

RIUNIONE COMMISSIONE GENETICA

Epilessia generalizzata ad esordio precoce con stati di male febbrili, SCN1A-negativo: come approfondire l'analisi genetica?

B. Bettino, R. Guerrini, S. Balestrini

Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer IRCSS, Università di Firenze

Quadro clinico a tipo GEFS+ con esordio precoce, SCN1A negativo.

Bambina con esordio di episodi pluriquotidiani a tipo assenza a 22 mesi, con correlato EEG di anomalie a tipo punta-onda. È stata avviata terapia con acido valproico con completo controllo delle crisi. Dopo 4 anni sospensione della terapia, con successiva crisi generalizzata febbrile dopo 1 anno e recrudescenza degli episodi a tipo assenza, anche con mioclonie palpebrali. Recidiva di episodi prolungati in corso di febbre per cui è stata reintrodotta terapia con acido valproico inizialmente associato ad etosuccimide, poi in monoterapia. Abbiamo eseguito pannello NGS dei principali geni correlati a epilessia, risultato non conclusivo. Eseguita analisi MLPA per ricerca di delezioni/duplicazioni del gene SCN1A e analisi NGS di 57 geni per sospetto mosaicismo somatico, entrambi negativi. Abbiamo quindi avviato esoma clinico per ulteriore approfondimento diagnostico. Nella norma, sviluppo e livello cognitivo normale valutato tramite WISC-IV.

EEG con anomalie parossistiche a tipo punta e punta-onda, prevalenti nelle regioni anteriori bilateralmente e al vertice, precipitate dalla chiusura degli occhi e in fase di assopimento. Presenti inoltre anomalie parossistiche generalizzate in veglia e in sonno, attivate dalla SLI e dall'IV.

RM encefalo 1,5T nella norma. Acido valproico.

Quadro clinico compatibile con GEFS+1. Al momento è stato escluso il ruolo eziologico di varianti SCN1A. Discuteremo come eventualmente perseguire una diagnosi genetica.

Bibliografia

1. Scheffer IE, Berkovic SF. "Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes". *Brain*. 1997 Mar;120 (Pt 3):479-90.

Epilessia generalizzata, disabilità intellettiva, disturbo del comportamento e tremore familiare da eterozigosi composta gene CAD

I. Cursio¹, E. Cesaroni¹, S. Cappanera¹, S. Siliquini¹, G. Pantalone¹, S. B. Wortmann², S. Micheli³, C. Marini¹

¹ SOD Neuropsichiatria Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi”, AOU delle Marche, Ancona

² University Children's Hospital, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

³ Unità di Neurologia, PO Foligno-Trevi, Ospedale di Foligno, Azienda USL Umbria 2, Foligno

Varianti bialleliche del gene CAD sono associate a encefalopatia epilettica da deficit biosintesi delle pirimidine (Early Infantile Epileptic Encephalopathy-50). I pazienti presentano epilessia farmacoresistente, regressione cognitiva ed anemia responsive alla supplementazione di uridina monofosfato.

Dai 4 anni crisi generalizzate tonico-cloniche in veglia e sonno, mensili, resistenti a Fenobarbitale e Acido valproico, migliorate dai 14 anni. Successiva comparsa di mioclonie che potevano precedere le crisi tonico-cloniche. Dall'età prescolare severo disturbo del comportamento, tremore intenzionale e disabilità intellettiva. Sospeso Fenobarbitale ed inserita Carbamazepina, inefficace, successivo utilizzo di Clonazepam, Diazepam, parzialmente efficaci.

Nel 2022 pannello NGS geni epilessia: varianti frameshift e missenso in eterozigosi composta gene CAD, ereditate dai genitori. L'analisi spettrometrica urinaria ha rilevato deficit uridina. Biopsia cutanea con studio funzionale sui fibroblasti (creando linea cellulare CAD-knockout) ha confermato che la variante missenso modifica struttura e funzione della proteina CAD. Sorella con medesime varianti geniche presenta quadro clinico più lieve. Rallentamento psicomotorio, tremore posturale agli arti, rigidità. Anomalie epilettiformi centro-temporali bilaterali sporadiche. RMN Encefalo 1.5 T del 2021, nella norma.

