce a disregolazione di alcuni geni cruciali per lo sviluppo precoce del SNC e per la plasticità sinaptica. Riportiamo un caso clinico con mutazione di MED23 allo scopo di ampliare lo spettro fenotipico associato al gene in questione.

Il caso che riportiamo è quello di una bambina di 5 anni affetta da grave ritardo globale dello sviluppo, ipotono assiale, spasticità ed epilessia. Ha eseguito "Whole Exome Sequencing" con riscontro di mutazione biallelica a carico di MED23. Alla RMN encefalo incompleta maturazione mielinica. E' stata recentemente ricoverata presso la nostra U.O. per recidiva di crisi a semeiologia focale motoria con carattere subentrante. Sono stati effettuati rivalutazione neurologica, monitoraggio clinico ed elettroencefalografico, videoEEG, rimodulazione terapeutica ed esami preliminari per inserimento dieta chetogena.

E' stata confermata la diagnosi di epilessia focale sintomatica correlandola alla recente diagnosi genetica.

Ad oggi sono noti in letteratura cinque casi legati a mutazioni di MED23 identificate mediante "Whole Exome Sequencing", dei quali tutti sono associati a ritardo globale dello sviluppo, due ad anomalie elettroencefalografiche non meglio specificate e fotosensibilità ed uno a crisi toniche generalizzate e anomalie EEG sulle regioni parasagittali bilaterali. Il nostro caso presenta delle peculiarità sia dal punto di vista del fenotipo epilettico che del pattern elettroencefalografico e si aggiunge ai pochi descritti in letteratura andando a meglio definire lo spettro fenotipico ed EEGrafico associato a mutazioni di MED23.

Bibliografia

- Lionel AC et al, MED23-associated refractory epilepsy successfully treated with the ketogenic diet, Am J Med Genet A. 2016 Sep;170(9):2421-5. doi: 10.1002/ajmg.a.37802*
- Trehan A, Brady JM, Maduro V, Bone WP, Huang Y, Golas GA, Kane MS, Lee PR, Thurm A, Gropman AL, Paul SM, Vezina G, Markello TC, Gahl WA, Boerkoel CF, Tiffit CJ. 2015. MED23-associated intellectual disability in a non-consanguineous family. Am J Med Genet A 167:1374-1380*



Efficacia e tollerabilità del Perampanel in add-on in epilessie strutturali, genetiche ed a origine sconosciuta : casistica di pazienti in età pediatrica

L. Siri¹, I. Bagnasco², F. Vercellino¹, M. Cremonte¹, C. Peruzzi³, M. Viri³

¹ *SC Neuropsichiatria Infantile ASO Alessandria*

² *Ambulatorio LICE per l'epilessia in età evolutiva- NPI Torino Sud - Ospedale Martini - Asl Città di Torino*

³ *Ospedale Maggiore Novara*

Perampanel (PER) è un antagonista selettivo, non competitivo del recettore postsinaptico ionotropo del glutammato (AMPA), approvato originariamente come farmaco in add on nelle epilessie focali con-senza secondaria generalizzazione e più recentemente nelle forme primariamente generalizzate per pazienti >12 anni. Riportiamo la nostra esperienza “real life” sull'utilizzo di PER, in questo studio prospettico osservazionale in aperto, volto a valutarne l'efficacia e la tollerabilità come terapia in add-on affetti da epilessie focali e generalizzate ad eziologia strutturale, genetica e sconosciuta.

I pazienti descritti (49 casi di cui 23 maschi e 26 femmine), di età <18 anni eccetto 9 pazienti adulti con epilessie ad esordio in età pediatrica sono stati valutati mediante EEG veglia/sonno intercritici e critici, neuroimmagini, esami genetici, valutazioni neuro-cognitive e test psicologici.

La riduzione della frequenza delle crisi è stata > 50% in 21 casi +5 casi seizures free, mentre < 50% in 19 casi; in 4 casi efficacia non valutabile per precoce sospensione; in 9 casi il PER è stato sospeso (in 5 pz è stato sospeso per effetti avversi quali vertigini, astenia e aggressività).

Perampanel si è dimostrato efficace in add on nel trattamento delle epilessie farmaco-resistenti focali e generalizzate (primitivamente e secondariamente), con un profilo di safety/tollerabilità accettabile e buona retention rate.



Delezione atipica di 19 Mb in una paziente con Sindrome di Williams-Beuren (SWB): fenotipo complesso con epilessia farmacoresistente (possibile ruolo del gene MDH2): Case report

G. Valentini¹, G. Calabrese¹, A. Scuderi¹, A. Prato¹, D. Dicanio¹, F. Cucinotta¹, M. Torre¹, A. Decio², M. Spanò¹

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

² Neuropsichiatria Infantile IRCCS Medea - La Nostra Famiglia Bosisio Parini, Lecco

Paziente di 12aa con SWB fenotipicamente atipica per presenza di Epilessia farmacoresistente e grave compromissione neuropsichica (ipotonìa, tetraparesi, ritardo neurocognitivo). Riferita prematurità, sofferenza perinatale e convulsioni neonatali trattate con Pb. Diagnosi di SWB ad 1aa. A 10m diagnosticata Sindrome di West trattata con VGB, ACTH e Nitrazepam con parziale risposta. Negli anni, frequenti episodi critici focali a componente tonica e spasmi in flessione-estensione con cianosi, farmacoresistenti. All'EEG frequenti complessi P-OL sulle regioni F-C-T bilaterali.

All'ultima RMN encefalo assottigliamento del corpo calloso, riduzione dimensionale troncoencefalica e della sostanza bianca periventricolare, aspetto squadrato dei corni frontali e dei trigoni dei ventricoli laterali, ipoplasia dei nervi ottici. Cariotipo ed array-cgh hanno identificato un'ampia delezione dn sul cromosoma 7q11.21q21.11 di 19,4 Mb, coinvolgente geni per WBS ed una duplicazione paterna benigna del cromosoma 8p23.2p23.1 di 1,7 Mb.

La SWB è una malattia genetica rara determinata da delezione cr7q11.23, comprendente circa 28 geni tra cui MAGI2, HIP1 e YWHAG correlabili ad epilessia, tratti autistici, ritardo cognitivo, tremore ed atassia. Il 90% dei casi ha delezione tipica con dimensione di 1.5MB raramente associata ad epilessia. Il 5% circa presenta delezione atipica più ampia (1,84-4Mb) clinicamente più severa, maggiormente associata ad epilessia.

La paziente presenta delezione atipica ampia (19 Mb), comprendente, oltre i geni citati, l'MDH2, autosomico recessivo, codificante per un enzima del ciclo di Krebs correlabile a EIEE.

Ipotizziamo che alla gravità clinica possano concorrere tutti questi geni, e vorremmo valutare tramite WES la presenza di ulteriore mutazione sul gene MDH2, mai sinora associata alla WBS.

Bibliografia

1. Fusco C et al (2014) Smaller and larger deletions of the Williams Beuren syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits *Eur J Hum Genet.* 2014 Jan;22(1):64-70
2. Samira Ait-El-Mkadem et al (2017) Mutations in MDH2, Encoding a Krebs Cycle Enzyme, Cause Early-Onset Severe Encephalopathy. *The American Journal of Human Genetics* 100, 151-159, January 5, 2017



Qualità della vita nei pazienti in terapia cronica con dieta chetogenica: la prospettiva dei pazienti con GLUT1DS

C. Varesio^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, S. Parravicini^{1,2}, M.P. Zanaboni¹, A. Tagliabue³, P. Veggiotti^{4,5}, V. De Giorgis¹

¹ Department of Child Neurology and Psychiatry, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

² Department of Brain and Behavioral Sciences, University of Pavia, Pavia

³ Human Nutrition and Eating Disorder Research Center, Department of Public Health, Experimental and Forensic Medicine University of Pavia, Pavia

⁴ Pediatric Neurology Unit, "V. Buzzi" Hospital, Milan

⁵ Biomedical and Clinical Sciences Department, L Sacco, University of Milan, Milan

La sindrome da deficit del trasportatore del glucosio di tipo 1 (GLUT1DS) è un disordine neurologico trattabile, geneticamente determinato. La dieta chetogenica (DK) rappresenta il gold standard terapeutico e deve essere continuata per l'intero corso della vita. Recentemente alcuni studi hanno valutato l'impatto della dieta chetogenica sulla qualità della vita (1,2), ma nessuno di essi è stato specificatamente condotto su pazienti con GLUT1DS. Obiettivo dello studio è quello di valutare la qualità della vita, mediante questionario standardizzato PedsQL, nei pazienti con GLUT1DS in terapia life-long con DK.

Studio osservazionale su 17 pazienti, con diagnosi di GLUT1DS seguiti presso IRCCS Mondino di Pavia ed Ospedale Buzzi di Milano. A ciascun paziente ed ai genitori sono stati inviati questionari PedsQL "generic core scales", adattati all'età del paziente. Sono, inoltre, stati raccolti dati circa le manifestazioni cliniche del GLUT1DS e la terapia in atto.

I risultati ottenuti al PedsQL dai pazienti e dai genitori sono stati messi in relazione con la presenza di manifestazioni tipiche della malattia di base (disordine del movimento, crisi epilettiche, disabilità intellettiva) e con le caratteristiche della DK (DK ratio).

Si dimostra la presenza di una compromissione della qualità della vita, con elevato grado di concordanza tra risposte dei genitori e dei pazienti. Si evidenzia, inoltre, come la compromissione della qualità della vita non sia tanto dovuta al trattamento con dieta chetogenica, quanto piuttosto alla presenza dei sintomi caratteristici della patologia, in particolare il disordine del movimento.

Bibliografia

1. Susan Bruce, Anita Devlin, Linda Air, Lucy Cook, *Changes in quality of life as a result of ketogenic diet therapy: A new approach to assessment with the potential for positive therapeutic effects, Epilepsy & Behavior, Volume 66, 2017.*
2. Barwick, K. , Parker, T. , Murphy, N. , Todd, A. , Leveritt, M. and Wilkinson, S. A. (2017), *Development and pilot testing of a parent-reported health-related quality of life measure for children on the ketogenic diet: The KetoQoL . Nutr Diet, 74.*



Epilessia a tipo assenze nel bambino: percezione del tempo e sua relazione con le funzioni esecutive

M. Vecchi^{1,3}, G. Mioni², C. Boniver³, P.S. Bisiacchi^{2,4}, E. Cainelli^{3,5}

¹ *Neuromotor Rehabilitation Center La Nostra Famiglia, Vicenza*

² *Department of General Psychology, University of Padova*

³ *Child Neurology and Clinical Neurophysiology, Women's and Children's Health Department, Padua University Hospital*

⁴ *Padova Neuroscience Center*

⁵ *Department of Development and Socialization, University of Padova*

La percezione del tempo sembra essere interconnessa a funzioni cognitive quali l'attenzione e le funzioni esecutive. Da un punto di vista neurobiologico tali funzioni condividono network comuni (1). A differenza della percezione del tempo, le funzioni attentive ed esecutive sono state ampiamente studiate nell'epilessia a tipo assenze del bambino (CAE)(2). Viene condotto studio pilota per: 1. esaminare la percezione del tempo in bambini con CAE vs gruppo di controllo, 2. analizzare le performance neuropsicologiche dei pazienti sottoposti al test di percezione del tempo. Ipotesi: i b. con CAE presentano deficit nella percezione del tempo; tale impairment sarebbe connesso alle funzioni esecutive.

Tramite la bisection task (somministrazione di stimoli sonda di differente durata) viene studiata la percezione del tempo in 13 b. con CAE (QI nella norma) vs gruppo controllo. I b. con CAE sono stati sottoposti a valutazione cognitiva e neuropsicologica. E' stata condotta un'analisi statistica per valutare eventuali differenze fra pazienti e controlli nella percezione del tempo (analisi univariata) e per valutare la relazione fra la percezione del tempo e i test neuropsicologici nei pazienti (correlazione di Spearman e Mann-Whitney).

Nei b. con CAE è stata trovata una differenza nella percezione del tempo (minor capacità di discriminazione in durata e minor sensibilità) rispetto ai controlli. Tale percezione alterata correla in maniera statisticamente significativa con le funzioni esecutive.

Lo studio necessita di essere confermato su casistica più ampia. Si propone studio multicentrico presentando caratteristiche dei pazienti da reclutare.

Bibliografia

1. *Ogden RS, Salominaite E, Jones LA, Fisk JE, Montgomery C. The role of executive functions in human prospective interval timing. Acta Psychol (Amst) [Internet]. 2011 Jul [cited 2019 Mar 7];137(3):352-8.*
2. *Verrotti A, Matricardi S, Rinaldi VE, Prezioso G, Coppola G. Neuropsychological impairment in childhood absence epilepsy: Review of the literature. J Neurol Sci [Internet]. 2015;359(1-2):59-66*



Composizione del microbiota intestinale in bambini con epilessia di nuova diagnosi: uno studio preliminare

I. Viganò¹, C. Ceccarani², G. Bassanini³, M.G. Redaelli¹, M.N. Savini¹, M. Severgnini², E. Borghi³, A. Vignoli¹

¹ Centro Epilessia - NPI, Ospedale San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

² Istituto di Tecnologie Biomediche, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Segrate, Milano

³ Laboratorio di Microbiologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

Recenti studi dimostrano che il microbiota intestinale (MI) è implicato nella patogenesi o nella progressione dell'epilessia, in particolare attraverso il rilascio di citochine proinfiammatorie. Il SNC, viceversa, regola il microbiota attraverso il nervo vago e l'asse ormonale. Questa interazione è denominata "asse intestino-cervello".

Esaminare la composizione del microbiota intestinale in bambini con epilessia all'esordio e dopo introduzione di terapia antiepilettica.

Abbiamo analizzato 10 campioni fecali di 5 bambini, confrontando il microbiota pre-terapia e dopo l'introduzione della terapia (VPA, LEV, ETS). Il MI è stato estratto dai campioni fecali e sequenziato tramite piattaforma Illumina MiSeq, gli acidi grassi a catena corta (SCFAs) sono stati quantificati attraverso cromatografia a gas.

Risultati preliminari suggeriscono un aumento di *Bacteroides* e *Faecalibacterium* spp durante la terapia (rispettivamente, da pre-terapia a post-terapia: da 27,8 a 30,3%; da 8,7 a 10%), e una riduzione di *Roseburia*, *Ruminococcus* and *Akkermansia* spp (da 5,1 a 4,5%; da 6 a 2,4%; da 3,7 a 0,2%). Per ogni coppia di campioni (pre vs post-terapia) abbiamo osservato inoltre una riduzione di *Ruminococcus* and *Oscillospira* spp. I SCFAs risultavano lievemente aumentati dopo l'introduzione della terapia. In particolare, il propionato era significativamente aumentato dopo la terapia ($p=0.0488$).

Gli AEDs possono avere un impatto sul microbiota e dovrebbero essere considerati tra i fattori ambientali in grado di modificare la flora microbica, con potenziale influenza sulla risposta dell'ospite alla terapia.

Bibliografia

1. Wang HX¹, Wang YP². Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Oct 5;129(19):2373-80.
2. Peng A¹, Qiu X¹, Lai W¹, Li W¹, Zhang L¹, Zhu X¹, He S¹, Duan J², Chen L³. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2018 Nov;147:102-107. Epub 2018 Sep 24.

Poster

*EPILETTOLOGIA IN ETÁ
ADULTA E ANZIANA*



Demenza ad esordio precoce, epilessia ed ispessimento T2-iperintenso della corteccia cerebrale. Un caso di Linfoma primitivo cerebrale a basso grado

M. Ascoli^{1,2}, S.M. Cavalli^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, V. Cianci¹, A. Prestandrea¹, F. Vazzana¹, G. Ferrigno^{1,2}, G. Mastroianni^{1,2}, S. Neri^{1,2}, S. Polidoro^{1,2}, F. Abate^{1,2}, T. Garcea^{1,2}, V. Bova¹, A. Vinci¹, A. Reimers³, A. Becker³, U. Aguglia^{1,2}

¹ *Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitan, Reggio Calabria*

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

³ *Department of Neuropathology, University of Bonn Medical Centre, Bonn, Germany*

Descriviamo un uomo di 57 anni giunto alla nostra osservazione per progressivo deterioramento cognitivo e stati epilettici focali ricorrenti insorti tre 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 somministrazione di mdc e.v. non modificava il quadro TC o RMN. 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. Praticava un esame bioptico della corteccia frontale destra che mostrava un denso infiltrato di linfociti monomorfi, di piccole dimensioni, senza blasti. All'immunoistochimica emergeva una marcata positività per CD20 e Bcl-2. L'analisi molecolare mostrava un pattern di riarrangiamento monoclonale nella regione variabile delle catene pesanti delle Ig con i primers Fr2A, LJH e VLJH. Tali dati erano compatibili con linfoma primitivo di basso grado, presumibilmente di tipo follicolare o zona marginale. Un protocollo di trattamento con Methotrexate e Rituximab è in corso.

Il Linfoma primitivo cerebrale a basso grado è una rara condizione che deve essere presa in considerazione nella diagnosi differenziale in pazienti adulti con deterioramento cognitivo progressivo, epilessia ed ispessimento, con iperintensità in T2, della corteccia cerebrale.



Stato epilettico (SE) in due casi di “attacchi emicranici simil-stroke dopo trattamento radiante (SMART)”

P. Banfi¹, F. Turco², V. Gasparini², M. Mauri², A. Mercuri³, M. Versino²

¹ *U.O.C. Neurologia e Stroke Unit- Dipartimento Medicina di Emergenza – ASST-Sette Laghi- Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi-Varese*

² *U.O.C. Neurologia e Stroke Unit- Dipartimento Medicina di Emergenza– ASST-Sette Laghi- Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi Università dell'Insubria- Varese*

³ *UO Neuroradiologia - ASST-Sette Laghi- Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi- Varese*

Descrivere le cliniche, elettroencefalografiche e neuro radiologiche in due casi di SMART e determinare l'utilità del monitoraggio video-EEG e del trattamento appropriato delle crisi.

Paziente 1. Uomo di 42 anni, sottoposto a trattamento chirurgico e radiante per medulloblastoma cerebellare all'età di 27 anni, valutato per cefalea e crisi convulsive, seguite da stato stuporoso ed emiparesi sinistra protratti.

Paziente 2. Donna di 42 anni, sottoposta a trattamento chirurgico e radiante per astrocitoma temporale destro all'età di 17 anni con ricorrenti episodi caratterizzati da rallentamento ideativo, deviazione della rima orale e difficoltà espressive protratti.

Paziente1. EEG: attività epilettiforme continua costituita da onde puntute di ampio voltaggio ripetitive sulle regioni centrali e temporali posteriori di destra; RM encefalica: iperintensità giriforme corticale in T2, FLAIR e DWI, enhancement leptomeningeo sulle regioni temporali e parieto-occipitali di destra.

Paziente2. EEG: attività lenta ritmica monomorfa continua di ampio voltaggio sulle regioni temporali ad andamento alternante sui due emisferi; onde lente e puntute ad andamento continuo sulle regioni temporali di destra; RM encefalica: diffusa impregnazione meningeale e corrispondente incremento della perfusione in regione temporale destra. Il trattamento endovenoso con fenitoina nel paziente 1 e con lacosamide associata a desametasone nel paziente 2 ha controllato le manifestazioni cliniche con la progressiva riduzione dell'attività critica sull'EEG. Il follow-up a sei mesi non ha documentato esiti clinici o neuroradiologici permanenti.

Lo stato epilettico è stato riportato in rari casi di SMART (1,2). Vengono sottolineati il ruolo fisiopatologico potenziale delle crisi, l'utilità dell'EEG nella diagnosi differenziale, le caratteristiche neuroradiologiche, l'importanza del trattamento appropriato dello SE per l'outcome clinico.

Bibliografia

- Jaraba S et al. Refractory status epilepticus due to SMART syndrome. Epilepsy & Behaviour 2015*
- Milligan T.A. et al. Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. Seizure, 2009, 18;104-10*



Pattern clinico e gestione terapeutica dell'epilessia nei tumori cerebrali primitivi: l'esperienza del percorso neuro-oncologico dell'A.O.U. Sant'Anna di Ferrara nel periodo 2011-2017

E. Cesnik¹, D. Quartana², S. Rossi², V. Govoni², VC. Monetti¹, SM. Carli², B. Urbini³, E. Fallica¹

¹ U.O. di Neurologia Azienda Ospedaliera Universitaria, Sant'Anna di Ferrara

² U.O. di Clinica Neurologica Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna di Ferrara

³ U.O. di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna di Ferrara

I tumori primitivi del SNC sono frequentemente associati ad epilessia (40%) (Brain-tumor-related-epilepsy-BTRE). Nel contesto di un PDTA Aziendale Neuro-Oncologico, presentiamo uno studio prospettico di pazienti con BTRE, con particolare riferimento al pattern di cura.