Attualmente Acido Valproico, Clonazepam, Diazepam, Clorpromazina, Clozapina; recente uridina monofosfato. Descriviamo un caso familiare di mutazione biallelica del gene CAD che espande lo spettro fenotipico ad includere forme meno severe, con epilessia generalizzata con crisi da mensili ad annuali, importante disturbo del comportamento, tremore posturale e disabilità intellettiva medio-lieve. Il trattamento con uridina monofosfato è in corso per un miglioramento del quadro clinico globale.

Bibliografia

1. Zhou L, Xu H, Wang T and Wu Y (2020) A Patient With CAD Deficiency Responsive to Uridine and Literature Review. *Front. Neurol.* 11:64. doi: 10.3389/fneur.2020.00064
2. del Caño-Ochoa, F., Ng, B.G., Abedalthagafi, M., Almannai, M., Cohn, R.D., Costain, G., Elpeleg, O., Houlden, H., Karimiani, E.G., Liu, P., et al. (2020). Cell-based analysis of CAD variants identifies individuals likely to benefit from uridine therapy. *Genetics in Medicine*, 1–8. 10.1038/s41436-020-0833-2.
3. McGraw C.M., Mahida S., Jayakar P. et al., Uridine-responsive epileptic encephalopathy due to inherited variants in CAD: A tale of two siblings (2021) *Annals of Clinical and Translational Neurology*; 8(3): 716–722 doi: 10.1002/acn3.51272

Epilessia e displasia corticale focale correlate a variante del gene STXBP1: la prospettiva genetica e l'opzione chirurgica

A. Dainelli, M. Lenge, T. Pisano, F. Giordano, C. Barba, S. Balestrini, R. Guerrini

Centro di Eccellenza Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Meyer, Università di Firenze

Paziente di 7 anni con epilessia focale, displasia corticale focale temporo-insulare sinistra, lieve ritardo globale dello sviluppo, associati a variante de novo del gene STXBP1. Sottoposta a chirurgia dell'epilessia, all'età di 3 anni. All'età di 1 anno, esordio di crisi focali motorie con automatismi masticatori, associate a lieve ritardo psicomotorio (QS 64). Ha assunto carbamazepina, clonazepam, acido valproico, levetiracetam, con scarso beneficio. Diagnosi genetica a 2 anni: variante patogenetica de novo del gene STXBP1. RM encefalo: alterazione compatibile con displasia temporale sinistra. All'età di 3 anni, lobectomia temporale sinistra (riscontro istologico di FCD IB e IIIA), successiva netta riduzione della frequenza degli episodi critici. Persistono mioclonie degli arti superiori a cadenza plurisettimanale. All'età di 5 anni, documentato un livello cognitivo lievemente inferiore alla norma (QIT 60) con maggiori difficoltà nelle abilità verbali. Sempre nella norma. Al monitoraggio EEG, in fase prechirurgica: attività parossistica parieto-temporo-occipitale sinistra, con episodi critici ad origine temporale di sinistra.

RMN encefalo (età: 2 anni): iperintensità e ispessimento corticale del lobo temporale sinistro e dell'insula sinistra. Eseguita analisi morfometrica per approfondire l'alterazione strutturale. Dopo la chirurgia: levetiracetam e clobazam.

Nello spettro fenotipico correlato a varianti del gene STXBP1, è nota l'associazione con epilessia focale, più raramente con displasia corticale focale^{2,3}. I dati relativi all'outcome chirurgico sembrano incoraggianti^{2,3}, sebbene siano ancora limitati. Utile l'approfondimento genetico su tessuto per escludere varianti somatiche nell'area displasica, data la possibilità di 'double-hit' di STXBP1 nel tessuto lesionale¹.

Bibliografia

1. "STXBP1 encephalopathy: a neurodevelopmental disorder including epilepsy" Stamberg H. et al. *Neurology*, 2016.
2. "Germline and somatic mutations in STXBP1 with diverse neurodevelopmental phenotypes" Uddin M. et al. *Neurology*, 2017.
3. "Reduction of seizure frequency after epilepsy surgery in a patient with STXBP1 encephalopathy and clinical description of six novel mutation carriers" Weckhuysen S. et al. *Epilepsia*, 2013.

Fenotipo epilettico e gestione terapeutica in un paziente con deficit di succinico semialdeide deidrogenasi: evoluzione dall'infanzia all'età adulta

M. Mastrangelo^{1,2}, C. Greco³, R. Bove³, G. Ricciardi³, L. Pollini³, V. Leuzzi^{2,3}, F. Pisani^{2,3}

¹ Dipartimento Materno-Infantile-Sapienza Università di Roma

² UOC di Neuropsichiatria Infantile-Dipartimento di Neuroscienze/Salute Mentale- AOU Policlinico Umberto I-Roma

³ Dipartimento di Neuroscienze Umane-Sapienza Università di Roma

Il deficit di succinico semialdeide deidrogenasi (SSADH) è un disturbo del metabolismo del GABA caratterizzata da disabilità intellettiva profonda, disturbi psichiatrici e del movimento ed epilessia.