Lo studio raccoglie una serie di pazienti arruolati tra il 2011 e 2017 con BTRE di nuova diagnosi; per ognuno sono stati raccolti dati relativi alla storia oncologica, epilettologica e neuroradiologica; il follow-up ha permesso di caratterizzare l'andamento dell'epilessia e la risposta alla terapia.

Nello studio sono inclusi 80 pazienti con BTRE. Il glioblastoma risulta l'istotipo più frequente (55,8%). Le sedi più comunemente coinvolte sembrano essere i lobi frontale e temporale. Le crisi costituiscono il sintomo d'esordio nel 58,2% dei casi, mentre, relativamente alla semeiologia, le crisi tonico-cloniche secondariamente generalizzate sono le più rappresentate (52,6%). Il farmaco di prima scelta è stato il Levetiracetam; Fenitoina e Carbamazepina rappresentano gli AEDs più frequentemente sostituiti a causa del loro effetto d'induzione enzimatica. Il 51% dei pazienti risulta "seizure free" dopo avvio di terapia farmacologica combinata alla chirurgia. Il 45% del totale ha aggiunto almeno un secondo farmaco, più frequentemente Lacosamide e Lamotrigina.

I dati raccolti nel presente studio confermano quanto presente in letteratura: la frequenza delle crisi epilettiche è correlata all'aggressività e alla sede del tumore, spesso costituendone il sintomo d'esordio o di recidiva. La chirurgia unitamente alla terapia antiepilettica consente un buon controllo delle crisi; in particolare i nuovi AEDs garantiscono una migliore tollerabilità e minori interazioni farmacologiche.

Bibliografia

1. Michelucci R, Pasini E, Meletti S, Fallica E, Rizzi R, Florindo I, Chiari A, Monetti C, Cremonini AM, Forlivesi S, Albani F, Baruzzi A; PERNO Study Group. Epilepsy in primary cerebral tumors: the characteristics of epilepsy at the onset (results from the PERNO study--Project of Emilia Romagna Region on Neuro-Oncology). *Epilepsia*. 2013 Oct;54 Suppl 7:86-91.
2. M. Maschio, E. Beghi, M. L. Casazza, G. Colicchio, C. Costa, and BTRE Study Group. Patterns of care of brain tumor-related epilepsy. A cohort study done in Italian Epilepsy Center. *PLoS One*. 2017; 12(7)
3. M. Maschio. Brain Tumor-Related Epilepsy. *Curr Neuroparmacol*. 2012 Jun; 10(2): 124-133.



Epilessia Partiale Continua (EPC) dovuta a variante Western di Tick-Borne Encephalitis responsiva a Levetiracetam

M. Cheli, D. Stokelj, M. Tomaselli, P. Manganotti

Az. S. Universitaria Integrata di Trieste - Clinica Neurologia Ospedale Cattinara di Trieste

Epilessia Partiale Continua (EPC) rappresenta una rara forma di stato epilettico focale caratterizzata tipicamente da sintomi motori; raramente può presentare manifestazioni somatosensoriali o aura continua. Può avere varie eziologie, da cui dipende la prognosi essendo spesso farmacoresistente.

Presentiamo un caso di EPC con sintomi esclusivamente comportamentali, causato da Thick Borne Encephalitis (TBE) contratta in area endemica (Nord est Italia). Uomo, 58 anni, ricoverato presso Malattie Infettive per “meningoencefalite a liquor limpido”. Anamnesi negativa per epilessia. Unico dato anamnestico un morso da zecca il mese precedente. Esame obiettivo neurologico (EON) negativo, neuroimaging negativo, escluse le più frequenti cause infettive sia su siero che liquor. Riscontro di anticorpi IgG e IgM anti TBE, trattato con aciclovir e ceftriaxone ev. EEG di routine nella norma.

Dopo due settimane il paziente accusa soggettivo “malessere”, rallentamento ideomotorio ed apatia. EON negativo, escluse crisi comiziali. EEG evidenzia una discreta quantità di sequenze (3-4 secondi) di onde delta a morfologia degradata, complessi punta onda e theta aguzzi a maggior espressione frontale sinistra con frequente tendenza alla diffusione agli elettrodi contigui e controlaterali.

E' stata quindi posta diagnosi di aura continua come manifestazione di EPC da TBE. Il paziente è stato trattato con LEV, EEG seriati hanno mostrato un progressivo miglioramento del tracciato fino a completa normalizzazione. Soggettivamente migliorato. La serilogia ha confermato la sierconversione.

L'ottima risposta a LEV, sia clinica che EEGgrafica, rappresenta un incoraggiante opzione terapeutica in una rara forma di EPC da TBE variante Western, mai descritta prima e frequentemente farmacoresistente.

Bibliografia

1. *Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH (2015) A definition and classification of status epilepticus—report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 56(10):1515–1523*
2. *Mukhin KY, Mameniškienė R, Mironov MB, Kvaskova NE, Bobylova MY, Petrukhin AS, Wolf P (2012) Epilepsia partialis continua in tick-borne Russian spring-summer encephalitis. Acta Neurol Scand 125(5):345–352*
3. *Mameniškienė R, Wolf P (2017) Epilepsia partialis continua: a review. Seizure 44:74–80*



Modificazione della terapia con valproato in pazienti affette da epilessia mioclonica giovanile che intendono intraprendere una gravidanza

G. De Maria, MP. Pasolini

UOC Neurologia-Neurofisiopatologia, ASST-Spedali Civili di Brescia

Pazienti affette da epilessia mioclonica giovanile (JME) in trattamento con valproato (VPA) che desiderano intraprendere una gravidanza, possono utilizzare un farmaco di sostituzione oppure possono effettuare una graduale riduzione fino alla sospensione di VPA prima del concepimento.

Obiettivo dello studio è stato quello di valutare prospetticamente le caratteristiche e l'outcome di pazienti affette da JME in trattamento con VPA che hanno deciso di intraprendere una gravidanza. Sono state osservate, da gennaio 2014 a dicembre 2018, quattordici pazienti affette da JME in trattamento con VPA, età media 32,2 anni (range 19-39), 11 pazienti su 14 con remissione delle crisi sia miocloniche che generalizzate tonico-cloniche che assenze, in media da 8,5 anni (range 5-12); 4 pazienti su 14 presentavano una persistenza di anomalie epilettiformi all'EEG. Non si sono osservate ricadute di crisi in 12 pazienti su 14, in 3 pazienti dopo sospensione della terapia con VPA e in 9 pazienti dopo sostituzione di VPA con levetiracetam (LEV). In 2 pazienti su 14 si sono manifestate mioclonie e/o assenze alla modifica della terapia e il trattamento con VPA è stato ripristinato. Sei pazienti su 14 hanno avuto una normale gravidanza e un parto normale.

Nella maggior parte delle pazienti della nostra casistica, la sospensione di VPA o la sostituzione di VPA con LEV si sono dimostrate efficaci nel mantenere invariato il controllo delle crisi.

Bibliografia

1. *Sala-Adrò J, Toledo M, Santamarina E, González-Cuevas M, et al. Levetiracetam and valproate retention rate in juvenile myoclonic epilepsy. Clin Neuropharm. 2016;39: 299-301*
2. *Syvørtsen M, Fløystad I, Enger U, et al. Antiepileptic drug withdrawal in juvenile myoclonic epilepsy. Acta Neurol Scand. 2019;139:192-198*



Un caso di encefalite autoimmune post-erpetica con buon outcome trattato con lacosamide

C. Del Bianco^{1, 2}, P.E. Alboini¹, F. Soleti¹, M.C. Ricciardi¹, M. Corbetto¹, R. Iorio³, S. Marziali¹, G. D'Este¹, F. Izzi², G. Sancesario¹

¹ Policlinico Casilino, Roma

² Centro per l'Epilessia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata

³ Laboratorio di Neuroimmunologia, Policlinico Gemelli

Circa il 27% dei pazienti con encefalite erpetica sviluppa un'encefalite autoimmune. Il quadro clinico, la risposta all'immunoterapia e l'outcome sono variabili e possono residuare disturbi psichiatrici ed epilessia. Una donna di 42 anni giungeva in PS per stato confusionale, episodi di perdita di contatto ed allucinazioni visive esorditi dopo 3 giorni di iperpiressia. Il liquor rilevava linfomonocitosi, iperproteinorachia e positività del virus HSV1. La RM encefalo documentava iperintensità in T2 in entrambi i lobi temporali. All'EEG erano presenti anomalie lento-aguzze temporali bilaterali. Iniziava terapia con aciclovir e valproato di sodio e.v. Dopo un iniziale miglioramento del quadro clinico la paziente presentava una crisi generalizzata tonico-clonica e manifestava episodi parossistici di iperpiressia, ipertensione arteriosa, tachicardia e tachipnea. Per infezione batterica intercorrente veniva instaurata terapia con meropenem con conseguente riduzione ematica del valproato e rialzo degli indici epatici per cui iniziava terapia con lacosamide 300mg/die per os. Al termine della terapia con aciclovir, la rachicentesi di controllo documentava negatività dell'HSV1. Si iniziava terapia immunomodulante con corticosteroidi e IVIG con graduale miglioramento del quadro e regressione degli episodi di iperattività simpatica. Gli autoanticorpi verso antigeni onconeuronali e di superficie risultavano tuttavia negativi. La paziente veniva trasferita presso la riabilitazione con terapia immunosoppressiva e lacosamide.

L'encefalite autoimmune deve essere sospettata nei pazienti con encefalite erpetica che mostrano un peggioramento dopo terapia antivirale. L'efficacia nel controllo delle crisi temporali e dei disturbi comportamentali e la scarsa interazione farmacologica rendono la lacosamide un farmaco ottimale nella gestione di questi pazienti.

Bibliografia

1. *Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis.* T Armangue et al. *Lancet Neurol* 2018 Sep;17(9):760-772.
2. *Anti-NMDA receptor encephalitis with paroxysmal sympathetic hyperactivity: an under-recognized association?* HE. Hinson et al. *Clin Auton Res* (2013) 23:109-111
3. *Effect of lacosamide on depression and anxiety symptoms in patients with focal refractory epilepsy: A prospective multicenter study.* Rocamora R et al. *Epilepsy Behav.* 2018 Feb;79:87-92.



Stato epilettico o turbe del movimento? Una paziente con encefalite di Rasmussen

G. Ferrigno^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, V. Cianci², M. Ascoli^{1,2}, D. Branca², V. Bova², A. Vinci², G.G. Tripodi², C. Paleologo², U. Aguglia^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università "Magna Græcia" Catanzaro

² Centro Regionale Epilessie, "Grande Ospedale Metropolitano", Via Melacrino, Reggio Calabria

L'encefalite di Rasmussen è una rara patologia ad andamento progressivo caratterizzata da crisi epilettiche farmacoresistenti, deficit neurologici focali e deterioramento cognitivo (1,2). La semeiologia critica può determinare problematiche di diagnostica differenziale con le turbe del movimento.

Donna con sindrome di Turner e diabete mellito di tipo I. All'età di 25 anni esordio di crisi focali motorie brachio-crurali destre, con o senza estensione bilaterale, resistenti al trattamento con CBZ, TPM, CLB. Una RM eseguita all'esordio evidenziava atrofia corticale fronto-centrale sinistra. La paziente giungeva alla nostra osservazione all'età di 39 anni per la presenza di episodi pluriquotidiani di lunga durata (fino a 30 min) caratterizzati "tremore" all'arto superiore destro, talora coinvolgente anche l'arto inferiore omolaterale. L'esame neurologico evidenziava ipostenia facio-brachio-crurale destra e movimenti aritmici, discontinui, ad ampie scosse, coinvolgenti gli arti di destra ed attenuati dalle manovre di distrazione, di dubbia interpretazione. Durante gli episodi di "tremore", la video-EEG evidenziava l'esistenza di mioclonie all'arto superiore destro, associate a scariche di punte ritmiche sulle regioni centrali dell'emisfero sinistro. Tali anomalie erano accentuate dal mantenimento della postura e dall'attività mentale. Una seconda RM encefalo, a 14 anni dalla prima, mostrava un peggioramento dell'emiatrofia cerebrale sinistra con atrofia del nucleo caudato omolaterale. Tale quadro era compatibile con encefalite di Rasmussen (3).

Le crisi focali motorie in pazienti con encefalite di Rasmussen possono mimare un disturbo del movimento. In questi casi, solo la video-EEG può consentire una corretta diagnosi differenziale.

Bibliografia

1. Bhatjiwale MG, Polkey C, Cox TC, Dean A, Deasy N. Rasmussen's encephalitis: neuroimaging findings in 21 patients with a closer look at the basal ganglia. *Pediatr Neurosurg*. 1998;29:142-48
2. Frucht S. Dystonia, athetosis, and epilepsy partialis continua in a patient with late-onset Rasmussen's encephalitis. *Mov Disord*. 2002;17:609-12.
3. Bien C. G. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: A European consensus statement. *Brain*, 2005; 128(3), 454-471.



Criteria EEG per la diagnosi di Stato Epilettico Non Convulsivo: concordanza tra i criteri di Salisburgo e la pratica clinica

G. Giovannini¹, A. Othmann³, N. Orlandi^{1,2}, S. Meletti^{1,2}

¹ *Unità di Neurologia, OCSAE, AOU Modena*

² *Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena*

³ *Kasr-Alainy School of Medicine, Università del Cairo, Cairo, Egypt*

I criteri di Salisburgo (SCNC) sono stati validati per migliorare l'identificazione dello Stato Epilettico Non Convulsivo (NCSE).

Analisi retrospettiva ed applicazione dei SCNC per tutti gli EEG eseguiti nel sospetto clinico di NCSE tra Gennaio e Marzo 2018 presso l'OCSAE di Modena. Un gruppo di tre epilettologi non coinvolti nella gestione clinica del paziente ha applicato i SCNC suddividendo i tracciati esaminati nelle seguenti categorie: "NCSE certo", "NCSE possibile" e "No NCSE". Infine è stata fatta un'analisi di concordanza tra la diagnosi effettuata dal neurologo "blind" ai SCNC e la classificazione secondo i SCNC.

Tra i 187 EEG analizzati, il neurologo ha formulato una diagnosi di "NCSE certo" in 19 casi (10%). In base all'applicazione dei SCNC, 9 EEG (5%) sono stati classificati come "NCSE certo", 96 (51%) hanno costituito il gruppo dei "No NCSE" e 82 (44%) quello dei "NCSE possibile". I "NCSE possibile" sono stati classificati dal neurologo che aveva in carico il paziente come "NCSE certo" in 10 casi (12%) e come "No NCSE" in 72 (88%) casi. La concordanza è invece stata del 100% per le categorie "No NCSE" e "NCSE certo".

questi risultati preliminari evidenziano che esiste un'importante discrepanza nella valutazione dei NCSE tra la diagnosi effettuata dal neurologo blind ai SCNC e l'applicazione degli stessi. La categoria del "NCSE possibile" costituisce una zona grigia non attualmente ben definita ed i cui confini andranno meglio delineati in studi futuri.

Bibliografia

- 1. Leitinger et al, Epilepsy&Behav, 2015*
- 2. Leitinger M et al, Lancet Neurol, 2016*



Iowa Gambling Task e profilo di personalità in pazienti affetti da Epilessia con crisi ipermotorie in sonno (Sleep-related Hypermotor Epilepsy -SHE)

B. Nucera¹, L. Licchetta^{1,2}, R. Poda¹, C. Zenesini¹, L. Vignatelli¹, V. Menghi², B. Mostacci¹, G. Bernabè¹, F. Provini^{1,2}, P. Tinuper^{1,2}, F. Bisulli^{1,2}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

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

L'Iowa Gambling Task (IGT) è un test basato sul gioco d'azzardo e valuta la capacità decisionale di un soggetto (corteccia prefrontale ventromediale).

Obiettivo dello studio è valutare l'abilità di decision-making in pazienti affetti da Sleep-related Hypermotor Epilepsy (SHE) ed evidenziare eventuali correlazioni con altre funzioni cognitive e/o profilo di personalità.

Studio osservazionale trasversale che include pazienti con diagnosi di SHE clinica/confermata¹.

Sono stati inclusi pazienti con $QI > 80$ e $MMSEc > 23.8$ che avevano precedentemente eseguito una estesa valutazione neuropsicologica. Tutti i pazienti hanno eseguito l'IGT; ad un sottogruppo somministrato il Minnesota Multiphasic Personality Inventory—2 (MMPI-2) per valutare il profilo di personalità.

Il Test esatto di Fisher e il coefficiente di correlazione di Spearman (Rho) sono stati utilizzati per valutare la presenza di associazioni e correlazioni fra IGT e le altre variabili.

Abbiamo incluso 44 pazienti (M/F:21/23). Dalla valutazione neuropsicologica preliminare emergevano prestazioni deficitarie in: fluenza fonemica e attenzione visiva selettiva, 10(22.7%); working memory e memoria visuospatiale, 5(11.3%); memoria verbale a breve, 4(9.0%) e lungo termine, 2(4.5%). L'MMPI-2 è stato eseguito in 24 pazienti.

L'IGT risultava patologico in 12 pazienti (27.2%). L'analisi statistica non mostrava associazioni tra IGT patologico e altri test neuropsicologici alterati, mentre si evidenziava una correlazione significativa la scala Ma alterata dell'MMPI (Rho:-0.41; p:0.03), indice del comportamento maniaco, aggressivo ed iperattivo.

Un terzo dei pazienti SHE mostra deficit di decision-making senza correlazioni con altri test delle funzioni esecutive. Tali dati, indicano la presenza di un discontrollo degli impulsi da attribuire ad assetti di personalità, con possibile coinvolgimento di circuiti cortico-sottocorticali dopaminergici.

Bibliografia

1. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016; 86(19):1834-42. *Riferimenti*



Se le crisi ritornano... le crisi epilettiche nella recidiva dei gliomi a basso grado

G. Pauletto¹, T. Ius², G. Facchin², C. Lettieri¹, D. Cesselli³, M. Skrap²

¹ SOC di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

² SOC di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

³ Anatomia Patologica, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

L'outcome epilettologico rappresenta una finalità imprescindibile nella chirurgia dei gliomi di basso grado (LGGs). La ricomparsa di crisi oppure modifiche in frequenza e semiologia possono rappresentare un indizio di recidiva neoplastica. Scopo dello studio è valutare la recidiva di crisi alla ricorrenza tumorale (TR), analizzando le caratteristiche cliniche, radiologiche, molecolari e chirurgiche dei pazienti sottoposti a re-intervento.

Studio retrospettivo mono-centrico, su pazienti con epilessia tumorale e LGGs. Sono stati valutati dati clinici, elettroencefalografici, neuroradiologici, isto-patologici e molecolari.

Di 331 pazienti consecutivi, 89 sono stati sottoposti a seconda chirurgia per TR. Venticinque soggetti (28%) hanno presentato una riacutizzazione delle crisi comiziali (60%) o modifiche in frequenza e semiologia delle stesse (40%). Alla recidiva, le crisi erano principalmente di tipo motorio (64%). Si è osservata progressione in glioma di alto grado nel 53% dei casi. La sopravvivenza mediana complessiva (OS) per la coorte di pazienti ri-operati è di 95 mesi, mentre nei pazienti sottoposti a un unico intervento chirurgico è di 60 mesi ($p < 0.001$). All'analisi multivariata, l'estensione della resezione al primo intervento è predittore indipendente per TR ($p < 0.001$). Solo in tre pazienti sono comparsi nuovi deficit neurologici persistenti. Il 44% dei casi risultava seizure-free al controllo di 6 mesi.

La stretta correlazione tra ripresa delle crisi e TR, in pazienti seizure-free, e la successiva evidenza di progressione istologica alla seconda chirurgia, sottolineano la necessità di definire uno score clinico per pazienti con più alto rischio di TR, al fine di personalizzare la gestione terapeutica.

Bibliografia

1. Di Bonaventura C, Albini M, D'Elia A, Fattouch J, Fanella M, Morano A, Lucignani G, Manfredi M, Colonnese C, Salvati M, Vanacore N, Berardelli A, Giallonardo T, *Epileptic seizures heralding a relapse in high grade gliomas. Seizure 51(2017): 157-162*
2. Chaichana KL, Parker SL, Olivi A, Qiñones- Hinojosa A. *Long term-seizure outcomes in adult patients undergoing primary resection of malignant brain astrocytomas. J. Neurosurg 2009; 11 (2):2989-92*



Stato epilettico focale sintomatico di malformazione vascolare in paziente con quadro clinico di encefalomyelite

L. Quaranta, R. De Simone

*UOC Neurologia e Stroke Unit, Ospedale Sant'Eugenio, Roma
Centro per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia*

Descriviamo il caso di un uomo di 82 anni, con storia di ipertensione arteriosa, insufficienza renale cronica, ipercolesterolemia, che presenta acutamente al risveglio dolore lombosacrale e caduta a terra per ipostenia agli arti inferiori, in corso di febbre e gastroenterite.