Paziente di 35 anni con ritardo nelle acquisizioni neuro-motorie e distonia indotta dall'esercizio nella prima infanzia, disabilità intellettiva profonda, allucinazioni visive e disturbi del comportamento. Prime epilettiche a 7 anni (assenze con mioclonie palpebrali) e da allora crisi generalizzate motorie, crisi focali con consapevolezza alterata, stati di male convulsivi e non convulsivi con farmacoresistenza.

Diagnosi molecolare a 11 anni (mutazione patogenetica c.278G>T (p.C93F) /c.526G>A (p.G176R del gene ALDH5A1). A 30 anni emorragia cerebrale fronto-basale sinistra post-traumatica con conseguenti ricorrenti crisi focali motorie. Pattern motorio atasso-spastico con posture distoniche alle estremità distali.

EEG interictali con immaturità dell'attività di fondo, e anomalie specifiche plurifocali con tendenza a diffondere. EEG ictali con attività rapida ipovoltata in temporale destra, associata a bouffées di complessi punta-onda generalizzati subcontinui con progressivo guadagno di ampiezza e comparsa di complessi punta-onda diffusi ritmici ipervoltati. Iperintensità in T2 dei pallidi, esiti emorragici in sede fronto-basale sinistra e atrofia cortico-sottocorticale diffusa. Discreto controllo delle crisi con azzeramento degli stati di male dopo l'inserimento del cenobamato in add-on a vigabatrin, fenobarbital e lamotrigina.

Sono stati descritti 182 pazienti al mondo con deficit di SSADH. Circa il 50% presenta epilessia e fino al 10% dei casi può evolvere in SUDEP. L'effetto gabaergico del cenobamato può ampliare l'armamentario terapeutico.

Bibliografia

1. Mastrangelo M. *Epilepsy in inherited neurotransmitter disorders: Spotlights on pathophysiology and clinical management. Metab Brain Dis.* 2021 Jan;36(1):29-43.
2. Pearl PL, DiBacco ML, Papadelis C, Opladen T, Hanson E, Rouillet JB, Gibson KM. *Succinic Semialdehyde Dehydrogenase Deficiency: Review of the Natural History Study. J Child Neurol.* 2021 Nov;36(13-14):1153-1161.
3. Leuzzi V, Di Sabato ML, Deodato F, Rizzo C, Boenzi S, Carducci C, Malaspina P, Libermanome C, Dionisi-Vici C. *Vigabatrin improves paroxysmal dystonia in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. Neurology.* 2007 Apr 17;68(16):1320-1.

Iperlisinemia, un rarissimo errore congenito del metabolismo

F. Pettinà¹, A. Santangelo¹, F. Pascarella¹, F. Pochiero⁵, M.G. Alessandri⁶, R. Pasquariello⁷, G. Marinella³, R. Battini³, D. Peroni⁴, A. Orsini², A. Bonuccelli²