La TC encefalo e l'angiogramma non documentano lesioni né steno-occlusioni. La rachicentesi evidenzia lieve pleiocitosi a prevalenza linfo-monocitaria (18 cellule), filmarray negativo. La RM cervico-dorsale non documenta lesioni. I MEP rilevano un allungamento del tempo di conduzione centrale agli arti inferiori. Viene trattato con antivirale con precoce regressione della sintomatologia. Dopo due settimane rientra in ospedale per stato confusionale, fluttuazioni dello stato di coscienza e vomito in corso di febbre. In PS vengono osservate clonie in emisoma destro e oromandibolari. L'EEG documenta uno stato epilettico focale in emisfero sinistro; viene somministrato lorazepam e.v. con beneficio, seguito da acido valproico 1250 mg/die. La rachicentesi documenta pleiocitosi linfocitaria (18 cellule) e lieve iperproteinorachia, per cui si reintroduce in terapia antivirale senza beneficio. La RM encefalo rileva la presenza di una lesione parieto-insulo-occipitale e cerebellare sinistra con edema e compressione ventricolare. Dopo mdc si evidenziano multiple componenti vascolari ed ectasia della vena meningea media sinistra.

I reperti neuroradiologici orientano per anomalia vascolare a tipo fistola artero-venosa e viene posta indicazione ad esame angiografico per catetere. Viene eseguita terapia corticosteroidica con miglioramento dello stato confusionale e dell'afasia.

Si discute la sovrapposizione clinica del caso osservato con l'encefalomyelite di possibile natura virale, la normalità dei reperti neuroradiologici in urgenza e le implicazioni terapeutiche.

Bibliografia

- 1. Mohamed Samy Elhamady et al. Epidemiology, clinical presentation, diagnostic evaluation, and prognosis of cerebral dural arteriovenous fistulas. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 143*
- 2. Matthew R. Reynolds et al. Intracranial Dural Arteriovenous Fistulae. Stroke. 2017 May; 48(5): 1424-1431*
- 3. Katz JM et al Transient aphasia and reversible major depression due to a giant sagittal sinus dural AV fistula. Neurology. 2003 Aug 26;61(4):557-8.*



Anticoagulanti orali diretti (DOACs) e farmaci antiepilettici: studio retrospettivo sulle concentrazioni plasmatiche dei DOACs in vivo

F. Ranzato¹, C. Deluca¹, M. Carta², F. Perini¹

¹ *AULSS8 Berica, Vicenza, U.O.C. Neurologia*

² *AULSS8 Berica, Vicenza, U.O.C. Laboratorio Analisi*

Le caratteristiche farmacocinetiche dei farmaci antiepilettici (AEDs) di vecchia e nuova generazione e alcuni studi in vitro suggeriscono la possibilità di interazione con i DOACs. Tale interazione non è stata studiata in vivo e non esistono dati sulla concentrazione plasmatica dei DOACs in corso di AEDs. E' stato condotto uno studio retrospettivo per valutare l'interazione fra DOACs e AEDs attraverso la determinazione plasmatica (DP) dei DOACs e il monitoraggio di eventi trombotici o emorragici su 15 pazienti in terapia con almeno 1 AED.

La concentrazione plasmatica del DOAC è stata ottenuta in 12 pazienti utilizzando metodi cromogenici basati sull'attività anti-Xa per Apixaban, Edoxaban e Rivaroxaban e con test di Ecarina per Dabigatran.

Nessun paziente ha presentato eventi clinici (follow up medio 17 mesi). 7 pazienti su 12 (6 in Rivaroxaban e Levetiracetam, Carbamazepina, Fenobarbital, Zonisamide, Valproato, Topiramato, Primidone e 1 in Dabigatran e Levetiracetam) presentavano una DP al di sotto dei 30 ng/mL, che è al di sotto della concentrazione plasmatica media attesa per i DOACs, anche se i valori possono rientrare nell'intervallo di confidenza a causa di una ampia variabilità biologica. Alcuni studi (RELY, ENGAGE) hanno dimostrato una correlazione tra bassa concentrazione plasmatica dei DOACs e aumentato rischio di eventi ischemici.

La numerosità dello studio è ancora troppo bassa per trarre conclusioni ma l'interazione tra AEDs e DOACs sembra plausibile. Possono esistere in vivo interazioni fra DOAC e AED, nella pratica clinica la DP del DOAC può essere predittiva dell'outcome clinico.

Bibliografia

- 1. Pharmacokinetic Interactions of Clinical Interest Between Direct Oral Anticoagulants and Antiepileptic Drugs. A Galgani et al. Front Neurol 2018 Dec 7;9:1067*
- 2. Position Paper on laboratory testing for patients on direct oral anticoagulants. A Consensus Document from the Siset, FCSA, SIBioC and SIPMeL Armando Tripodi et al. Blood Trasfus 2018; 16, 462-70*



TLE-AE e MG associata a carcinoma timico: solo una coincidenza di due quadri distinti o una sindrome disimmune paraneoplastica?

Discussione di un caso

G. Rosa¹, E. Cesnik², V. Govoni¹, F. Colucci¹, ML. Caniatti², E. Baldi², M. Pugliatti¹, E. Fallica²

¹ U.O. Clinica Neurologica, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna di Ferrara, Ferrara

² U.O. Neurologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Sant'Anna di Ferrara, Ferrara

L'epilessia del lobo temporale con ingrandimento dell'amigdala (TLE-AE) è riconosciuta come una distinta sindrome elettroclinica con specifiche caratteristiche morfologiche e funzionali. L'eziologia non è stata identificata, ma si ipotizza un'origine autoimmune, talora associata al riscontro di autoanticorpi propri delle encefaliti limbiche (LE-Ab). Descriviamo il caso di una paziente con TLE-AE associata a Miastenia Gravis (MG).

Donna di 36 anni, dall'età di 30 anni epilessia con crisi a semeiologia temporale mesiale (MTLE) sinistra, farmacoresistente. Si associavano disturbo d'ansia e deficit mnesici. Gli studi RM encefalo hanno documentato un ispessimento dell'amigdala di sinistra. A 35 anni, esordio di MG associata a carcinoma timico, sottoposto ad intervento di timectomia. Pochi mesi dopo re-intervento per recidiva, seguito da radio e chemioterapia. Nel sospetto di una genesi autoimmune della TLE, la paziente è stata sottoposta a rachicentesi per ricerca di LE-Ab, risultati negativi. Per lo scompenso del quadro miasteniforme è stata sottoposta ad aferesi e a successiva terapia immunomodulante con Immunoglobuline ev.

L'avvio della terapia immunomodulante ha indotto un beneficio sui sintomi miastenici, sulla TLE, (con significativa riduzione delle crisi) e sulla RM che, al controllo eseguito dopo cicli di IgVena, ha mostrato la scomparsa dell'ispessimento dell'amigdala.

Il caso presentato appare suggestivo per TLE-AE nel contesto di un disordine autoimmune paraneoplastico sostenuto da carcinoma timico. L'assenza di specifici LE-Ab è comunemente descritta in letteratura. La risposta clinica e neuroradiologica alla terapia immunomodulante sembra supportare l'ipotesi disimmune della TLE-AE.

Bibliografia

1. Holtmann O. et al, "Amigdala enlargement and emotional responses in (autoimmune) temporal lobe epilepsy"
2. Malter MP. Et al, "Suspected new-onset autoimmune temporal lobe epilepsy with amygdala enlargement"



Crisi distoniche facio-brachiali nell'encefalite da anticorpi anti-LGI1: lo spettro di un continuum

J. Rossi^{1,2}, M.C. Cioclu^{1,2}, N. Orlandi^{1,2}, G. Giovannini², A.E. Vaudano², F. Vitetta², D. Ferraro^{1,2}, S. Meletti^{1,2}

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

² *UO di Neurologia, AOU, Modena*

Le crisi distoniche facio-brachiali (FBDS) costituiscono un elemento patognomonico dell'encefalite da anticorpi anti-LGI1 e solitamente precedono la comparsa dei disturbi cognitivi tipici della malattia. Vengono descritte come crisi motorie uni o bilaterali, brevi (uno/due secondi), ad alta frequenza, caratterizzate da distonia dell'arto superiore e dell'emivolto ipsilaterale [1]. Lo spettro semeiologico delle crisi è tuttavia più ampio e può variare lungo il decorso dell'encefalite, con prevalenza delle FBDS nelle fasi iniziali, delle crisi focali con alterazione della coscienza in quelle più avanzate [2]. Un'evoluitività è stata osservata anche all'interno della singola crisi, che talora può presentarsi con iniziale distonia facio-brachiale e successiva evoluzione a crisi focale con alterazione della coscienza, crisi gelastica/dacristica, automatismi o fenomeni autonomici (es. tachicardia): questi episodi vengono chiamati FBDS-plus [3].

Riportiamo due casi di pazienti con FBDS che hanno sviluppato encefalite limbica da anticorpi anti-LGI1: il primo caso riguarda un uomo di 76 anni con iniziali crisi a tipo FBDS-plus, pluriquotidiane e talora subentranti, con correlato EEG di crisi fronto-temporali con alternanza di lato, successivamente evolute a sporadiche crisi focali con automatismi e crisi focali motorie con clonie; il secondo riguarda una donna di 73 anni con FBDS pluriquotidiane in assenza di correlato elettroencefalografico.

In entrambi i casi è stata impostata la terapia con Metilprednisolone, con risoluzione degli episodi critici ma minore effetto sull'outcome cognitivo.

Lo spettro fenotipico delle FBDS è ampio e il rapido riconoscimento degli episodi favorisce una diagnosi precoce e una pronta impostazione della terapia, con importanti ricadute sulla prognosi del paziente.

Bibliografia

- 1. Sarosh R. Irani, Andrew W. Mitchell, Bethan Lang, et al. Faciobrachial Dystonic Seizures Precede Lgi1 Antibody Limbic Encephalitis. Ann Neurol 2011; 69:892-900*
- 2. M. Spatola and J. Dalmau. Seizures and risk of epilepsy in autoimmune and other inflammatory encephalitis. Curro pin Neurol. 2017; 30 (3): 345-353*
- 3. Nicholas J. Beimer, Linda M. Selwa. Seizure semiology of anti-LGI1 antibody encephalitis. Epileptic Disord 2017; 19 (4): 461-4*



Episodi convulsivi senza correlato EEGrafico precipitati da improvvisa cessazione di abuso di Lormetazepam: crisi dell'area supplementare motoria?

R. Rossi¹, T. Cau², G. Deiana¹, S. Lizzos¹, M.V. Pala¹, D.M. Pinna¹, M.V. Saddi¹, G. Vanoli¹

¹ S.C. Neurologia-Stroke Unit, P.O. "San Francesco", Nuoro

² U.O. Neurologia, Ospedale "Giovanni Paolo II", Olbia

Le crisi epilettiche costituiscono una nota espressione clinica della sindrome d'astinenza da benzodiazepine [1]. Sono generalmente osservate crisi tonico-cloniche generalizzate e raramente crisi focali. Riportiamo la manifestazione inusuale di episodi convulsivi clinicamente attribuibili a crisi dell'area supplementare motoria in una paziente non epilettica, con astinenza benzodiazepinica.

Sono state indagate con video-EEG le manifestazioni convulsive di una paziente con comorbidità psichiatrica, giunta all'osservazione dopo la brusca cessazione di un abuso cronico di Lormetazepam.

La paziente ha presentato episodi convulsivi con frequenza pluriquotidiana, unicamente nel corso di una sindrome astinenziale benzodiazepinica della durata di otto giorni, caratterizzata da insonnia, irrequietezza e spasmi muscolari. Due crisi della durata di 50", prive di evidente correlato EEGrafico e di rallentamento post-critico, sono state documentate con video-EEG. Vi era stereotipia della sintomatologia critica, di cui vi era consapevolezza, con abduzione asincrona in flessione degli arti superiori e secondaria convulsione bilaterale, insieme a cianosi e midriasi non reagente alla luce. Per quanto il contesto psichiatrico e la mancata evidenza di anomalie neurofisiologiche suggerissero la possibilità di crisi psicogene non epilettiche, la semeiologia critica risultava maggiormente indicativa di crisi dell'area supplementare motoria, per le quali è nota la potenziale negatività dell'esame EEG [2-3].

Crisi convulsive prive di correlato EEGrafico possono costituire la principale manifestazione clinica di una sindrome d'astinenza benzodiazepinica, con conseguenti difficoltà di diagnosi differenziale. In tale contesto, è da considerare la possibile evenienza di crisi dell'area supplementare motoria silenti all'EEG di superficie, che simulano delle crisi psicogene non epilettiche.

Bibliografia

1. Pétursson H. The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction* 1994; 89: 1455-9
2. Kanner AM, Morris HH, Luders H, et al. Supplementary motor seizures mimicking pseudoseizures: some clinical differences. *Neurology* 1990; 40: 1404-1407
3. Adamolekun B, Foreman A. Post-ictal alpha activity in supplementary motor seizures mimics nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 2010 Jul;18(3):317-21



Encefaliti Limbiche sieronegative: definizione di un fenotipo

M. Tappatà¹, R. Pantieri¹, P. Riguzzi¹, L. Volpi¹, E. Pasini¹, F. Marliani², S. Magarelli¹, F. Santoro¹, R. Michelucci¹

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O.C. di Neurologia

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, U.O.C. di Neuroradiologia

L'encefalite limbica (EL) è un'entità nosologica definita dall'associazione di Epilessia, deficit mnesici ed alterazioni radiologiche temporomesiali. Recentemente è stata riconosciuta una patogenesi disimmunitaria, in associazione a specifici anticorpi¹. Benché la lista degli anticorpi responsabili sia in continua espansione, molti casi di EL risultano ad oggi sieronegativi². Una migliore fenotipizzazione potrebbe contribuire ad una precoce identificazione dei pazienti, nella prospettiva di individuarne in futuro gli anticorpi responsabili.

Presentiamo 3 pazienti simili per caratteristiche clinico-strumentali, compatibili con un'EL disimmune sieronegativa.

I pazienti, 3 maschi tra i 54 e i 75 anni di, afferivano alla nostra U.O. per crisi plurigiornaliere/plurisettimanali di recente insorgenza in associazione a iniziali turbe della memoria. La RM encefalo mostrava un aspetto rigonfio degli ippocampi, bilaterale in 2 casi. In un paziente è stato possibile registrare le crisi tramite video-EEG, rivelando un esordio critico temporale destro; negli altri due la semeiologia permetteva comunque di identificare il focus nelle regioni temporomesiali. I 3 pazienti venivano inoltre sottoposti ad un'estesa batteria neuropsicologica, che rivelava alterazioni del linguaggio e della memoria anterograda. La libertà da crisi veniva raggiunta in un caso dopo somministrazione di Immunoglobuline, in uno dopo steroide ed in uno con carbamazepina.

Il quadro clinico-strumentale dei nostri pazienti appare compatibile con un'EL disimmune, nonostante la negatività dello screening anticorpale. Si può ipotizzare che un fenotipo di epilessia focale temporale di recente insorgenza, associato ad iniziali turbe della memoria, per quanto ad espressione frusta, possa rappresentare un fenotipo altamente suggestivo di una origine disimmune.

Bibliografia

1. Varley J, Taylor J, Irani SR. Autoantibody-mediated diseases of the CNS: Structure, dysfunction and therapy. *Neuropharmacology*. 2018 Apr;132:71-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.04.046. Epub 2017 May 3.
2. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, Cortese I, Dale RC, Gelfand JM, Geschwind M, Glaser CA, Honnorat J, Höftberger R, Iizuka T, Irani SR, Lancaster E, Leypoldt F, Prüss H, Rae-Grant A, Reindl M, Rosenfeld MR, Rostásy K, Saiz A, Venkatesan A, Vincent A, Wandinger KP, Waters P, Dalmau J A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016 Apr;15(4):391-404. Epub 2016 Feb 20.



Epilessia “vestibolare pura” familiare

C. Vitale, A. Laganà, C. Reale, A. Magauda

Centro per la Diagnosi e Cura dell' Epilessia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli studi di Messina

L'epilessia vestibolare pura è una sindrome, non ancora annoverata nella classificazione delle epilessie, caratterizzata da crisi di vertigini di brevissima durata, storia familiare di epilessia, esordio in età infantile-giovanile ed evoluzione benigna. Poiché si tratta di una condizione di raro riscontro, abbiamo ritenuto interessante riportare una famiglia in cui la probanda è affetta dalla suddetta forma di epilessia.

Studio elettroclinico di una famiglia.

Probanda, 19 anni. A 16 anni esordio di crisi caratterizzate soltanto da vertigini soggettive di brevissima durata, scomparse subito dopo l'inizio di Levetiracetam. Obiettività ORL e prove cocleo-vestibolari nella norma. Sorella, 15 anni, che a 13 anni ha iniziato a presentare scosse miocloniche multifocali e massive, scomparse spontaneamente dopo un anno circa. Esame neurologico ed intellettuale e RM encefalo normali per entrambe. Madre, 42 anni, affetta da emicrania senz'aura. Padre di 46 anni e sorella di 7 anni sani. L'EEG intercritico della probanda mostra la presenza di bouffées di punte-onda lente diffuse infracliniche. L'EEG della sorella affetta mostra in veglia la presenza di brevi scariche infracliniche di sharp-waves diffuse e in sonno punte rapide e punte-onda asincrone sulle due regioni centro-temporali.

Conclusioni: La proposta di alcuni autori dell'esistenza di una sindrome epilettica idiopatica caratterizzata da crisi di vertigini isolate (epilessia vestibolare pura) può essere supportata anche dal nostro riscontro di una paziente con epilessia vestibolare pura e familiarità per epilessia con caratteristiche suggestive di epilessia idiopatica. L'analisi genetica di questa famiglia potrebbe aiutare a comprendere l'eziologia delle crisi vestibolari non sintomatiche.

Bibliografia

1. R. Hewett, F. Bartolomei. “Epilepsy and the cortical vestibular system: tales of dizziness and recent concepts”. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, November 2013.
2. A. Tarnutzer, S.H. Lee. “Clinical and electrographic findings in epileptic vertigo and dizziness”. *American Academy of Neurology* 2015.
3. A. Morano, M. Carni. “Ictal EEG/fMRI study of vertiginous seizures”. *Epilepsy & Behavior* 68 (2017) 51–56.

Poster
GENETICA



Applicazione di un pannello diagnostico per l'identificazione precoce di epilessie su base genetica: 'Beyond Epilepsy'

E. Amadori¹, M.S. Vari¹, G.S. Cereda¹, F. Marchese¹, M.M. Mancardi³, L. Nobili³, A. Orsini⁴, A. Bonuccelli⁴, L. Siri⁵, F. Vercellino⁵, I. Bagnasco⁶, D. Serino⁷, F. Zara², P. Striano¹

¹ U.O.C. di Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, IRCCS Giannina Gaslini, Area Dipartimentale NeuroMuscolare e Respiratoria, Università degli Studi di Genova, Genova

² Laboratorio di Neurogenetica, IRCCS Giannina Gaslini, Area Dipartimentale NeuroMuscolare e Respiratoria, Università degli Studi di Genova, Genova

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

⁴ Neurologia Pediatrica, U.U.O.O. Pediatria Universitaria, A.O.U. Pisana, Pisa

⁵ SC Neuropsichiatria Infantile ASO Alessandria

⁶ Ambulatorio LICE per l'epilessia in età evolutiva- NPI Torino Sud - Ospedale Martini - Asl Città di Torino

⁷ U.O. Neuropsichiatria Infantile – Dipartimento Interaziendale Materno-Infantile, ASL CN1 – Cuneo

Nelle epilessie genetiche, il test genetico può essere lo strumento più veloce, preciso e vantaggioso per arrivare alla diagnosi precoce. Il NGS ci permette di prendere decisioni terapeutiche nell'ottica di una medicina sempre più personalizzata. Il gene panel di Blueprints Genetics permette di testare pazienti con epilessia precoce al fine di identificare pazienti affetti da CLN2, patologia neurodegenerativa rara legata a mutazioni in TPP1.

Da cinque centri pediatrici (Genova, Pisa, Alessandria, Torino, Cuneo) abbiamo reclutato pazienti tra i 24 e 48 mesi di vita, con esordio di crisi epilettiche non provocate a partire dal secondo anno di età, con ritardo/regressione motoria o del linguaggio. È stato quindi estratto, da ciascun paziente, DNA da campione di sangue e sottoposto a pannello NGS di 283 geni (tra cui gene TPP1), incluse alcune varianti non codificanti.

Ad oggi sono stati arruolati 19 pazienti. Su 19, 5 sono risultati negativi, 9 positivi di cui 3 patogenetici, di cui due mutati in MECP2. In particolare, al momento, nessun riscontro di mutazioni nel gene TPP1. Numerosi gli additional findings. 5 sono ancora in corso.