¹ Scuola di Specializzazione di Pediatria, Università di Pisa

² U.O. Pediatria, sezione Neurologia Pediatrica Pisa

³ Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione Stella Maris

⁴ U.O. Pediatria Pisa

⁵ Malattie metaboliche Meyer Firenze

⁶ Lab. di Neurochimica, IRCCS Fondazione Stella Maris

⁷ Neuroradiologia, IRCCS Fondazione Stella Maris

L'iperlisinemia è una rara malattia metabolica ad ereditarietà autosomica recessiva caratterizzata da alterato metabolismo della lisina. È stato identificato come gene causativo il gene AASS (mappato in 7q31.3) codificante per l'enzima bifunzionale alfa-aminoadipico semialdeide sintasi. Tale enzima catalizza le prime due fasi della degradazione della lisina. Non esiste al momento un trattamento specifico, la terapia dietetica a basso contenuto di lisina non è di chiara efficacia. N.M., figlio di genitori consanguinei, giunge alla nostra attenzione all'età di 12 anni per crisi tonico-cloniche non febbrili ricorrenti. In anamnesi crisi generalizzate nel primo anno di vita per cui ha eseguito terapia con acido valproico e fenobarbital, interrotta dalla famiglia all'età di 5 anni. Viene pertanto ricominciata terapia con acido valproico, che per lo scarso controllo delle crisi, viene associato con perampanel con completo controllo delle convulsioni. Il bambino presenta lassità dei legamenti, andatura steppante. La valutazione NPI ha portato alla diagnosi di deficit cognitivo e ADHD. L'elettroencefalogramma ha mostrato anomalie epilettiformi temporali destre con secondaria generalizzazione. RM encefalo nella norma. La velocità di conduzione nervosa agli arti inferiori mostra un quadro di neuropatia. Le indagini metaboliche hanno evidenziato iperlisinemia e iperlisinuria. L'aCGH ha evidenziato una microduplicazione in 6q22.31. Viene pertanto eseguito esoma (WES) che ha rilevato una variante omozigote del gene AASS, confermando la diagnosi di iperlisinemia. Saranno utili studi futuri su coorti più ampie per identificare una più precisa correlazione genotipo fenotipo e capire il ruolo di eventuali fattori modificanti che spiegano l'eterogeneità fenotipica.

Bibliografia

1. Houten SM, Te Brinke H, Denis S, Ruiter JP, Knegt AC, de Klerk JB, Augoustides-Savvopoulou P, Häberle J, Baumgartner MR, Coşkun T, Zschocke J, Sass JO, Poll-The BT, Wanders RJ, Duran M. Genetic basis of hyperlysinemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013 Apr 9; 8:57. doi: 10.1186/1750-1172-8-57. PMID: 23570448; PMCID: PMC3626681.
2. vd Heiden C, Brink M, de Bree PK, v Sprang FJ, Wadman SK, de Pater JM, van Biervliet JP. Familial hyperlysinemia due to L-lysine alpha-ketoglutarate reductase deficiency: results of attempted treatment. *J Inher Metab Dis.* 1978;1(3):89-94. doi: 10.1007/BF01805679. PMID: 116084.
3. Sacksteder KA, Biery BJ, Morrell JC, Goodman BK, Geisbrecht BV, Cox RP, Gould SJ, Geraghty MT. Identification of the alpha-aminoadipic semialdehyde synthase gene, which is defective in familial hyperlysinemia. *Am J Hum Genet.* 2000 Jun;66(6):1736-43. doi: 10.1086/302919. Epub 2000 Apr 20. PMID: 10775527; PMCID: PMC1378037.

Un esordio di epilessia generalizzata farmacoresistente in adolescenza: dall'EEG un'indicazione per la genetica

G. Terrone¹, G. Errichiello¹, S. Aiello¹, F. Bisulli², G. De Vita³, C. Bravaccio⁴

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Neurologia dell'Età Evolutiva, UOSD di Neuropsichiatria Infantile, Università Federico II di Napoli

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Azienda USL di Bologna, Dipartimento di Scienze Biomediche e NeuroMotorie, Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

³ Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II

⁴ CEINGE-Biotecnologie Avanzate Franco Salvatore, Napoli

Le epilessie generalizzate secondo la classificazione ILAE del 2022 si differenziano nelle seguenti forme: epilessia con assenze dell'infanzia e giovanile, epilessia mioclonica giovanile ed epilessia con sole crisi generalizzate tonico-cloniche.

Femmina, 13 anni, benessere clinico fino a febbraio 2022 quando presentava primo episodio critico caratterizzato da perdita di tono muscolare e ridotta consapevolezza in corso di infezione da SARS-CoV2.

Successivamente numerosi episodi critici con differente semeiologia:

- visione di "quadrati colorati" in entrambi gli occhi, successiva perdita di consapevolezza e caduta al suolo

- risoluzione del tono muscolare, oculoversione, scialorrea, perdita di consapevolezza

- riduzione della consapevolezza con latenza nella risposta a semplici consegne verbali e blinking palpebrale

- ipertono generalizzato, oculoversione, perdita di consapevolezza, bavage, rilascio dello sfintere urinario

- mioclonie e perdita di consapevolezza in corso di rialzo febbrile. Negativo.

Video-EEG: anomalie epilettiformi a carattere generalizzato, aumentate in corso di iperventilazione, nel contesto di un'AEC diffusamente lenta specie sulle regioni posteriori biemisferiche. Risposta fotoparossistica per frequenze di stimolazione a 10, 15 e 20 Hz. TC encefalo e due RM-encefalo negative

Valutazione neuropsicologica: WISC-IV: QIT di 86. Alla SAFA e K-SADS: sintomi internalizzanti (ansia sociale e insicurezza). Levetiracetam, etosuccimide, lamotrigina.