Il pannello si è rivelato rapido ed affidabile nell'identificazione di varianti nei geni selezionati; nel 16 % dei pazienti sono state identificate precocemente mutazioni con significato patogenetico. Resta da chiarire il ruolo delle "Variant of Unknown Significance" tramite segregazione parentale. Come atteso, non sono stati riscontrate casi di CLN2. È auspicabile implementare la casistica includendo pazienti provenienti da altri centri italiani.



Sindrome Dravet-like: una nuova variante di HCN1

S. Bugin¹, C. Tona², M. Balzarin¹, S. Rossato¹, E. Bettella³, A. Murgia³

¹ *UO Pediatria, Ospedale San Bortolo, Vicenza*

² *Scuola di Specializzazione in Pediatria, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Padova*

³ *Laboratorio di Genetica Molecolare del Neurosviluppo, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova, Padova*

HCN1, uno dei rappresentanti maggiori dei geni “Hyperpolarization-activated cation channels”, viene espresso a livello di neocorteccia e ippocampo. Mutazioni puntiformi de novo del gene HCN1 sono state recentemente associate a encefalopatie epilettiche infantili ad esordio precoce.

Presentiamo il caso di una lattante con anamnesi di primo episodio di convulsione febbrile (CF) semplice in corso di virosi a 5 mesi di vita. Familiarità per convulsioni febbrili. Anamnesi fisiologica silente.

Accesso presso il nostro PS per CF complessa (2 episodi in 24 ore) in corso di virosi a 7 mesi di vita; in tale occasione eseguito EEG in veglia, risultato nella norma per età. A seguire due episodi ravvicinati di CF semplice in corso di episodi febbrili. EEG in sonno risultato negativo.

A 8 mesi di vita stato di male con segni focali in apiressia responsivo alla Fenitoina; iniziata pertanto terapia con Acido valproico. RMN cerebrale (normale). Secondo stato di male in apiressia a 9 mesi di vita con paralisi di Todd post-critica. Aumentata progressivamente terapia con acido valproico fino a 40 mg/Kg/die con buon controllo delle crisi. Successivi EEG in veglia ed in sonno negativi; sviluppo psicomotorio regolare (ultimo controllo ai 18 mesi).

Analisi NGS di pannello multigenico per epilessia, avviato in sospetto clinico di quadro Dravet-like, ha evidenziato la presenza della variante nuova, de novo, c.899A>G,p.Asn300Ser del gene HCN1 (OMIM*602780, 5q34) in eterozigosi.

Il caso riportato contribuisce a rafforzare ulteriormente il ruolo patogenico di HCN1 in quadri clinici Dravet-like.

Bibliografia

1. *“HCN1 mutation spectrum, from neonatal epileptic encephalopathy to benign generalized epilepsy and beyond”, C. Marini et al, BRAIN 2018; 141; 3160–3178.*
2. *“Dravet syndrome and its mimics: Beyond SCN1A”, D. Steel et al, Epilepsia. 2017 Nov;58(11):1807-1816. doi: 10.1111/epi.13889. Epub 2017 Sep 7.*



Encefalopatia ad esordio precoce associata a mutazioni nel gene PIGW: case report

S. Corno¹, B. Cavirani¹, A. Peron¹, E. Salvatici², M. Iascone³, M.N. Savini¹, M.P. Canevini¹, A. Vignoli¹

¹ Centro Regionale Epilessia, Azienda Ospedaliera Santi Paolo e Carlo, Milano

² Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera Santi Paolo e Carlo, Milano

³ Laboratorio di Genetica Medica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Descriviamo il caso di una paziente con mutazione in omozigosi nel gene PIGW allo scopo di riportare gli aspetti fenotipici ed epilettologici caratteristici di questa condizione.

Ragazza di 12 anni seguita presso il Centro Regionale Epilessia dell'Ospedale San Paolo di Milano dall'età di 10 mesi per comparsa di crisi epilettiche ripetute caratterizzate da ipertono generalizzato e cianosi periorale. EEG testimone di anomalie sulle regioni temporali a prevalenza destra.

A 13 mesi esordio di sindrome di West trattata con ACTH e successiva comparsa di crisi focali. Attualmente buon controllo degli episodi critici.

Successivo sviluppo di disabilità intellettiva di grado severo con assenza di linguaggio. Alla RMN dell'encefalo riscontro di anomalie con aspetti in senso atrofico. Indagini metaboliche e genetiche (CDKL5, MECP2, STXBP1, analisi array-CGH) sono risultate negative.

Nel sospetto di una condizione genetico-sindromica, eseguito sequenziamento dell'esoma clinico con riscontro della variante patogenetica in omozigosi c.77C>T; p.Leu26Ser nel gene PIGW, di cui i genitori sono entrambi portatori sani.

Ad oggi sono stati riportati 5 pazienti con mutazioni (3 con mutazione in omozigosi e 2 in eterozigosi composta) nel gene PIGW, che determinano un difetto della biosintesi di glicosilfosfatidilinositolo con conseguente ritardo dello sviluppo psicomotorio, dismorfismi facciali ed epilessia. Il caso descritto mostra caratteristiche analoghe ai precedenti.

L'utilizzo di tecniche di NGS permette di ampliare la possibilità di diagnosi in pazienti con epilessia ad esordio precoce e disabilità intellettiva con dismorfismi facciali.

Bibliografia:

1. Fu L et al., Mutations in the PIGW gene associated with hyperphosphatasia and mental retardation syndrome: a case report. *BMC Pediatr.* 2019 Feb 27;19(1):68.
2. Foskett GK et al., Use of Flow Cytometry for Diagnosis of Epilepsy Associated With Homozygous PIGW Variants. *Pediatr Neurol.* 2018 Aug;85:67-70.



Analisi del pattern elettroencefalografico e dell'outcome cognitivo nella Sindrome di Dravet in età adulta

R. Demurtas, S. Balestrini, S. Sisodiya

Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Queen Square Institute of Neurology, and Chalfont Centre for Epilepsy, London, UK

La Sindrome di Dravet (SD) è stata ampiamente studiata nell'età pediatrica, ma sono carenti dati in letteratura sull'evoluzione a lungo termine. L'obiettivo del lavoro è quello di valutare l'evoluzione del pattern elettroclinico e cognitivo e la loro correlazione con il tipo di mutazione in una coorte di pazienti adulti.

Sono stati retrospettivamente studiati 17 pazienti, affetti da Sindrome di Dravet SCN1A-positivi, con età media al momento della diagnosi di 28 anni (DS 15). Sono state analizzate le caratteristiche elettroencefalografiche sia in veglia che in sonno e le valutazioni neuropsicologiche longitudinali. Il livello della disabilità intellettiva (DI) è stato classificato in: lieve, moderato, grave ed estremo.

Le caratteristiche elettroencefalografiche hanno mostrato un'attività di fondo rallentata in tutti i pazienti, soprattutto compresa tra 5-7 Hz. I grafoelementi epiletiformi osservati erano costituiti soprattutto da punte con prevalente localizzazione frontale, con frequente insorgenza durante il sonno. Le crisi sono state registrate in particolare durante il sonno; si è osservata una prevalenza di crisi ad esordio focale. La valutazione neuropsicologica longitudinale ha identificato un pattern variabile, includendo declino, stabilità o miglioramento delle funzioni cognitive, non sempre in relazione alla terapia con sodio-bloccanti. Non è emersa alcuna correlazione significativa tra il tipo di mutazione, le caratteristiche elettroencefalografiche e il grado di DI.

Lo studio suggerisce una prevalenza di attività epiletiforme nelle regioni frontali e spesso durante il sonno. Inoltre, l'andamento delle funzioni cognitive risulta variabile, in associazione a frequenza critica, terapia antiepilettica ed altri fattori verosimilmente legati alla complessa neurofisiopatologia.



Epilessia con crisi febbrili in mutazione DYRK1A

G.M. Di Marzio¹, C. Zanus¹, F. Faletra², L. Musante², P. Costa¹, M. Carrozzi¹

¹ S.C. di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Burlo Garofolo

² S.C. di Genetica Medica, IRCCS Burlo Garofolo

L'aploinsufficienza di DYRK1A è responsabile di una patologia del neurosviluppo la quale, indipendentemente dal tipo e dalla sede della mutazione, presenta caratteristiche invariante costituite da disabilità intellettiva, importante alterazione nello sviluppo del linguaggio, microcefalia congenita o acquisita, difficoltà nell'alimentazione ed epilessia. Nella maggioranza dei pazienti, le crisi epilettiche sono rappresentate da convulsioni febbrili che in un terzo circa dei casi evolvono in epilessia. Dati recenti della letteratura riportano una rilevanza di mutazioni DYRK1A nello sviluppo neuronale e nello stabilire un equilibrio tra sistemi eccitatori e inibitori proporzionale alla sua espressione. Viene riportata anche un'aumentata suscettibilità alle crisi indotte dall'ipertermia nel modello del topo.

Riportiamo il caso di un bambino affetto da ritardo dello sviluppo, con impaccio motorio e importante compromissione del linguaggio, dismorfismi facciali, microcefalia acquisita, il quale ha iniziato a presentare convulsioni in febbre in età tipica, isolate o ripetute all'interno della stessa malattia febbrile in età tipica. Si sono verificati due episodi critici senza febbre nonostante una terapia con acido valproico. Il tracciato EEG non evidenzia un pattern specifico.

Mutazione già descritta in DYRK1A diagnosticata attraverso l'analisi del genoma.

Portiamo alla discussione il fenotipo epilettologico con particolare attenzione all'aspetto delle convulsioni febbrili quale elemento rilevante nel sospetto diagnostico della sindrome. Portiamo alla discussione, allo stesso tempo, il contributo e lo stimolo rappresentato dalle tecniche di nuova generazione per lo studio dei meccanismi patogenetici alla base delle crisi epilettiche. DYRK1A potrebbe essere un gene di suscettibilità per le crisi scatenate dalla febbre?

Bibliografia

1. Courcet JB, Faivre L, Malzac P et al. The DYRK1A gene is a cause of syndromic intellectual disability with severe microcephaly and epilepsy. *J Med Genet.* 2012;49:731-6
2. Luco SM, Pohl D, Sell E et al. Case report of novel DYRK1A mutations in 2 individuals with syndromic intellectual disability and a review of the literature *BMC Medical Genetics* (2016) 17:15
3. Raveau M, Shimohata A, Amano K et al. DYRK1A-haploinsufficiency in mice causes autistic-like features and febrile seizures. *Neurobiol Dis.* 2018 Feb;110:180-191. doi: 10.1016/j.nbd.2017.12.003. Epub 2017 Dec 6



Diagnostic rate e identificazione dei predittori di positività del pannello NGS per epilessia in età pediatrica

A. Ferretti¹, M. Trivisano¹, N. Pietrafusa¹, L. De Palma¹, A. Terracciano², A. Novelli², M. Tartaglia³, F. Vigevano¹, N. Specchio¹

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

² Laboratorio di Genetica Medica, Dipartimento dei Laboratori, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

³ Area di Ricerca di Genetica e Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Descrivere il diagnostic rate del pannello next generation sequencing (NGS) di geni correlati all'epilessia, e identificare il potere predittivo della positività della metodica dei seguenti fattori clinici: età d'esordio, tipo di crisi, farmacoresistenza, familiarità per epilessia, ritardo psicomotorio, e terapia antiepilettica in corso.

Sono stati arruolati, retrospettivamente e prospettivamente, pazienti di età tra 0 e 16 anni seguiti presso l'Unità di Epilessia dell'Ospedale Bambino Gesù tra il 01/01/2016 e il 30/06/2018. Criteri di esclusione: anomalie strutturali alla RM encefalo 1.5T o 3T e dismorfismi caratteristici di quadri sindromici noti. I pazienti sono stati classificati secondo la classificazione ILAE del 2017 e sono stati studiati con pannelli NGS contenenti da 10 a 170 geni correlati all'epilessia.

Sono stati arruolati 161 pazienti (76 maschi, 47%), esordio delle crisi epilettiche a $1,67 \pm 2,43$ anni (range 0.00-15.41). È stata riportata una sofferenza in epoca perinatale in 14 (9%), ritardo psicomotorio in 84 (57%), familiarità per epilessia in 39 (26%), farmacoresistenza in 69 (46%). Sono state identificate 67 mutazioni patogenetiche, in 28 geni differenti, con un diagnostic rate totale della metodica del 41,61%. Il diagnostic rate specifico per ogni fascia di età di esordio dell'epilessia va dal 65,38% nel periodo neonatale, fino al 30% nelle epilessie con esordio successivo ai 3 anni. Solo la precoce età di esordio epilettico è risultata statisticamente significativa nel predire la positività della metodica.

In accordo con i dati di letteratura, la precoce età di esordio dell'epilessia è il principale predittore della positività del pannello NGS per epilessia.

Bibliografia:

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-521.
2. Ko A, Youn SE, Kim SH, et al. Targeted gene panel and genotype-phenotype correlation in children with developmental and epileptic encephalopathy. *Epilepsy Res*. 2018;141:48-55.



Tremore mioclonico familiare benigno e epilessia: descrizione di un caso clinico di una famiglia affetta

M. Magliani¹, M. Contento¹, Y. Failli¹, M. Biggi¹, L. Massacesi^{1,2}, M. Paganini²

¹ *Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze, Firenze*

² *SODc Neurologia II, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e Organi di senso, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

La sindrome Tremore mioclonico familiare benigno e epilessia (FMCTE) è una patologia a trasmissione autosomica dominante con denominatore comune la presenza di tremore corticale, crisi epilettiche rispondenti ai farmaci antiepilettici e segni caratteristici neurofisiologici di mioclono corticale riflesso. [1] Caso clinico di madre e figlia entrambe affette da FMCTE.

Paziente di 59 anni affetta da epilessia con crisi generalizzate tonico-cloniche dalla giovane età e, dai 49 anni, da tremore appendicolare ed assiale. In anamnesi familiarità per tremore (padre, madre) ed epilessia (madre). In terapia con Topiramato e Clonazepam, dopo un periodo libero da crisi dai 36 ai 52 anni, recidiva di crisi tonico-clonica per cui ha aggiunto alla terapia antiepilettica il primidone. Attualmente libera da crisi. Parallelamente a 35 anni sua figlia, già affetta da tremore, ha presentato una prima crisi epilettica. Inizialmente non trattata, dopo recidiva di crisi ai 38 anni, iniziava Zonisamide con completo controllo delle crisi fino ad oggi. Dato l'esordio della stessa sintomatologia nella figlia e il precedente riscontro casuale nella madre di PESS con aumento d'ampiezza Long Loop Reflex, nel sospetto di FMCTE sono state sottoposte a test genetico, con riscontro di positività a un gene associato alla sindrome.

La diagnosi di FMCTE nella madre a 54 anni e solo dopo l'esordio della malattia nella figlia, nonostante la presenza di storia positiva già in sua madre, rimarca l'importanza dell'anamnesi familiare e della valutazione nella diagnosi differenziale delle sindromi genetiche rare anche nelle epilessie ad esordio non infantile.

Bibliografia

1. *Familial Cortical Myoclonic Tremor and Epilepsy, an Enigmatic Disorder: From Phenotypes to Pathophysiology and Genetics. A Systematic Review. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y). 2018*



Epilessia focale con ESES in paziente con disordine neuroevolutivo associato a nuova mutazione patogenetica del gene WAC

A. Mercante¹, E. Leonardi^{2,3}, M.G. Bellini^{2,3}, M.C. Aspromont^{2,3}, M. Nosadini¹, S. Sartori¹, A. Murgia^{2,3}, C. Boniver¹

¹ Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, ² Laboratorio di Genetica Molecolare del Neurosviluppo, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università degli studi di Padova
³ Istituto di ricerca pediatrica - Città della speranza

Alterazioni de novo del gene WAC sono state associate alla sindrome De Santo-Shinawi (DESSH) caratterizzata da disabilità intellettiva (ID), ritardo globale dello sviluppo, tratti dismorfici, ipotonia, disturbi del comportamento, problematiche gastrointestinali ed oculari. Ad oggi sono stati descritti 18 pazienti con alterazioni WAC, tre dei quali con epilessia non precisata. Il sequenziamento di una coorte di 300 pazienti con ID e disturbi del comportamento ha permesso di individuare una nuova mutazione di splicing del gene WAC in un soggetto con ID, epilessia focale ad esordio precoce ed Electrical Status Epilepticus during Sleep (ESES).

Pannello NGS di 74 geni associati a ID e autismo. Validazione della patogenicità della variante identificata mediante analisi del trascritto.

Analisi del fenotipo elettro-clinico.

L'analisi genetica ha identificato una nuova variante del gene WAC, c.381+2T>C, in un ragazzo di 17 anni con fenotipo neurocognitivo compatibile con DESSH ed epilessia focale esordita a 18 mesi con crisi motorie ed ESES. Tale quadro elettro-clinico non è mai stato riportato nei casi finora descritti. Sono state escluse inoltre alterazioni dei geni GRIN2A, SCN2A, SLC9A6, SYNGAP1.

La mutazione WAC identificata comporta la produzione di un trascritto alterato mancante dell'esone 4 del gene ed è stata trasmessa dal padre, mosaico per la stessa, di cui è in corso un approfondimento neurocognitivo.

Il caso presentato amplia lo spettro di mutazioni riportate finora in letteratura del gene WAC.

E' in corso pannello espanso NGS per epilessia per valutare l'eventuale ruolo di altri geni nel determinare il fenotipo elettro-clinico del paziente.

Bibliografia

1. Abdelhedi et al, *Am J Med Genet A*. 2016;170:1912-7.
2. DeSanto et al, *J Med Genet*. 2015;52:754-61.
3. Lugtenberg et al, *Eur J Hum Genet*. 2016;24:1145-53.
4. Varvagiannis et al, - *GeneReviews®* - NCBI Bookshelf.
5. Zhang F et al, *Mol Cell*. 2011;41:384-97.



Identificazione di mutazioni mosaico a bassa frazione allelica in pezzi operatori di displasia focale tipo 2 con single molecole Molecular Inversion Probes

R. Minardi¹, V. Mariani^{2,3}, P. Dimartino⁴, L. Licchetta^{1,3}, C. Marconi⁴, M. Bramerio⁵, P. Magini⁶, M. Seri^{4,6}, P. Tinuper^{1,3}, L. Tassi², T. Pippucci⁶, F. Bisulli^{1,3}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

² Centro per la Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", Ospedale Niguarda Milano

³ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna

⁴ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC), Università di Bologna

⁵ Dipartimento di Patologia, Ospedale Niguarda Milano

⁶ U.O. Genetica Medica, Policlinico Universitario Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

Le displasie corticali di tipo 2 (FCDII) sono malformazioni dello sviluppo corticale che determinano epilessia farmaco-resistente trattabile con la chirurgia dell'epilessia. Mutazioni somatiche sono state identificate nelle FCDII sia nel gene MTOR sia in altri geni della cascata del pathway. Valutiamo l'accuratezza della metodica single molecole Molecular Inversions Probes (smMIPs) nell'identificazione delle varianti somatiche espresse a livello cerebrale con una bassa frazione allelica (FA).

È stato estratto il DNA da 45 campioni di FCDII fissate in formalina ed incluse in paraffina (FFPE) o congelate fresche (CF) e, ove possibile, da tessuto marginale non displastico FFPE (gliosi) o dall'area marginale del tessuto lesionale CF. La tecnica smMIPs è stata utilizzata per "catturare" gli hotspot mutazionali del gene MTOR nei campioni FFPE e l'intera sequenza codificante del gene nei campioni CF. Le librerie così costruite sono poi state sequenziate utilizzando lo strumento MiSeq (Illumina) e analizzate mediante opportune analisi bioinformatiche.

La metodica smMIPs ha mostrato un tasso di errore medio per base di 2.29e-03 (FFPE) e 1.16e-03 (CF). Trenta campioni hanno ottenuto una profondità di sequenziamento adeguata per la chiamata di varianti con bassa FA. Nel 23% dei campioni abbiamo identificato e validato mutazioni hotspots, incluse le varianti ricorrenti p.Ser2215Phe (o p.Ser2215Tyr) e p.Leu1460Pro, con una FA del 3-6%.

La tecnica ha permesso di ottenere, con una buona accuratezza, una detection rate in linea con i dati di letteratura in tempi rapidi e a costi ridotti. Evidenziamo alcune difficoltà tecniche nel raggiungere un'adeguata profondità di sequenziamento nei campioni FFPE.

Bibliografia

1. *Lim JS, Kim WI, Kang HC, Kim SH, Park AH, Park EK, Cho YW, Kim S, Kim HM, Kim, JA, Kim J, Rhee H, Kang SG, Kim HD, KimD, Kim DS, Lee JH. Brain somatic mutations in MTOR cause focal cortical dysplasia type II leading to intractable epilepsy. Nat Med. 2015 Apr;21(4):395-400. doi: 10.1038/nm.3824. Epub 2015 Mar 23. PubMed PMID: 25799227.*



Caratteristiche epilettologiche ed EEG in pazienti sardi con mutazione del gene PTEN

N. Ronzano^{1,2}, F. Madeddu¹, S. Cossu¹, M. Asunis¹, E. Flore³, M. Marica³, C. Soddu³, D. Pruna¹

¹ *SOD neurologia pediatrica ed epilettologia, P.O. Microcitemico, A.O. Brotzu, Cagliari*

² *Clinica di neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, Università degli studi di Cagliari, Cagliari*

³ *Unità di genetica e malattie rare, P.O. Microcitemico, A.O. Brotzu, Cagliari*

Il gene omologo della fosfatasi e della tensina (PTEN) è un oncosoppressore inibitore della via di segnalazione AKT/PKB/mTOR implicata nella crescita/proliferazione cellulare e nei fenomeni apoptotici. Trattandosi di un gene espresso nella maggior parte dei tessuti, mutazioni a carico di PTEN sono causative di diverse patologie tumorali ma anche di sindromi con fenotipo più complesso. In tali sindromi, oltre al frequente riscontro di comorbidità quali macrocefalia o autismo, è spesso riportata la presenza di epilessia o anomalie parossistiche elettroencefalografiche. L'obiettivo di questo studio è analizzare le caratteristiche epilettologiche, elettroencefalografiche e neuroradiologiche di pazienti con mutazione PTEN.

Sono stati individuati 9 pazienti sardi con mutazione PTEN, confermata con analisi Sanger, di cui sono stati retrospettivamente raccolti ed analizzati i dati epilettologici, elettroencefalografici e neuroradiologici.

Non appare evidente una correlazione genotipo-fenotipo epilettico. 7 pazienti su 9 presentano macrocefalia. Di questi 7 pazienti, 5 hanno anomalie parossistiche all'EEG che in 2 casi si associano ad epilessia con crisi focali. Dei 2 pazienti con epilessia focale, 1 presenta una forma farmaco-resistente con neuroimaging indicativo di un'ampia area di displasia corticale focale (DCF) per la quale è stato effettuato intervento di lobectomia. Un altro paziente con anomalie EEG senza crisi presenta anch'esso una RMN indicativa di DCF.

Nei pazienti con mutazione PTEN studiati, la presenza di macrocefalia si associa nel 71% dei casi al riscontro di anomalie EEG e nel 30% dei casi ad epilessia. La presenza di un'epilessia farmaco-resistente può essere indicativa di una sottostante DCF.

Bibliografia

- 1. M. Marchese et al. Autism-epilepsy phenotype with macrocephaly suggests PTEN, but not GLIALCAM, genetic screening. BMC Med Genet. 2014 Feb 27;15:26.*
- 2. Adachi T et al. Cowden Syndrome with a Novel PTEN Mutation Presenting with Partial Epilepsy Related to Focal Cortical Dysplasia. Intern Med. 2018 Jan 1;57(1):97-99.*



Encefalopatia epilettica CHD2-correlata: tre casi seguiti a Reggio Emilia

C. Spagnoli, G.G. Salerno, S. Rizzi, D. Frattini, C. Fusco

S.C. Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Varianti patogenetiche nel gene CHD2 (Chromodomain helicase DNA-binding protein 2) sono associate ad epilessia mioclono-atonica e a quadri di encefalopatia epilettica e di sviluppo accomunati da esordio precoce, fotosensibilità e disabilità intellettiva.¹

Presentiamo tre pazienti.

Prima paziente (7 anni, 3 mesi): esordio a due anni e 6 mesi, crisi mioclono-atoniche, mioclonie palpebrali, isolate crisi focali, disturbo comportamentale con deficit di attenzione e iperattività, ritardo di linguaggio, disturbo dell'elettrogenesi con anomalie multifocali e in bouffées a predominanza anteriore, SLI positiva. Persistenza di crisi in politerapia. Variante frameshift, probabilmente patogenetica, de novo c.738_743delinsCA, p.(Glu247Argfs*20).

Seconda paziente (6 anni, 2 mesi): esordio a 2 anni e 6 mesi, encefalopatia epilettica con crisi miocloniche e mioclono-atoniche, rari episodi a esordio focale, ritardo di linguaggio, disturbo dell'elettrogenesi con anomalie multifocali a prevalenza centro-posteriore tendenti a diffondere, SLI positiva. Silenzio clinico dai 3 anni e 5 mesi in bi-terapia. Mutazione missenso in eterozigosi, de novo, probabilmente patogenetica, c.4612T>C, p.(Ser1538Pro).

Terza paziente (5 anni, 3 mesi): esordio a 2 anni e 3 mesi con crisi tonico-clonica bilaterale, encefalopatia epilettica con crisi mioclono-atoniche, ritardo psicomotorio. Disturbo di fondo dell'elettrogenesi, anomalie parossistiche multifocali. Silenzio clinico dai 3 anni e due mesi, in bi-terapia. Variante missenso, de novo, con predizione di patogenicità, c.1946T>C, p.(Leu649Pro).

L'alta prevalenza di crisi miocloniche e/o mioclono-atoniche e di fotosensibilità è concorde con la letteratura; contrariamente a quanto riportato² abbiamo riscontrato silenzio clinico in dopo i 3 anni in 2/3 casi, in farmacoterapia di associazione.

Bibliografia

1. Trivisano M, Striano P, Sartorelli J, et al. CHD2 mutations are a rare cause of generalized epilepsy with myoclonic-atic seizures. *Epilepsy Behav.* 2015 Oct;51:53-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.06.029. Epub 2015 Aug 7.
2. Carvill G, Helbig I, Mefford H. CHD2-Related Neurodevelopmental Disorders. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.



Caratterizzazione del fenotipo clinico ed elettroencefalografico in soggetti maschi con duplicazione o mutazione del gene MECP2

G. Terrone¹, P. Bernardo², S. Aiello¹, C. Bravaccio¹, A. Romano¹, E. Del Giudice¹

¹ AOU Federico II, Università Federico II di Napoli, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Napoli

² Ospedale Santobono-Pausilipon, Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Napoli

Mutazioni o riarrangiamenti cromosomici del gene MECP2 sono responsabili di disturbi neurologici e del neurosviluppo anche nel sesso maschile.¹ Descriviamo 4 pazienti maschi: 3 con sindrome da duplicazione MECP2 e uno, portatore di mutazione puntiforme del gene, con disturbo dello spettro autistico.

I primi due pazienti sono germani portatori di duplicazione Xq28 (551 Kb) comprendente MECP2. Il germano maggiore, 16 anni, presenta dismorfismi, disabilità intellettiva, polmoniti ricorrenti. A 10 anni esordio di crisi toniche in sonno responsive al valproato. A 15 anni comparsa di crisi di caduta del capo farmacoresistenti, ma responsive a terapia steroidea. EEG: delta monomorfo con complessi onda aguzza-onda lenta ipervoltati sulle regioni frontali. Terapia attuale: valproato, levetiracetam, clobazam. Il fratello minore non ha presentato crisi cliniche. EEG: attività di fondo theta-delta monomorfa con sovrainposte onde lente puntute, ipervoltate in parieto-temporo-occipitale. Exitus a 9 anni per insufficienza respiratoria secondaria a polmoniti ricorrenti. Il terzo paziente, 8 anni, presenta fenotipo clinico con disabilità intellettiva, note dismorfiche, atassia ed ipotiroidismo. All'array-CGH: duplicazione Xq28 (490 Kb) comprendente MECP2. EEG: attività mal regolata con sequenze di theta diffuso. Il quarto paziente, 6 anni, presenta disturbo dello spettro autistico con disabilità intellettiva. Storia di convulsioni febbrili a 20 mesi. EEG: anomalie parossistiche centro-temporali biemisferiche. Mutazione causativa del gene MECP2 (c.493C>T).

Alterazioni del gene MECP2 vanno indagate in maschi con disturbo del neurosviluppo, dismorfismi ed epilessia. Nella sindrome da duplicazione Xq28, è necessario il follow-up con particolare riguardo alla possibile insorgenza di epilessia, prevalentemente nella seconda decade di vita.²

Bibliografia

1. Neul JL et al. The array of clinical phenotypes of males with mutations in Methyl-CpG binding protein 2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2019;180(1):55-67.
2. Vignoli A et al. Electroclinical pattern in MECP2 duplication syndrome: Eight new reported cases and review of literature. *Epilepsia.* 2012;53(7):1146-1155.



Epilessia in un caso con riarrangiamento cromosomico complesso: delezione 16q21q22.1 e inversione pericentrica del cromosoma 12

S. Troisi, G. Turchi, L. Santulli, L. Bilo, A. Coppola

Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia, Dipartimento Testa-Collo, Università Federico II, Napoli

Descriviamo il caso di Giuseppe, attualmente 8 anni, affetto da una sindrome da riarrangiamento cromosomico complesso. Il bambino presenta anomalie congenite multiple, ritardo dello sviluppo psicomotorio e recente insorgenza di epilessia. Si analizzano le possibili correlazioni fenotipo-genotipo. Metodi. V-EEG; genetica: cariotipo, dual-colour FISH per i cromosomi 12 e 16, multicolour binding per il cromosoma 12, oligo-array CGH.

Caso clinico. Giuseppe nasce pretermine alla trentatreesima settimana di gestazione. A 2 mesi presenta un episodio di distress respiratorio: un ecocardiogramma dimostra difetto del setto interatriale e forame ovale pervio. All'esame obiettivo si evidenziano microcefalia, dismorfismi, ano anteriorizzato e malformazioni a carico delle estremità. Le tecniche di citogenetica standard e molecolare e l'array CGH mostrano un raro riarrangiamento cromosomico coinvolgente i cromosomi 12 e 16: inversione pericentrica di un cromosoma 12 con traslocazione della regione 12q14q21.1 sul tratto delecto q21q22.1 del cromosoma 16. Il bambino presenta negli anni ritardo dello sviluppo psicomotorio e grave disabilità cognitiva. Dagli 8 anni sono riportate assenze plurisettimanali per cui è introdotta terapia con acido valproico. All'EEG evidenza di anomalie epilettiformi plurifocali, tendenti alla diffusione.

Il complesso fenotipo di Giuseppe rispecchia quanto descritto nella sindrome da delezione 16q22. Epilessia ed anomalie EEG non sono invece riportate in letteratura nei casi con delezione 16q22 ma sono segnalate in associazione ad inversione pericentrica del cromosoma 12. Sugeriamo quindi che, nonostante sia la monosomia parziale 16q21q22.1 a condizionare maggiormente il quadro clinico, possa essere la concomitante inversione a carico del cromosoma 12 a determinare l'epilessia nel paziente.

Bibliografia

1. *Genesio R. et al. Pure 16q21q22.1 deletion in a complex rearrangement possibly caused by a chromothripsis event, Mol Cytogenet. 2013; 6: 29.*
2. *Grosso S. et al. Epilepsy and electroencephalographic findings in pericentric inversion of chromosome 12, J Child Neurol. 2004 Aug;19(8):604-8.*



Epilessia e storia naturale nell'encefalopatia correlata a mutazioni nel gene CDKL5

G. Turchi¹, G. Terrone², A. Coppola¹, P. Bernardo^{2,3}

¹ Dipartimento di Neuroscienze, scienze riproduttive ed Odontostomatologiche, Centro Epilessia, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

² Dipartimento di Scienze Mediche e traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli

³ Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon, Napoli

La sindrome CDKL5, definita in passato come variante atipica della Sindrome di Rett o variante di Hanefeld, è oggi considerata come una entità clinica indipendente. L'epilessia, caratterizzata da esordio precoce delle crisi (entro i 5 mesi di vita) e farmacoresistenza, è il sintomo chiave per la diagnosi, sebbene ad oggi non sia stato descritto un pattern elettroclinico patognomonico. Qui riportiamo la storia clinica di tre bambine con mutazioni nel gene CDKL5, esordio precoce delle crisi e grave ritardo psicomotorio, e analizziamo i rapporti che intercorrono tra fenotipo epilettico, la storia naturale della malattia e il genotipo.

Abbiamo confrontato la storia naturale di tre ragazze con il disturbo CDKL5, concentrandoci sulla relazione tra caratteristiche elettrocliniche e sviluppo neurologico.

Il fenotipo epilettico differiva per età d'esordio e frequenza delle crisi, periodi di "luna di miele", caratteristiche EEG, e terapia con antiepilettici. Tuttavia tutte le nostre pazienti presentavano un grave ritardo dello sviluppo psicomotorio, con assenza di deambulazione, assenza di linguaggio, e grave ipotono generalizzato. Le mutazioni dei nostri pazienti non sono state precedentemente riportate in letteratura.

La correlazione che intercorre tra epilessia e sviluppo psicomotorio nei bambini con sindromi genetiche è un argomento intrigante e complesso. Nella sindrome CDKL5 l'epilessia rappresenta un marker precoce per la diagnosi, ma è solo uno degli aspetti della malattia. Nella nostra casistica, seppur limitata a 3 casi, il deterioramento dello sviluppo psicomotorio sembrerebbe indipendente dalle caratteristiche cliniche ed EEGgrafiche dell'epilessia, suggerendo un ruolo intrinseco del gene nella storia naturale della malattia.

Bibliografia

1. Bahi-Buisson N, Kaminska A, Boddaert N, Rio M, Afenjar A, Gérard M, et al. The three stages of epilepsy in patients with CDKL5 mutations. *Epilepsia* 2008; 49:1027-37
2. H L Archer*, J Evans*, S Edwards, J Colley, R Newbury-Ecob, F O'Callaghan, M Huyton, M O'Regan, J Tolmie, J Sampson, A Clarke, J Osborne. CDKL5 mutations cause infantile spasms, early onset seizures, and severe mental retardation in female patients. *J Med Genet* 2006;43:729-734.
3. Fehr S, Wong K, Chin R, Williams S, de Klerk N, Forbes D, et al. Seizure variables and their relationship to genotype and functional abilities in the CDKL5 disorder. *Neurology* 2016;87:2206-13;



Stati epilettici convulsivi e non convulsivi ricorrenti “late-onset”: descrizione di una nuova variante nucleotidica del gene CACNA1A

A. Verzina¹, E. Nardi Cesarini², P. Prontera³, A. Mancini¹, L. Biscetti¹, C. Calvello¹, P. Calabresi¹, C. Costa¹

¹ *Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia, Perugia*

² *IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma*

³ *Servizio di Genetica Medica, Azienda Ospedaliera di Perugia*

Descriviamo il caso di una paziente di 60 anni, con anamnesi familiare positiva per epilessia, con stati epilettici convulsi e non convulsivi ricorrenti, prevalentemente in corso di ipertensione, dall'età di 45 anni. Durante tali episodi l'esame liquorale escludeva processi infettivi e la RM encefalo evidenziava multiple ed estese alterazioni di segnale cortico-sottocorticali bilaterali.

La paziente veniva sottoposta ad ampio screening infettivologico, autoimmunitario e metabolico che non mostrava reperti di rilievo. Negli anni venivano introdotti diversi farmaci antiepilettici (fenobarbital, acido valproico, oxcarbazepina, levetiracetam e lacosamide) con parziale risposta e gli stati epilettici risultavano sempre più prolungati e refrattari, tali da necessitare trasferimento presso UTI ed utilizzo di terapie come Ig e terapia steroidea e.v. senza modifica del quadro. Con l'introduzione della terapia con topiramato la paziente ha iniziato a presentare lento e graduale miglioramento clinico. L'analisi genomica ha evidenziato una variante nucleotidica a carico del gene CACNA1A, allo stato eterozigote (c.2807G>C, p. Arg936Pro). Tale variante non è mai stata descritta in precedenza in pazienti e neanche riportata nei database di polimorfismi (GnomAD, ExAC, 1000G) ed è pertanto da considerarsi di “significato clinico incerto” (VoUS). Le analisi di predizione bioinformatica, suggeriscono, comunque, un possibile effetto patologico della variante.

La terapia con topiramato forse si è mostrata efficace nella nostra paziente, grazie ai multipli meccanismi d'azione tra cui la modulazione dei canali del calcio e l'inibizione dell'anidrasi carbonica, come suggerisce la letteratura¹⁻². Tale caso clinico sottolinea l'importanza dell'indagine genetica anche nei casi di epilessia ad esordio tardivo per definirne la più appropriata terapia.

Bibliografia

1. Rajakulendran S, et al. *Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. Nat Rev Neurol. 2012*
2. Fine AL, et al. *Acetazolamide for electrical status epilepticus in slow-wave sleep. Epilepsia 2015.*

Poster
MISCELLANEA



Indagine sulla conoscenza dell'epilessia e sugli atteggiamenti del personale scolastico nei confronti dei bambini epilettici

C. Calabrese, T. Renzetti, R. Rainò, A. Giuffrida, I. Pannacci, F. Vigevano, N. Specchio

UO di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

L'epilessia è una patologia ancora legata a pregiudizi e discriminazioni nella popolazione. La scuola è il luogo dove i bambini trascorrono un numero cospicuo di ore, ma i docenti spesso non sono formati sull'epilessia. L'obiettivo del progetto è quello di esplorare aspetti legati alla conoscenza della patologia e l'approccio dei docenti nei confronti di studenti con epilessia.

Incontri formativi rivolti al personale scolastico dedicati all'illustrazione della patologia e della corretta gestione delle crisi epilettiche. Prima dell'incontro è stato somministrato un questionario costituito da 16 domande.

Sono stati somministrati 214 questionari tra novembre 2018 e febbraio 2019. Dall'analisi è emerso che solo l'11% del personale scolastico ritiene che l'epilessia riduca le capacità di apprendimento e il 19% che abbia bisogno di sostegno a scuola. Il 99% afferma che la presenza di un bambino epilettico non abbia influenza negativa sulla classe e 89% che non rappresenti un problema. L'11% ritiene che un bambino epilettico lo renda ansioso per la possibilità che si presenti una crisi in classe e il 9% non lo porterebbe in gita. Il 42% ha timore a trovarsi da solo con una persona affetta da epilessia e il 57% non si sente pronto a gestire una crisi epilettica.

I comportamenti discriminatori sono espressi in minima parte dal personale scolastico, mentre quelli maggiormente manifestati sono conseguenza della paura e ansia di trovarsi di fronte a una crisi epilettica. Questo probabilmente perché il personale scolastico non ha un'adeguata formazione sull'epilessia e sulla gestione delle crisi.



Fattori predittivi di rischio suicidario in persone con epilessia

R. Ciuffini^{1,2}, P. Stratta³, E. Perilli¹, A. Marrelli²

¹ Dipartimento MeSVA, Università dell'Aquila

² Centro Epilessie UOC Neurofisiopatologia ASL1 Abruzzo - Ospedale San Salvatore - L'Aquila

³ Dipartimento di Salute Mentale ASL1 Abruzzo - L'Aquila

Il rischio di suicidio è due - tre volte maggiore negli epilettici rispetto alla popolazione generale. Fattori di rischio riconosciuti sono i precedenti tentativi di suicidio, lo stigma sociale, le alterazioni neuropsicologiche e la comorbidità psichiatrica soprattutto con la depressione. In un nostro precedente studio in epilettici senza comorbidità psichiatrica, abbiamo individuato quali ulteriori fattori di rischio: il genere femminile, la giovane età, la frequenza delle crisi, la durata della malattia, la politerapia, l'epilessia del lobo temporale, il lato destro del focolaio.

In una coorte di 98 epilettici il rischio di suicidio è stato valutato utilizzando la Beck Hopelessness Scale (1) (BHS). Sono state prese in considerazione variabili demografiche, sociali e cliniche. Il livello intellettuale è stato valutato attraverso le Matrici di Raven (2). La presenza di comorbidità psichiatrica è stata valutata utilizzando la Clinical Global Impressions Scale (3) (CGI gravità). La valutazione psicopatologica è stata eseguita utilizzando la Beck Depression Inventory (4) (BDI) e la Zung Self-Rating Anxiety Scale (SAS) (5).

72 persone non presentavano comorbidità psichiatrica. Nel restante campione con comorbidità (26 persone) si rilevava una significativa maggior presenza di soggetti con rischio suicidario. Una analisi logistica permetteva di identificare quali variabili predittive di rischio suicidario un più elevato livello intellettuale e un più basso livello socio-economico. Nel campione con comorbidità la gravità di malattia è associata a più elevati punteggi della BDI.

Questi risultati suggeriscono che un più elevato livello intellettuale possa portare ad una maggiore coscienza di malattia che, insieme ad altri fattori sia sociali che clinici, può esporre la persona con epilessia e depressione del tono dell'umore ad un incremento del rischio di suicidio.

Bibliografia

1. Beck AT, Weissman A, Lester D, Trexler L. The measurement of pessimism: the hopelessness scale. *J Consult Clin Psychol* 1974; 42(6):861-5.
2. Tesi G, Boutourline Young H. A standardization of Raven's Progressive Matrices 1938 (Revised Order 1956). *Arch Psicol Neurol Psichiatr* 1962 Sep-Oct;23:455-64.
3. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Revised, 1976 DHEW; 1976 [Publication No (ADM) 76-338].
4. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression; *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571.
5. Zung WWK. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-9.



Epilessia e Demenza nella Malattia di Lafora: studio elettro-clinico e dei biomarcatori metabolici-liquorali in 5 pazienti della regione Puglia

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

Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, S.C. Neurologia Universitaria, A.O.U. Ospedali Riuniti, Foggia

Valutare l'epilessia e la demenza nel corso della storia naturale della malattia di Lafora (LD) attraverso uno studio elettro-clinico, liquorale e metabolico (PET 18F-FDG e beta-amiloide) longitudinale.

5 pazienti con LD e 6 controlli sani. 5/5 pazienti sono stati sottoposti a PET cerebrale 18F-FDG, RM cerebrale, video-EEG, valutazione neuropsicologica, studio liquorale con valutazione dei marcatori di neurodegenerazione (beta-amiloide, Tau e 181p-tau); 2/5 pazienti hanno eseguito una PET beta-amiloide.

La demenza, con un esordio subdolo, segue sempre l'insorgenza dell'epilessia e presenta un andamento progressivo. Tra 3 pazienti con LD in fase moderata di malattia e 6 controlli, la PET cerebrale 18F-FDG ha mostrato una differenza significativa nel lobo frontale destro ($p < 0.05$). Tra 2 pazienti con LD in fase avanzata di malattia e 6 controlli, la PET cerebrale 18F-FDG ha mostrato una differenza significativa nei lobi frontali e occipitali ($p < 0.05$). In 3 pazienti con LD in fase iniziale, la valutazione neuropsicologica ha mostrato un maggior coinvolgimento delle funzioni esecutive, concorde con il dato metabolico. La PET beta-amiloide è risultata negativa. Il pattern liquorale è risultato suggestivo per una demenza di tipo non Alzheimer.

Il decadimento cognitivo, misconosciuto nelle prime fasi di malattia, ha un esordio tardivo rispetto all'epilessia, e un andamento progressivo con grave peggioramento delle funzioni esecutive, perdita dell'autonomia e allettamento. I dati clinici-liquorali e metabolici configurano un pattern differente dalla Malattia di Alzheimer. Biomarcatori elettro-clinici-metabolici-liquorali possono essere utili nel monitorare la progressione di malattia.

Bibliografia

- 1. Turnbull J. et al. Lafora disease. Epileptic Disorder 2016; 18 (suppl. 2): S38-S62.*



Le cadute nei pazienti epilettici: una survey internazionale

L. Muccioli¹, F. Bisulli^{1,2}, I. Brambilla^{3,4}, R. Nabhout⁴, J. Isla⁴, K. Santoro⁵, S. Borroni^{3,6}, E. Giarola⁷, C. Zenesini², B. Dalla Bernardina^{4,7}, G. Gobbi²

¹ *Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna*

² *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna*

³ *Dravet Italia Onlus, Verna*

⁴ *Dravet Syndrome European Federation, Brest, Francia*

⁵ *Associazione Famiglie Lennox-Gastaut Italia Onlus, Bologna*

⁶ *Federazione Italiana Epilessia, Milano*

⁷ *Centro Ricerca Epilessie in Età Pediatrica, Verona*

Valutare l'impatto delle cadute relate a crisi epilettiche nella vita dei pazienti affetti da epilessia.

Una survey online è stata aperta dal 12/5/2017 al 31/10/2017 ed è stata tradotta in 9 lingue. Il questionario consisteva in 21 domande relate a tipo di epilessia, frequenza e semiologia delle crisi con caduta, utilizzo e interesse in dispositivi di protezione della testa. I partecipanti sono stati reclutati con diverse modalità (e-mail, social network, poster). I questionari sono stati compilati dai pazienti o, se interdetti, dai legali rappresentati.

Sono stati raccolti i dati di 714 pazienti da 36 diversi Paesi affetti da sindrome di Dravet (DS) (50.6%), sindrome di Lennox-Gastaut (LGS)(13.0%), o da altra epilessia (36.4%). Cadute sono state riportate in 648 pazienti (90.7%). Le cadute improvvise (drop attack) erano più rappresentate nei pazienti LGS (81.7%); le cadute associate a crisi convulsive nei pazienti DS (81.4%) o altra epilessia (36.4%). La maggior parte delle cadute avvenivano in avanti, in particolare nella LGS (63.4%). Il 34% dei pazienti riportava >50 cadute improvvise/anno, il 20.4% >50 cadute per crisi convulsiva/anno. Il 17% dei pazienti che hanno riportato cadute utilizza il casco, mentre il 75% manifesta interesse in un sistema tipo AIR-BAG o similari per proteggere la testa.

La nostra survey evidenzia l'impatto delle cadute critiche sulla vita di una vasta popolazione di epilettici ed il desiderio di possedere un dispositivo di protezione della testa innovativo. I dati raccolti possono essere utili per attivare iniziative atte a sviluppare un tale dispositivo.



Un caso di encefalite autoimmune recidivante esordita con declino cognitivo subacuto

A. Pagano, N. B. Mercuri, A. Pisani, A. Stefani, A. Bruno, A. Castelli, V. Bramato, G. Cola, F. Placidi, F. Izzi

UOC di Neurologia, Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma Tor Vergata

Presentiamo il caso di una paziente giunta per deterioramento cognitivo subacuto e quadro EEG inizialmente suggestivo di Creutzfeld Jacob Disease o stato di male non convulsivo.

B.A., 72 anni, affetta da ipertensione e emicrania, ricoverata per peggioramento della cefalea resistente ai FANS e al topiramato, confusione, sopore e perdita dell'autonomia nelle attività quotidiane a rapida progressione.

L'EEG documentava anomalie lente e parossistiche subcontinue fronto-centro-temporali bilaterali non responsive a diazepam né valproato ev. La RM encefalo mostrava leucoencefalopatia ischemica cronica. All'esame liquorale si riscontravano iperprotidorrachia in assenza di pleiocitosi, B-amiloide e proteina tau nella norma, screening virologico e ricerca proteina 14.3.3 negativi. Trattata con corticosteroidi ev, si assisteva a pronta risposta clinica. In seguito alla graduale riduzione e sospensione della terapia corticosteroidea, dopo 1 mese recidivava la medesima sintomatologia e si proseguiva l'iter diagnostico. Si documentava presenza di bande oligoclonali (profilo tipo 4), autoanticorpi onconeurali, paraneoplastici su siero e liquor, PET/TC total body risultavano negativi. Il tracciato EEG e il quadro clinico miglioravano nettamente con terapia metilprednisolone ev. Veniva dimessa con diagnosi di "possibile encefalite autoimmune" e prednisone per os a minima dose farmacologica efficace.

L'assenza degli anticorpi antineuronali non esclude la diagnosi di encefalite autoimmune¹. In accordo con i criteri di Graus² è necessario escludere altre cause di encefalite. La pronta risposta alla terapia immunomodulante costituisce un utile criterio diagnostico. Infine, il nostro caso suggerisce cautela nello precoce sospensione dei corticosteroidi in tali casi.

Bibliografia

- 1. Dalmau J. Et al, Antibody-mediated Encephalitis. 378:840-51, N. Engl J Med, 2018*
- 2. Graus et al, A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. 15(4): 391-404. Lancet N. 2016.*



Ruolo degli anticorpi anti-TG6 in pazienti con calcificazioni cerebrali ed epilessia

S. Polidoro^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, C. Sueri¹, D. Branca³, V. Cianci^{1,3}, G. Ferrigno^{1,2}, G. Mastroianni^{1,2}, S. Neri^{1,2}, M. Ascoli^{1,2}, F. Abate^{1,2}, T. Garcea^{1,2}, S.M. Cavalli^{1,2}, V. Sofia⁴, L. Giuliano⁴, A. T. Giallonardo⁵, C. Di Bonaventura⁵, S. Casciato⁵, G. Gobbi⁶, T. Messana⁶, A. Coppola⁷, S. Striano⁷, M. Monoriti⁸, G. Genovese⁸, F.P. Sarica⁸, U. Aguglia¹

¹ Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano "BMM", Reggio Calabria

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

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

⁴ U.O. di Neurologia, Università di Catania

⁵ U.O. di Neurologia, Ospedale Umberto I, Università La Sapienza, Roma

⁶ AUSL di Bologna

⁷ Centro per l'Epilessia, Università Federico II, Napoli

⁸ UOSD di Tipizzazione Tissutale, Grande Ospedale Metropolitano "BMM", Reggio Calabria

La malattia celiaca è spesso associata a sintomi extraintestinali (1). Fra questi, le manifestazioni neurologiche sono state riportate nel 10-22% dei casi (1). Poiché le manifestazioni neurologiche possono comparire anche senza enteropatia, un'eziopatogenesi immuno-mediata è stata ipotizzata. Recentemente è stata riportata la presenza di anticorpi (Ab) anti-transglutaminasi 6 (TG6) in pazienti con celiachia e disturbi neurologici (2), in particolare atassia (3). Inoltre, elevati valori di Ab anti-TG6 sono stati identificati in un paziente con celiachia, epilessia e calcificazioni cerebrali (CEC) (4). Lo scopo di questo studio è valutare il ruolo degli Ab anti-TG6 in pazienti con epilessia e calcificazioni cerebrali.

Abbiamo arruolato 67 soggetti, suddivisi come segue: gruppo A, 9 pazienti con diagnosi di CEC; gruppo B, 9 pazienti epilettici non celiaci con calcificazioni cerebrali; gruppo C, 20 pazienti non celiaci con epilessia focale a eziologia sconosciuta; gruppo D, 7 pazienti epilettici celiaci senza calcificazioni cerebrali; gruppo E, 22 controlli sani. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a dosaggio sierico di IgA e IgG anti-TG6 mediante tecnica ELISA. Le differenze tra gruppi erano analizzate con test chi-quadro.

Ab anti-TG6 erano presenti in 1/9 pazienti del gruppo A, in 1/9 pazienti del gruppo B, in 0/20 paziente del gruppo C, in 1/7 pazienti del gruppo D ed in 3/22 soggetti del gruppo E. Non vi erano differenze statisticamente significative tra i gruppi.

Ab anti-TG6 non sembrano coinvolti nell'eziopatogenesi dell'epilessia associata a calcificazioni cerebrali.

Bibliografia

1. Neurological disorders and celiac disease. Casella G1, Bordo BM, Schalling R, Villanacci V, Salemme M, Di Bella C, Baldini V, Bassotti G. . Neurological disorders and celiac disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2016 Jun;62(2):197-206.
2. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Strigun A, Sanders DS, Woodroffe N, Aeschlimann D. Autoantibodies in gluten ataxia recognize a novel neuronal transglutaminase. *Ann Neurol.* 2008; 64:332-43.
3. Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology* 2013;80:1740-5.
4. Johnson AM, Dale RC, Wienholt L, Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Lawson JA. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:90-3.



Le sfide nella diagnosi e terapia dell'epilessia in paesi a basso indice di sviluppo: report preliminare di un progetto assistenziale in Burundi

M. Quintiliani¹, M. Perulli¹, E. Musto¹, G. Di Lazzaro², F. Turco³, M.L. Gambardella¹, R. Scalise⁴, J. Ngiye⁵, L. Nakabandi⁶, E. Unera Mana⁵, J.N. Munyentwari⁷, D.I. Battaglia¹

¹ UOC di Neuropsichiatria Infantile, Fondazione Policlinico Univeristario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² Dipartimento di medicina dei sistemi, università degli studi Tor Vergata, Roma

³ UOC di Neurologia, Policlinico di Varese, Varese

⁴ UOC di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Stella Maris, Pisa

⁵ IMP, Mutwenzi, Gitega, Burundi

⁶ Hopital Sainte Therese de l'Enfant Jesus, Gitega Burundi

⁷ Centre de Santé Psychiatrique de Cibitoke, Burundi

L'epilessia presenta alta incidenza, morbilità e mortalità nei paesi a basso indice di sviluppo, carenti in strutture assistenziali, strumentazione diagnostica, farmaci e personale adeguatamente formato. L'obiettivo del progetto è migliorare la gestione delle epilessie sfruttando sia interventi in loco che strumenti di telemedicina.

A dicembre 2017 e ottobre 2018, presso l'Istituto medico-pedagogico di Mutwenzi, una struttura neuroriabilitativa che alloggia 160 minori di cui 60% affetti da epilessia, sono stati organizzati corsi teorico-pratici sull'epilessia e la gestione delle crisi. Inoltre, è stato installato un laboratorio EEG ed è stato formato il personale residente per eseguire le registrazioni. La struttura è stata dotata di una stazione per la telemedicina e sono stati forniti farmaci per la terapia in acuto e in cronico.

Sono stati visitati 97 pazienti e effettuati 64 EEG nel corso delle missioni. Ove indicato è stata prescritta terapia antiepilettica ed è stata data indicazione a follow-up EEG. Successivamente, sono stati eseguiti 56 EEG, di discreta qualità tecnica, refertati in remoto. A 13 mesi dal primo intervento, non si sono registrati decessi per stato epilettico, a fronte di 3 decessi nei 12 mesi precedenti. Questo dato è da riferire verosimilmente a una migliore gestione delle crisi in acuto. D'altra parte, circa l'85% dei pazienti non ha avuto una copertura farmacologica continuativa e pertanto non è valutabile la percentuale di riduzione delle crisi.

La fornitura continuativa di antiepilettici e la formazione di personale sanitario sembrano rappresentare le criticità maggiori. Ottenere dati EEG, anche sfruttando strumenti di telemedicina, e formare il personale locale rispetto alla gestione delle crisi risultano obiettivi sostenibili con le risorse limitate dei paesi a basso indice di sviluppo.



Studio "ESLEEP" sugli effetti della eslicarbazepina come terapia aggiuntiva sul sonno notturno e sonnolenza diurna nell'epilessia focale: studio polisonnografico

A. Romigi¹, G. Vitrani¹, S. Casciato², M. Caccamo¹, F. Testa¹, G. Di Gennaro², A. D'Aniello²

¹ IRCCS Neuromed Istituto Neurologico Mediterraneo Centro di Medicina del Sonno, Pozzilli (IS)

² IRCCS Neuromed Istituto Neurologico Mediterraneo Centro per la Chirurgia dell'Epilessia, Pozzilli (IS)

Lo studio è mirato a valutare gli effetti della eslicarbazepina (ESL) come terapia aggiuntiva sul sonno notturno e sonnolenza diurna in pazienti adulti affetti da nell'epilessia focale.

Dodici pazienti affetti da epilessia focale sono stati reclutati per sottoporsi ad una polisonnografia dinamica ambulatoriale, e ad una valutazione soggettiva del sonno notturno mediante la Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e della sonnolenza diurna mediante la scala di Epworth per la Sonnolenza (ESS), prima e dopo 3 mesi di trattamento con ESL come terapia aggiuntiva.

Dieci pazienti hanno completato lo studio. La terapia con ESL ha indotto una riduzione delle crisi >50% in 7 su 10 (70%) pazienti di cui 5 liberi da crisi (5/10 50%), 3 "non responder" (3/10 30%) tra cui 1 paziente ha mostrato una riduzione <50% e 2 pazienti una frequenza imm modificata (20%). ESL non ha indotto nessuna modificazione significativa delle variabili polisonnografiche notturne e dello score della PSQI. Inoltre lo score della sonnolenza (ESS) è risultato imm modificato dopo il trattamento.

ESL sembra dimostrarsi efficace e sicura nel trattamento dell'epilessia focale. Sia i lo studio polisonnografico che le misure soggettive non hanno mostrato effetti negativi sul sonno notturno e sulla sonnolenza diurna in pazienti con epilessia focale in trattamento con ESL. Poichè alcuni FAE possono alterare negativamente il sonno e conseguentemente incrementare anomalie parossistiche intercritiche e crisi epilettiche e peggiorare la qualità di vita, i nostri dati preliminari suggeriscono un favorevole profilo della ESL su sonno notturno e sonnolenza diurna.

Bibliografia

1. Willems LM, Zöllner JP, Paule E, Schubert-Bast S, Rosenow F, Strzelczyk A. Eslicarbazepine acetate in epilepsies with focal and secondary generalized seizures: systematic review of current evidence. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018 Mar;11(3):309-324.
2. Romigi A, Izzi F, Liguori C, Bove L, Pisani A, Placidi F, Mercuri NB. Effects of adjunctive perampnol on sleep quality, daytime somnolence and cognition in refractory focal epilepsy: further data. *Epilepsy Behav.* 2017 Feb;67:137-138.
3. Romigi A, Izzi F, Mercuri NB, Albanese M, Liguori C, Placidi F. Effects of epilepsy treatment on sleep architecture and daytime sleepiness: an evidence-based review of objective sleep metrics. *Epilepsia.* 2014 May;55(5):777-8.
4. Sudbrack-Oliveira P, Lima Najar L, Foldvary-Schaefer N, da Mota Gomes M. Sleep architecture in adults with epilepsy: a systematic review. *Sleep Med.* 2019 Jan;53:22-27.

Poster

*NEUROCHIRURGIA,
NEUROSTIMOLAZIONI,
STIMOLAZIONE VAGALE*



Evoluzione delle funzioni neuropsicologiche a lungo termine di una paziente sottoposta ad emisferotomia destra all'età di 5 anni

I. Bagnasco, P. Dassi, A. Moletto

*Neuropsichiatria Infantile Torino Sud-Asl Città di Torino- Osp. Martini
Ambulatorio LICE per l'epilessia in età evolutiva*

Studiare le modifiche a lungo termine sul versante neurocognitivo di una ragazza destrimane di 17 anni affetta da epilessia farmaco-resistente sintomatica di polimicrogiria frontotemporoparietale destra sottoposta ad emisferotomia all'età di 5 e di confrontarle con i dati di letteratura

Rivalutazione neuropsicologica ad ampio spettro seriata e finale all'età di 17 anni ; nel follow-up la ragazza ha effettuato riabilitazione neurocognitiva. Al momento è seizure-free e off-therapy.

Al termine del follow-up il QIT risulta stabile e nel range di normalità ($p=88$). Si segnala una significativa discrepanza tra QIV ($p=120$) e QIP ($P=71$). L'approfondimento neuropsicologico ha evidenziato i seguenti risultati: problem solving verbale, memoria verbale a breve e a lungo termine, funzioni esecutive nel range di normalità. Le aree di fragilità sono risultate il ragionamento visuospatiale, working memory verbale, memoria visuospatiale a breve termine, attenzione visiva e velocità di processamento (>2 DS). I test spaziali (Corsi, Ragionamento con matrici, Concetti per Immagini e Ragionamento Aritmetico) sono risultati meno severamente compromessi. Da tenere in considerazione che si tratta di compiti sui quali vanno ad influire anche la memoria associativa e la capacità di apprendimento.

I nostri risultati dimostrano come buone abilità di apprendimento globale e di ragionamento verbale possano influire positivamente nel lungo termine nel compensare fragilità e deficit visuoperceptivi e visuospatiali.

Bibliografia

- 1. Van Schooneveld MMJ, Braun KPJ, Van Rijen PC, Van Nieuwenhuizen O, Jennekens-Scinkel A (2016) the spectrum of long-term cognitive and functional outcome after hemispherectomy in childhood. Eur J Paed Neurol 20:376-84*
- 2. Villarejo-Ortega F, Garcia-Fernandez M, Fournier-DelCastillo C et al (2013) Seizure and developmental outcomes after hemispherectomy in children and adolescents with intractable epilepsy Child's Nerv Syst 29:475-488*
- 3. Vigliano P., Margary G, Bagnasco I, Jarre L (2010) Cognitive evolution of a girl submitted to right hemispherotomy when five years old Brain Dev 32 (7): 579-582*



Tumori neuroepiteliali a basso grado ed epilessia

C. Brunetti^{1,2}, A. De Benedictis², L. De Palma³, A. Carai², C. Giussan^{1,7}, A. Mastronuzzi⁶, L. Di Benedetto², G. Pruneddu², S. Cappelletti³, V. Ponzio², C. Zanusi⁵, G. Carfi Pavia³, N. Pietrafusa³, N. Specchio³, C.E. Marras²

¹ Scuola di specializzazione in Neurochirurgia- Università degli Studi di Milano

² Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

³ Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

⁴ Unità di Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

⁵ Dipartimento materno-infantile, IRCCS "Burlo Garofalo", Trieste

⁶ Unità di Neuro-Oncologia, Dipartimento di Onco-Ematologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma

⁷ Unità di Neurochirurgia, Ospedale San Gerardo, Monza

I LEATs (Low grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors) rappresentano il 2-5% di tutti i tumori cerebrali¹. Si tratta di tumori corticali di basso grado, a lenta crescita, a differenziazione gliale e neuronale, spesso associati a displasia corticale focale o altre anomalie di migrazione neuronale². I più rappresentati sono i gangliogliomi e i DNTs. Il lobo temporale è quello più frequentemente coinvolto. Un'epilessia farmaco-resistente ad esordio precoce è spesso l'unico sintomo associato. I principali fattori predittivi positivi riportati comprendono: totale asportazione della lesione, minore durata di malattia, giovane età alla chirurgia^{2,3}. Obiettivo del lavoro è valutare l'outcome chirurgico e i possibili fattori predittivi positivi in una coorte di pazienti con epilessia associata a LEATs trattata chirurgicamente.

Sono stati arruolati 43 pazienti afferiti al Centro di Chirurgia dell'Epilessia dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù dal 2010 al 2018. 40/43 di età inferiore a 18 anni. I pazienti sono stati sottoposti a valutazione prechirurgica non invasiva comprendente EEG, RM encefalo e valutazione neuropsicologica.

Dei 43 pazienti: 26 presentavano una lesione temporale, 5 multilobare, 12 extratemporale, 18 erano farmaco-resistenti. L'età media di esordio delle crisi era di 7,72 anni, il tempo medio dall'esordio al momento dell'intervento di 4,16 anni. 12 pazienti sono stati sottoposti a lesionectomia (28%); i restanti 31 a lesionectomia più corticectomia (72%). L'età media alla chirurgia era di 11 anni. 3 pazienti hanno riportato deficit neurologici permanenti (uno di tipo sensitivo-motorio, due di tipo visivo). All'ultimo follow up (media 19 mesi, mediana 13,5 mesi) il 72% dei pazienti era libero da crisi (Classe Engel I), un paziente (il 2,3%) ha avuto un miglioramento epilettologico (Classe Engel III).

La nostra casistica conferma la prevalente localizzazione temporale dei LEATs, l'ottimo outcome chirurgico indipendentemente dalla localizzazione, il ruolo della resezione completa nel raggiungimento di tale outcome e l'importanza di un trattamento chirurgico precoce.

Bibliografia

1. Jemal et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J. Clin.* 56, 160-130 (2006)
2. Pelliccia et al. Early and late epilepsy surgery in focal epilepsies associated with long-term epilepsy associated tumors. *J Neurosurg* 127: 1147-1152, 2017
3. Giulioni et al. Epilepsy surgery of "Low grade epilepsy-associated neuroepithelial tumors": a retrospective nationwide Italian study. *Epilepsia*, 58(11):1832-1841, 2017



Crisi indotte da stimolazioni elettriche corticali: valore clinico nella popolazione pediatrica

G. Carfi Pavia¹, L. De Palma¹, A. De Benedictis², I. Tondo¹, S. Cappelletti¹, C. Volponi¹, A. Ferretti¹, M.C. Rossi Espagnet³, C.E. Marras², F. Vigevano¹, N. Specchio¹

¹ *Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

² *Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

³ *Neuroradiologia, Dipartimento di immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Le crisi indotte dalle stimolazioni elettriche corticali rappresentano un utile strumento per delineare la zona epilettogena.

Abbiamo rivisto i dati dei pazienti che hanno eseguito un monitoraggio SEEG e sottoposti a chirurgia dal 2011 al 2017, con follow-up post-chirurgico minimo di 12 mesi. Abbiamo valutato i pattern ictali spontanei o indotti da stimolazione corticale, la semiologia, l'età alla SEEG, l'istologia e l'outcome postchirurgico.

Trentacinque pazienti con età media di 14 aa +/- 10 hanno eseguito una SEEG.

Tredici (37%) avevano un'istologia suggestiva di Focal Cortical Dysplasia (FCD) I, 10(28%) di FCD II, 5 (14%) di lesioni non displasiche e 7 (18%) a diversa eziologia (polimicrogiria, tumori di basso grado, sclerosi ippocampica). Le crisi sono state indotte in 8 pazienti (23%) con stimolazioni a bassa frequenza (1Hz) e in 21 (60%) ad alta (50Hz). In 2 (6%) sono state stimulate crisi atipiche. Diciotto (51%) pazienti hanno avuto manifestazioni soggettive che ricordavano la crisi. Gli spasmi epilettici (5/35 -14%) non sono mai stati indotti. Nove di 35 (25%) pazienti avevano un'età inferiore ai 5 anni, e in 7/9 (77%) sono state indotte crisi tipiche, senza differenze significative dai pazienti con età superiore. In 7/10 pazienti (70%) con FCD II e in 8/13 (61%) con FCD I sono state stimulate crisi tipiche. L'outcome postchirurgico risulta migliore nei pazienti in cui sono state stimulate crisi (74% vs 46%).

Le crisi indotte da stimolazioni elettriche sono utili per definire l'inizio della crisi, indipendentemente dall'età e dall'eziologia.



Polimorfismo Val66Met e valori di BDNF in pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente trattati con stimolazione del nervo vago (VNS)

R. Coa^{1,2}, P. Follesa³, L. Polizzi^{1,2}, A. Muroli^{1,2}, F. Marrosu¹, M. Puligheddu^{1,2}

¹ Centro Regionale per la Diagnosi e Cura dell'Epilessia dell'adulto, Policlinico Universitario di Monserrato, AOU Cagliari

² Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Cagliari

³ Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Cagliari

Il Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF) è un fattore protettivo e neurotrofico per i neuroni GABAergici,¹ coinvolto nel rilascio corticale del glutammato, nella risposta neuronale adattativa e nella plasticità neuronale.² Negli animali di laboratorio la stimolazione vagale (VNS) induce incremento acuto dei valori del BDNF in ippocampo e corteccia cerebrale e aumento della concentrazione di noradrenalina nella corteccia prefrontale.³ Il funzionamento del BDNF è influenzato dal polimorfismo in sostituzione Metionina-Valina in posizione 66 responsabile di ridotto stimolo di crescita neuronale.⁴ Scopo di questo studio è la misura dei valori di BDNF in pazienti affetti da epilessia farmaco-resistente in terapia con VNS e un gruppo di controllo e la ricerca del polimorfismo Val66Met del BDNF in soggetti reclutati presso il Centro Epilessia dell'Università di Cagliari.

Dosaggio del BDNF nel siero tramite kit ELISA e ricerca del polimorfismo Val66Met tramite amplificazione del DNA con metodica PCR con l'utilizzo di due primers specifici.

Sono stati analizzati 14 pazienti e 11 controlli. Il valore di BDNF nel siero era in media 37108,97 pg/ml (DS 25655,47) per i pazienti trattati e 27917,27 pg/ml (DS 10308,54) per i controlli. Il polimorfismo era presente in 6 su 14 pazienti e 5 su 11 controllo.

Questi dati preliminari, applicati ad un campione più ampio, consentono di mettere in correlazione l'espressione del BDNF con la risposta clinica, sia in termini di riduzione del numero di crisi che in termini di qualità della vita (outcomes indipendenti) dopo trattamento con VNS.⁵

Bibliografia

1. Leal, G., Afonso, P. M., Salazar, I. L. & Duarte, C. B. Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain Res.* 1621, 82–101 (2015).
2. Biggio, F. et al. Chronic vagus nerve stimulation induces neuronal plasticity in the rat hippocampus. doi:10.1017/S1461145709000200
3. Follesa, P. et al. Vagus nerve stimulation increases norepinephrine concentration and the gene expression of BDNF and bFGF in the rat brain. *Brain Res.* 1179, 28–34 (2007).
4. Egan, M. F. et al. The BDNF val66met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function and its val/met polymorphism in human memory and hippocampal function and suggest val/met exerts these effects by impacting intracellular. *Cell* 112, 257–269 (2003).
5. Wasade, V. S. et al. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. (2015). doi:10.1016/j.yebeh.2015.09.031



Efficacia e tollerabilità della stimolazione vagale in add on in un bambino affetto da epilessia farmaco-resistente esito di FIRES

E. Musto¹, I. Contaldo¹, M.L. Gambardella¹, I. Turrini¹, C. Veredice¹, M. Perulli¹, M. Quintiliani¹, E. Ferraroli¹, G. Tamburrini², D. Battaglia¹

¹ UOS Neuropsichiatria infantile Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCSS Università Cattolica del Sacro Cuore Roma IRCSS

² UOC Neurochirurgia infantile Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCSS Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

La FIRES (Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome) è una sindrome epilettica catastrofica ad eziopatogenesi non nota, caratterizzata da stato epilettico super-refrattario, che esita frequentemente in epilessia farmaco-resistente ed encefalopatia e con alto indice di mortalità. Recentemente è incrementato l'interesse per strategie alternative quali la dieta chetogena e la stimolazione del nervo vago (VNS). In questa patologia, in seguito a casi aneddotici di riferito peggioramento delle crisi epilettiche, la VNS non è di ampio utilizzo e sono riportati rari casi nell'età adulta e pediatrica. Riportiamo il caso di un bambino di 8 anni con follow-up di 2aa6m.

Anamnesi personale e familiare negativa. All'età di 6aa, dopo un'infezione febbrile, stato di male super-refrattario, della durata di 50gg, inquadrato come FIRES, da cui è esitata un'encefalopatia con grave disabilità intellettiva, disturbo dello spettro autistico ed epilessia farmaco-resistente anche a dieta chetogena. La qualità della vita del paziente è inficiata dalla persistenza di crisi toniche e focali in cluster della durata di 2-3 gg, con grave compromissione della qualità della vita.

Dall'impianto della SNV (2016) riduzione della frequenza delle crisi oltre il 50% rispetto ai 12 mesi pre-impianto. Le crisi sono inoltre isolate e meno invalidanti. Non osservati effetti collaterali. Dalla Scala Clinical Global Impression (CGI) emerge un minimo miglioramento clinico ed un effetto terapeutico moderato. Nel corso del follow-up è stato osservato un progressivo miglioramento dell'interazione e del comportamento.

La stimolazione vagale è un'opzione terapeutica da considerare nelle epilessie esiti di FIRES nei pazienti in età pediatrica.

Bibliografia

- 1. Vagus Nerve Stimulation (VNS) in Super Refractory New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) Mohankumar Kurukumbi, James Leiphart, Anam Asif, and Jing Wang Case Reports in Neurological Medicine Volume 2019.*
- 2. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, Bailey CA, Scheffer IE, Freeman JL, Berkovic SF, Harvey AS. Epilepsia. 2012 Jan.*
- 3. Vagus nerve stimulation for pediatric patients with intractable epilepsy between 3 and 6 years of age: study protocol for a double-blind, randomized control trial. Trials. 2019 Jan 14*



Combinazione di tecniche chirurgiche palliative per il trattamento dell'epilessia farmaco-resistente: studio osservazionale retrospettivo

G. Prezioso^{1,2}, S. Matricardi¹, E. Cesaroni¹, C. Passamonti¹, R. Trignani³, M. Luzi³, S. Cappanera¹, S. Siliquini¹, L. Porfiri¹, N. Zamponi¹

¹ SOD Neuropsichiatria infantile, Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona

² UOSVD Pediatria – Nido, Ospedale San Timoteo, Termoli

³ SOSD Neurochirurgia Generale con particolare interesse pediatrico, Ospedali Riuniti di Ancona, Ancona

Valutazione della risposta clinica dell'associazione delle tecniche di callosotomia (CC) e stimolazione del nervo vago (VNS) nell'epilessia farmaco-resistente non suscettibile di chirurgia resettiva e dell'outcome relativo all'ordine di esecuzione delle procedure.

Sono stati arruolati pazienti con epilessia farmaco-resistente ad esordio infantile sottoposti ad entrambe le procedure in un periodo di osservazione di 16 anni e suddivisi in base all'ordine di esecuzione (CC+VNS vs VNS+CC). Sono stati analizzati i dati riguardanti: sindrome epilettica, eziologia, tipo e frequenza delle crisi, terapie farmacologiche e tempi di esecuzione.

Sono stati arruolati 10 pazienti (CC+VNS= n.3, VNS+CC= n.7) affetti da Sindrome Lennox-Gastaut (9) o Sindrome di Dravet (1), ad eziologia strutturale (5), genetica (2), immune (1), non nota (2). Tutti con crisi polimorfe e 9 con anche crisi di caduta. Follow-up post-chirurgico: 5 anni (IQR=3.5-6.5).

Le procedure chirurgiche in associazione hanno determinato una remissione completa delle crisi di caduta (CC+VNS=3/3; VNS+CC=5/7) e una riduzione >50% della frequenza degli altri tipi di crisi (CC+VNS=1/3 VNS+CC=5/7), senza differenze significative nell'ordine di esecuzione degli interventi. Presente maggiore semplificazione della terapia farmacologica dopo le procedure VNS+CC (p<0.05).

L'esiguità del campione non permette di trarre ferme conclusioni, tuttavia l'associazione delle due tecniche può determinare un migliore controllo delle crisi, soprattutto in pazienti non responsivi alla prima procedura. In particolare, la CC permette un controllo delle crisi di caduta, indipendentemente dall'ordine di esecuzione dell'intervento e, quando effettuata successivamente alla VNS, può favorire outcome globale migliore con semplificazione della terapia farmacologica.



La chirurgia palliativa dell'epilessia farmaco-resistente con stimolatore vagale nei pazienti pediatrici : nostra esperienza

C. Ruggiero¹, G. Mirone¹, G. Di Martino¹, A. Imperato¹, M.F. De Leva², P. Bernardo³, G. Cinalli¹

¹ S.C Neurochirurgia -AORN Santobono-Pausilipon - Napoli

² S.C. Neurologia- AORN Santobono-Pausilipon - Napoli

³ S.D. Neuropsichiatria Infantile- AORN Santobono-Pausilipon - Napoli

L'epilessia è una delle più frequenti patologie neurologiche in età pediatrica. Circa il 30-40 % dei pazienti affetti da tale patologia sviluppa una epilessia farmaco resistente. Dal 2010 presso la S.C. di Neurochirurgia del Dipartimento di Neuroscienze dell'AORN Santobono- Pausilipon l'impianto dello Stimolatore Vagale (VNS) è utilizzato come trattamento palliativo per i pazienti non candidabili ad altro tipo di chirurgia. In questo studio gli autori hanno rivalutato la propria serie per studiare l'impatto del VNS sulle crisi e sulla qualità di vita dei pazienti pediatrici.

Valutare i risultati clinici del trattamento con VNS nei pazienti pediatrici.

Retrospectivamente sono stati valutati 23 pazienti pediatrici affetti da epilessia farmacoresistente trattati con l'impianto del VNS presso la Struttura Complessa di Neurochirurgia dal 2010 al 2018. La qualità di vita e l'andamento delle crisi epilettiche sono state monitorate attraverso periodici controlli clinici e frequenti interviste.

In tutti i 23 pazienti (13 maschi-10 femmine) si è ottenuto un follow-up completo. 19 pazienti hanno presentato una riduzione del numero e dell'intensità delle crisi entro 12 mesi. Il 90% delle famiglie ha osservato un netto miglioramento della qualità di vita dei pazienti . Solo una famiglia ha richiesto la rimozione del VNS per problematiche psicologiche della paziente. Un paziente ha presentato malfunzionamento del VNS a causa della rottura dell'elettrodo. Ad otto pazienti è stato sostituito il generatore di impulsi per esaurimento delle batterie .

Conclusioni: L'impianto del VNS è una opzione terapeutica sicura, ben tollerata per il trattamento palliativo dei bambini affetti da epilessia farmaco resistente . Esso ha un impatto positivo nella qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie

Bibliografia

- 1. P Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti RA, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. Seizure;15(7):483-90. (2006)*
- 2. Wheless JW, Gienapp AJ, Ryulin Vagus nerve stimulation(VNS)therapy update Epilepsy Behav. 2018 Nov;88S:2-10. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.06.032. Epub 2018 Jul 13.*
- 3. [Vagus nerve stimulation: treatment of 158 pediatric patients with a long-term follow-up]. Flesler S et al. Rev Neurol. (2017)*



Qualità di vita e trattamento di chirurgia dell'epilessia in età evolutiva: prime analisi di un gruppo italiano

I. Tondo¹, B. Ragni², S. Cappelletti³, S. Gentile³, G. Albino³, F. Cuoccio³, L. De Palma¹, A. De Benedictis⁴, C.E. Marras⁴, N. Pietrafusa¹, M. Trivisano¹, G. Carfi Pavia¹, F. Vigevano¹, N. Specchio¹

¹ *Epilessie Rare e Complesse, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

² *Dipartimento di Scienze Umane, LUMSA Università, Roma*

³ *UO Psicologia Clinica, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

⁴ *UO Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

I bambini e gli adolescenti con epilessia farmaco-resistente sono a rischio di sviluppare a lungo termine problematiche neuropsicologiche, emotive, comportamentali e sociali, spesso causa di una ridotta qualità di vita (QoL). Il trattamento chirurgico di alcuni tipi di epilessia ha come obiettivo non solo il controllo delle crisi, ma anche il miglioramento della QoL.

Abbiamo selezionato tutti i pazienti operati presso Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma dal 2009 al 2018 con età compresa tra 1 e 25 anni e almeno un anno di outcome post chirurgico. Dei 192 pazienti, 29 hanno eseguito una valutazione di livello con scale Wechsler (WISC-IV e WAIS-R) e qualità di vita con questionario PedsQL prima e dopo un anno dall'intervento.

I dati ottenuti mostrano un miglioramento della qualità di vita nella sottoscala Stati emotivi (pre: M=64.42; post: M=73.82, z=2.39, p=.017) e nella sottoscala Vita sociale (pre:M=70.00; post:M=87.50, z=2.20, p=.027) post-intervento. Pazienti con una minore età all'intervento mostrano una migliore QoL percepita rispetto ai più grandi (r= -.47, p<.05). Infine un livello di IQ_post più alto è correlato a una migliore percezione QoL nella sottoscala Salute e attività fisiche_post (r= .57, p<.05).

Dai dati a nostra disposizione emerge che un'età più bassa e un più alto livello cognitivo sono correlati a punteggi più alti nella QoL pos chirurgica. I nostri pazienti nello specifico hanno mostrato ad un anno dall'intervento un miglioramento QoL nell'area della vita sociale e degli stati emotivi.

Bibliografia

1. Hosoyama, H., Matsuda, K., Mihara, T., Usui, N., Baba, K., Inoue, Y., & Hirano, H. (2017). Long-term outcomes of epilepsy surgery in 85 pediatric patients followed up for over 10 years: a retrospective survey. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 19(5), 606-615.
2. Puka, K., & Smith, M. L. (2015). Predictors of long-term quality of life after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*, 56(6), 873-881.
3. Conway, L., Widjaja, E., Smith, M. L., Speechley, K. N., & Ferro, M. A. (2017). Validating the shortened Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire (QOLCE-55) in a sample of children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 58(4), 646-656.



Outcome e variabili cliniche di una casistica di pazienti affetti da TSC sottoposti a chirurgia dell'epilessia: dati preliminari da uno studio multicentrico

C. Vannicola¹, L. Tassi², A. Vignoli¹, I. Toldo³, C. Barba⁴, L. De Palma⁵, R. Mai², F. Mari⁴, F. La Briola¹, M. Cossu², C. Marras⁵, C. Boniver³, M. Mastrangelo⁶, N. Specchio⁵, R. Guerrini^{4,7}, M.P. Canevini¹

¹ Centro Epilessia – Unità di Neuropsichiatria Infantile, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

² "C.Munari" Centro Chirurgia Epilessia, ASST Niguarda, Milano

³ Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

⁴ Centro Eccellenza Neuroscienze, AOU "Anna Meyer", Firenze

⁵ Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Bambino Gesù, Roma

⁶ Unità di Neurologia Pediatrica, Ospedale "Vittore Buzzi", ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

⁷ IRCCS Stella Maris, Calambrone, Pisa

Fino al 90% dei pazienti con Sclerosi Tuberosa (ST) presentano epilessia, farmacoresistente in almeno la metà dei casi. Una precoce valutazione pre-chirurgica dell'epilessia è raccomandata in questi pazienti. Scopo di questo lavoro è valutare le variabili potenzialmente influenti sull'outcome in una casistica di pazienti con ST sottoposti a chirurgia dell'epilessia.

Sono stati selezionati 53 pazienti con ST, provenienti da sei centri italiani, sottoposti a chirurgia resettiva dell'epilessia dal 1997 ad oggi. Nella valutazione pre-chirurgica è stata considerata la concordanza tra dati neuroradiologici, elettroencefalografici e clinici. Sono state raccolte variabili genetiche, cliniche, epilettologiche, chirurgiche e istopatologiche dei pazienti operati e l'outcome secondo classificazione di Engel (1993).

Dei 53 pazienti (49 bambini e 4 adulti), 36 hanno ottenuto scomparsa delle crisi disabilitanti (classe I, 67.9%), 10 hanno mostrato riduzione delle crisi (classe II e III, 18.9%), 7 non hanno ottenuto un miglioramento valido (classe IV, 13.2%). I pazienti con outcome IV, rispetto ai pazienti con outcome Ia, hanno più frequentemente storia di spasmi (85.7% vs 38.2%*), epilessia ad esordio entro 6 mesi di vita (85,7% vs 44.1%), anomalie EEG intercritiche controlaterali (57.1% vs 26.5%), oppure multifocali (100% vs 41,2%*), tubercoli multipli (100% vs 38.2%*), disabilità intellettiva (85.7% vs 34.4%*). *p<0.05

La casistica analizzata riporta un tasso di guarigione maggiore rispetto alla letteratura (57-59%). I dati preliminari suggeriscono che i pazienti con outcome post-chirurgico peggiore presentano fenotipo clinico più severo (spasmi, anomalie EEG multifocali, tubercoli multipli, compromissione cognitiva); ulteriori analisi sono necessarie per confermare quanto emerso.

Bibliografia

1. Curatolo P et al. Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations. *Eu Journal of Paediatric Neurology* 2018.
2. Ostrowsky-Coste K, et al. Resective surgery in tuberous Sclerosis complex, from Penfield to 2018: A critical review. *Revue neurologique* (2019)
3. Canevini MP et al. Current concepts on epilepsy management in tuberous sclerosis complex. *Am J Med Gen, C Sem Med Gen* 2018

Poster

*NEUROFISIOLOGIA,
NEUROIMMAGINI*



Crisi psicogene non epilettiche (PNES): descrizione di una serie clinica di pazienti sottoposti a long-term video-monitoring EEG (LTVM – EEG)

M. Contento¹, Y. Failli¹, M. Biggi¹, M. Magliani¹, L. Massacesi^{1,2}, M. Paganini²

¹ *Dipartimento di Neuroscienze, Psicologia, Area del Farmaco e Salute del Bambino, Università degli Studi di Firenze, Firenze*

² *SODc Neurologia II, Dipartimento Neuromuscoloscheletrico e Organi di senso, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

Le PNES sono fenomeni complessi la cui diagnosi di maggior certezza si ha solamente dalla LTVM-EEG, dimostrando l'assenza di alterazioni critiche dei tracciati durante l'episodio clinico.[1,2] Fino al 30% dei pazienti con PNES ha una concomitante epilessia.[3] Descriviamo una serie clinica di pazienti con diagnosi di PNES documentata dalla LTVM-EEG.

Sono state revisionate le cartelle di 15 pazienti con PNES documentate dalla LTVM-EEG.

Nella nostra esperienza, la clinica degli episodi non è risultata utile per la diagnosi differenziale con l'epilessia fatta eccezione per il dato dell'assenza di confusione post-critica, presente nel 75% dei casi. Nel 40% dei casi sono state evidenziate cadute a terra con trauma, elemento più suggestivo delle crisi epilettiche rispetto alle PNES. In 3 pazienti su 15 le PNES erano state interpretate come crisi epilettiche prima dell'esecuzione della LTVM-EEG, in un caso con un ritardo diagnostico di 10 anni. Undici pazienti presentavano una diagnosi sia di epilessia che di PNES e in tutti i casi quest'ultime sono esordite dopo l'epilessia. Di questi 11 pazienti, 7 presentavano un'epilessia farmaco-resistente. Otto pazienti su 11 presentavano inoltre un concomitante deficit cognitivo.

L'assenza nella nostra casistica di elementi clinici utili nella diagnosi differenziale fra PNES ed epilessia rimarca la necessità della LTVM-EEG quale strumento diagnostico necessario per un corretto inquadramento del paziente al fine di potergli garantire il trattamento adeguato. Infine, nei pazienti epilettici che presentano sia crisi responsive che non alla terapia non va trascurata la possibilità di una copresenza di PNES ed epilessia.

Bibliografia

1. *McConnell. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: Basic Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. American Psychiatric Pub, 1998*
2. *W.C. LaFrance Jr. et al. Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures: A staged approach. A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. Epilepsia, 54(11):2005–2018, 2013*
3. *Kerr et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. Epilepsia, 52(11):2133–2138, 2011*



Epilettogenesi ippocampale nelle encefaliti autoimmuni

C. Costa¹, M. Romoli¹, E. Nardi Cesarini¹, P. Krashia^{2,3}, Arjune Sen^{4,5}, D. Franciotta⁶, M. Gastaldi⁶, A. Mancini¹, A. Nobili^{2,7}, A. Verzina¹, C. Calvello¹, N.B. Mercuri^{2,3,8}, Sarosh R. Irani⁵, M. D'Amelio^{2,7}, P. Calabresi^{1,2}

¹ Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia, Perugia

² IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma

³ Dipartimento di Medicina, Università di Roma Tor Vergata, Roma

⁴ Oxford Epilepsy Research Group, NIHR Biomedical Research Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

⁵ Oxford Autoimmune Neurology Group, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, UK

⁶ Neuroimmunology Laboratory, IRCCS Mondino Foundation, Pavia

⁷ Dipartimento di Medicina, Università Campus-Biomedico, Roma

⁸ Clinica Neurologica, Università di Roma Tor Vergata, Roma

Le encefaliti autoimmuni sono caratterizzate da deficit mnemonici per fatti recenti, crisi epilettiche, disturbi del movimento e sintomi psichiatrici ad esordio subacuto¹. Nonostante, diversi quadri clinici siano stati associati alla presenza di specifici anticorpi, non è ancora completamente chiaro il loro meccanismo d'azione a livello neuronale²⁻³. Lo scopo di questo studio è stato quello di capire la funzione degli anticorpi anti-LGI1, anti-CASPR2 e anti-GABABR a livello dei neuroni ippocampali.

Il liquido cerebrospinale (CSF) di pazienti affetti da encefaliti autoimmuni da ab anti-LGI1, anti-CASPR2 e anti-GABABR è stato inoculato a livello dell'ippocampo di topi adulti. Le registrazioni attraverso patch-clamp e a livello extracellulare dei neuroni piramidali CA1 e della regione CA3-CA1 sono state confrontate con quelle ottenute su fettine di ippocampo murino inoculato con CSF umano di controlli.

Sono stati studiati tre casi clinici di encefaliti autoimmuni da ab anti-LGI1, anti-CASPR2 e anti-GABABR esorditi con crisi epilettiche e con deficit mnemonici. Mentre il CSF dei controlli non comporta alcuna alterazione a livello ippocampale, la presenza degli ab anti-LGI1 a anti-CASPR2 determina un incremento del rilascio di glutammato dai neuroni CA3, producendo un'attività epilettica dopo stimolazione. Dagli studi condotti si segnala, inoltre, che gli ab anti-CASPR2 inducono delle deboli modifiche a livello delle proprietà intrinseche dei neuroni piramidali CA1.

Lo studio dimostra che gli anticorpi delle encefaliti autoimmuni determinano un'alterazione a livello dei neuroni ippocampali. In particolare, gli anticorpi anti-LGI1 e anti-CASPR2 sono responsabili dell'aumento dell'eccitabilità dei neuroni piramidali CA1, con registrazione di un'attività epilettica.

Bibliografia

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N. Engl. J. Med.* 2018;378(9):840–851.
2. Crisp SJ, Kullmann DM, Vincent A. Autoimmune synaptopathies. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016;17(2):103–117.
3. Binks SNM, Klein CJ, Waters P, et al. LGI1, CASPR2 and related antibodies: a molecular evolution of the phenotypes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2017;jnnp-2017-315720.



Il contributo della 18F-FDG-PET e dell'EEG per la diagnosi di encefalite autoimmune in bambini con epilessia temporale ad esordio subacuto: due casi clinici per riflettere

J. Favaro¹, C. Boniver¹, I. Toldo¹, M. Nosadini¹, C. Luisi¹, D. Cecchin², P. De Gaspari³, L. Zuliani³, S. Sartori^{1,3}

¹ Neurologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

² Unità di Medicina Nucleare, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

³ Fondazione Istituto di Ricerca Pediatrica, Unità di Neuroimmunologia, Padova

L'algoritmo diagnostico proposto da Graus¹ per le encefaliti autoimmuni permette di procedere da una "possibile encefalite autoimmune" ad una "probabile encefalite autoimmune anticorpo-negativa", sulla base di elementi clinici, CSF, RM, anatomo-patologici. Successivamente, sono emersi dati in letteratura a favore dell'inclusione della 18F-FDG-PET nel work-up diagnostico delle encefaliti autoimmuni²; anche il quadro EEG può avere un ruolo in tal senso³.

Obiettivo di questa segnalazione è discutere, attraverso due casi clinici suggestivi, il ruolo di EEG e 18F-FDG-PET nella diagnosi dei pazienti con sospetta encefalite autoimmune in assenza di reperti umorali e/o radiologici suggestivi.

Descrizione ed analisi comparata del quadro elettroclinico e 18F-FDG-PET di due pazienti pediatriche con sospetta encefalite autoimmune, accomunate da insorgenza acuta di crisi focali temporali pluriquotidiane e alterazione comportamentale, per i quali erano soddisfatti i criteri per "possibile encefalite autoimmune" ma non per "probabile encefalite autoimmune anticorpo-negativa" (RM negativa in entrambi, in un solo caso presenti bande oligoclonali su liquor).

Entrambi i pazienti hanno presentato comuni caratteristiche elettroencefalografiche già descritte in letteratura³: rallentamento focale/generalizzato con frammentazione nel sonno, perdita del ritmo posteriore, assenza di anomalie epilettiformi intercritiche, attività theta/delta fronto-temporale, insorgenza di crisi da network temporo-perisilviani, progressivi recupero del ritmo posteriore e riduzione del rallentamento.

La 18F-FDG-PET in fase subacuta di malattia ha evidenziato, in entrambi, esteso ipometabolismo unilaterale temporale laterale già descritto come possibile pattern di encefalite autoimmune⁴.

L'evoluzione del quadro EEG e la 18F-FDG-PET potrebbero avere un ruolo nella diagnosi di pazienti con possibile encefalite autoimmune e biomarker ed RM negativi.

Bibliografia

1. Graus F et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 391-404. ^[1] ^[2]
2. Morbelli S et al. Role of (18) F-FDG-PET imaging in the diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15(10): 1009-10.
3. Steriade C et al. Electroclinical features of seizures associated with autoimmune encephalitis. *Seizure* 2018; 60:198-204.
4. Baumgartner A et al. Cerebral FDG-PET and MRI findings in autoimmune limbic encephalitis: correlation with autoantibody types. *J Neurol* 2013; 260: 2744-53.



Cambiamenti strutturali retinici in pazienti con epilessia fotosensibile: studio con tomografia a coerenza oculare

L. Giuliano, C. Chisari, G. Mainieri, D. Fatuzzo, G. Battaglia, A. Guccione, V. Sofia

Dipartimento di Scienze Mediche e chirurgiche e Tecnologie Avanzate G.F. Ingrassia, sezione di Neuroscienze, Università di Catania

La fotosensibilità è il tratto riflesso più frequentemente associato alle epilessie generalizzate genetiche. Il ruolo della retina nel meccanismo alla base della fotosensibilità non è mai stato esplorato se non in relazione all'uso di alcuni farmaci antiepilettici. Obiettivo dello studio è valutare la presenza di alterazioni strutturali retiniche in pazienti con epilessia fotosensibile, per mezzo della tomografia a coerenza oculare (OCT).

Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di epilessia e fotosensibilità. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad EEG con protocollo standard di stimolazione luminosa intermittente. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad OCT. Sono stati misurati i seguenti parametri per occhio destro (OD) e sinistro (OS): spessore dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) dell'area peripapillare, analisi dei singoli quadranti, spessore foveale, volume maculare (VM), strato delle cellule ganglionari e spessore della coroide.

Sono stati arruolati 30 pazienti e 28 controlli. L'età media dei pazienti è di 30.2 ± 9.1 anni e quella dei controlli di 30.5 ± 3.7 anni. Sono state riscontrate differenze significative tra pazienti e controlli nei seguenti parametri: spessore dello RNFL (in OD 97.8 ± 15.7 vs 107.3 ± 7.7 ; $p=0.01$; in OS 99 ± 14.6 vs 108.1 ± 7.6 ; $p=0.03$), quadrante temporale (in OD 70.7 ± 8.6 vs 78.7 ± 9.4 , $p=0.003$; in OS 66.6 ± 11.5 vs 76.91 ± 10.2 ; $p<0.001$), quadrante nasale (in OD 69.9 ± 13.5 vs 86.0 ± 9.4 ; $p<0.001$; in OS 64.9 ± 19.0 vs 85.2 ± 7.7 ; $p<0.001$), VM (in OD 9.6 ± 0.5 vs 6.9 ± 0.3 ; $p<0.001$; in OS 9.6 ± 0.51 vs 7 ± 0.4 ; $p<0.001$), strato delle cellule ganglionari (in OD 81.1 ± 5.5 vs 86.5 ± 4.2 ; $p=0.0001$; in OS 82.6 ± 5.0 vs 86.2 ± 5.1 ; $p=0.009$).

I risultati dello studio evidenziano la presenza di alterazioni retiniche nei pazienti con epilessia fotosensibile.

Bibliografia

- Balestrini S et al Retinal nerve fibre layer thinning is associated with drug resistance in epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016*
- Martins da Silva A, et al. Photosensitivity and epilepsy: Current concepts and perspectives-A narrative review. Seizure. 2017*



Effetto dei farmaci antiepilettici sulle HFO talamo-corticali

J. Lanzone, M. Tombini, L. Ricci, A. De Liso, M. Boscarino¹, A. Insola², V. Dilazzaro¹, G. Assenza¹

¹ *Università Campus-Biomedico*

² *CTO Roma*

Filtrando la risposta corticale N20 a frequenze comprese tra 400 ed 800 Hz si evidenzia un'attività oscillatoria ad alta frequenza (HFO) che origina dall'integrazione talamo corticale del segnale sensitivo. Dopo aver riscontrato una differenza interemisferica in HFO nei pazienti affetti da epilessia del lobo temporale abbiamo tentato di valutare l'effetto dei farmaci antiepilettici sulle HFO talamo-corticali.

Abbiamo registrato i potenziali evocati somatosensoriali (PESS) da nervo mediano in 20 pazienti affetti da epilessia focale. I PESS sono stati registrati dalla media di 2000 stimoli, con impedenze al di sotto di 5 kΩ. Ogni soggetto ha effettuato la registrazione bilateralmente. I pazienti sono stati divisi in gruppi in base al numero di farmaci assunti(1,2,3). Inoltre i pazienti che assumevano solo un farmaco hanno effettuato le registrazioni a To (liberi da farmaco).

Nei pazienti Naive l'introduzione di un farmaco antiepilettico normalizza le asimmetrie interemisferiche riscontrate a To. L'ANOVA ha dimostrato una riduzione significativa dell'area totale e tardiva delle HFO e della durata del burst in base al numero di farmaci assunti ed esclusivamente nell'emisfero affetto ($p=.023$; $p=.032$ e $p=.014$). Le differenze risultano significative fra i gruppi 1 e 3, ma è presente un chiaro trend lineare. Conclusioni. I farmaci antiepilettici sembrano avere un'influenza diretta sulle HFO evocate dai PESS, con un tropismo specifico per l'emisfero affetto. Tale azione diventa chiaramente evidente nei pazienti che assumono politerapia, versimilmente per un effetto cumulativo dei diversi meccanismi farmacodinamici che modificano l'attività oscillatoria cerebrale.

Bibliografia

- 1. Ozaki I, Hashimoto I. Neural mechanisms of the ultrafast activities. Clin EEG Neurosci. 2005; 36(4):271-7.*
- 2. Ozaki I, Hashimoto I. Exploring the physiology and function of high-frequency oscillations (HFOs) from the somatosensory cortex. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol. 2011; 122(10):1908-23.*



Eventi Motori Minori (MMEs) in sonno nell'Epilessia Temporale mesiale (mTLE): uno studio tramite Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) ed EEG quantitativo

G. Mainieri, L. Giuliano, G. Mostile, G. Di Fazio, D. Fatuzzo, G. Battaglia, A. Guccione, A. Nicoletti, V. Sofia

Dipartimento "G.F. Ingrassia", Università di Catania, Catania

Studi recenti (1) hanno mostrato la presenza di manifestazioni motorie notturne stereotipate più frequenti in pazienti con epilessia temporale mesiale (mTLE) che in soggetti sani. Solo alcuni di questi eventi motori minori (MMEs) sono associati ad anomalie epilettiformi, per cui un'origine critica resta speculativa. Obiettivo dello studio è stato analizzare il pattern EEG precedente ai MMEs tramite Independent Component Analysis (ICA) LORETA ed EEG quantitativo, per valutarne la potenziale natura epilettica.

Abbiamo arruolato pazienti con mTLE strutturale, considerando i pattern motori più significativi riscontrati anche nei controlli: movimenti mano-viso, pelvici, di stiramento, automatismi oro-alimentari. Per ogni MME, un frammento EEG di 5 secondi libero da artefatti immediatamente precedente l'evento è stato analizzato tramite ICA e analisi quantitativa EEG con valutazione della Power Spectral Density e del β index.

Sette pazienti con mTLE sono stati comparati con controlli sani. Per gli automatismi oro-alimentari, sono stati analizzati pazienti con lesioni destre. L'analisi LORETA ha mostrato un incremento nella banda beta nelle insule (2) e in tutte le bande di frequenza sulle regioni frontali, con prevalenza sinistra, significativi nei pazienti. Per i movimenti pelvici sono stati analizzati pazienti con lesioni a sinistra. L'analisi LORETA ha mostrato un incremento nella banda beta sulle regioni temporali di sinistra ed in tutte le bande sulle regioni frontali bilateralmente, con prevalenza destra, nei pazienti. Per gli altri MMEs non vi erano differenze significative.

I nostri risultati evidenziano in pazienti con mTLE possibili network specifici coinvolti nella genesi di alcuni MMEs durante sonno, supportandone una possibile natura epilettica.

Bibliografia

- Giuliano L, Uccello D, Fatuzzo D, Mainieri G, Zappia M, Sofia V. Electroclinical findings of minor motor events during sleep in temporal lobe epilepsy. Epilepsia. 2017 Jul;58(7):1261-67.*
- Aupy J, Noviauwaty I, Krishnan B, Suwankpakdee P, Bulacio J, Gonzalez-Martinez J, Najm I, Chauvel P. Insulo-opercular cortex generates orolimentary automatisms in temporal seizures. Epilepsia. 2018 Mar;59(3):583-594.*



Effetto neuroprotettivo del perampanel in un modello di ischemia cerebrale in vitro: possibili implicazioni cliniche

E. Nardi Cesarini¹, P. Mazzocchetti³, A. Mancini¹, A. Verzina¹, C. Calvello¹, A. Tozzi³, P. Calabresi^{1,2}, C. Costa¹

¹ *Clinica Neurologica, Università degli Studi di Perugia, Perugia*

² *IRCCS Fondazione S. Lucia, Roma*

³ *Laboratorio di fisiologia e chimica, Università degli Studi di Perugia, Perugia*

Gli antiepilettici, nonostante il loro potenziale effetto neuroprotettivo, possono influenzare negativamente le funzioni cognitive¹. Lo scopo del presente studio è stato quello di indagare se il perampanel (PER), antagonista del recettore AMPA, fosse in grado di esercitare un effetto neuroprotettivo in un modello sperimentale di ischemia cerebrale. Si è valutato, inoltre, l'effetto del PER su una forma di plasticità sinaptica fisiologica e patologica come la long term potentiation (LTP-iLTP)².

L'effetto neuroprotettivo è stato studiato mediante registrazioni elettrofisiologiche su fettine cerebrali di ratto a livello del nucleo striato e dell'area CA1 dell'ippocampo. L'ischemia è stata indotta mediante la privazione di ossigeno e glucosio in vitro.

Risultati: Il PER è stato in grado di ridurre in maniera dose-dipendente la trasmissione sinaptica eccitatoria striatale ed ippocampale. Le dosi di farmaco che non hanno determinato una riduzione significativa della trasmissione sinaptica eccitatoria (0,3 e 1 nM per lo striato; 30 e 100 nM per l'ippocampo) sono state in grado di esercitare un significativo effetto neuroprotettivo dopo ischemia in vitro ($p < 0,001$). L'esposizione, inoltre, a PER (0,3 nM per lo striato; 30 nM per l'ippocampo) non ha alterato la capacità di esprimere la principale forma di plasticità sinaptica, la long-term potentiation (LTP), pur bloccando l'espressione di una forma patologica di plasticità sinaptica indotta dall'ischemia cerebrale (iLTP).

Il PER presentando un effetto neuroprotettivo nell'ischemia cerebrale in vitro, senza alterare la fisiologica plasticità sinaptica in due strutture cerebrali fondamentali per i processi di memorizzazione, potrebbe trovare impiego anche nel trattamento dei pazienti con epilessia post-stroke.

Bibliografia

1. *P. Calabresi, D. Centonze, L.M. Cupini, C. Costa, F. Pisani, G. Bernardi. Ionotropic glutamate receptors: still a target for neuroprotection in brain ischemia? Insights from in vitro studies. (2003). Neurobiol Dis, 12(1), 82-88.*
2. *P. Calabresi, D. Centonze, A. Pisani, L. Cupini, G. Bernardi. Synaptic plasticity in the ischaemic brain. (2003). Lancet Neurol, 2(10), 622-629*