Considerato il quadro clinico ed EEGrafico, si effettuò analisi NGS per epilessie con riscontro di mutazione patogenetica in omozigosi del gene NHLRC1 (c.260T>C; p.Leu87Pro), compatibile con la diagnosi di malattia di Lafora.² Si porta alla discussione degli esperti il futuro iter terapeutico di questa forma neurodegenerativa.

Bibliografia

1. Hirsch E, French J, Scheffer IE, Bogacz A, Alsaadi T, Sperling MR, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63:1475–1499.
2. Ferlazzo E, et al Mild Lafora disease: clinical, neurophysiologic, and genetic findings. *Epilepsia*. 2014 Dec;55(12): e129-33

**CASI VIDEO-EEG DI PARTICOLARE INTERESSE DIDATTICO
(VIDEOTECA)**

Epilessia dell'infanzia con crisi focali migranti associata a mutazione del gene KCNT1 in neonato estremo prematuro: impatto terapeutico e gestionale in terapia intensiva neonatale

V. Morabito¹, G. Palermo¹, M. Iascone², V. Cognetto³, M. Mariani⁴, R. Barachetti⁵, E. Villa⁵, M. Barbarini⁵, M.R. Cilio⁶

¹ UOC Neuropsichiatria Infantile, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

² USSD Laboratorio di Genetica Medica, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

³ Divisione Neurofisiologia, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

⁴ UOC di Pediatria, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

⁵ UOC Neonatologia-TIN, ASST Lariana, Ospedale Sant'Anna, Como

⁶ UOC Neurologia Pediatrica, Ospedale Universitario Saint-Luc, Università Cattolica di Lovanio, Bruxelles

L'epilessia dell'infanzia con crisi focale migranti è una rara encefalopatia epilettica e di sviluppo associata a varianti de novo del gene KCNT1 1 ad esordio in epoca neonatale-infantile con crisi focali farmaco-resistenti, che insorgono ed evolvono simultaneamente da diverse aree cerebrali, migrando verso regioni contigue o controlaterali².

Presentiamo una neonata nata prematura a 27+2 settimane con taglio cesareo urgente, da gravidanza normodecorsa fino a 26 settimane, quando, per polidramnios è stata eseguita amniodecompressione ed avviamento delle prime indagini genetiche (Array-CGH e Cariotipo negativi). Alla nascita la neonata presentava poliuria e iposodiemia. In sospetto di tubulopatia ereditaria è stato avviato un esoma. All'età di 31+3 settimane, per la comparsa di movimenti anomali dei globi oculari e movimenti parossistici, esegue ecografia encefalo risultata nella norma ed inizia un monitoraggio video-EEG che mostrava un tracciato discontinuo con la registrazione di crisi focali migranti ricorrenti farmaco-resistenti a Fenobarbitale, Fenitoina, Piridossina, Carbamazepina, Levetiracetam, e Midazolam. Le crisi avevano manifestazioni variabili: movimenti erratici dei globi oculari, movimenti degli arti caotici, movimenti coreiformi del tronco associati a protrusione della lingua e scialorrea, episodi di apnea e desaturazione. Visto il pattern elettroclinico, si sospetta una causa genetica associata a variante KCNT1 che viene confermata prima del decesso legato ad un rapido peggioramento delle condizioni generali a 72 ore dall'esordio delle crisi.

Il riconoscimento del pattern di crisi focali migranti ha permesso di reindirizzare l'indagine genetica con individuazione di variante patogena de novo in eterozigosi del gene KCNT1, così permettendo una gestione multidisciplinare mirata ed un counseling familiare appropriato.

Bibliografia

1. Numis AL, Nair U, Datta AN, et al. Lack of response to quinidine in KCNT1-related neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(10):1889-1898. doi:10.1111/epi.14551
2. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995;36(10):1017-1024. doi:10.1111/j.1528-1157.1995.tb00961.x

Un caso atipico di Panencefalite Sclerosante Subacuta: quando sospettare questa condizione rara ma ancora presente

C. Bagliani^{1,2}, L. Bosisio^{1,2}, M. Nebiolo^{2,4}, E. Canale^{1,2}, M.M. Mancardi^{1,2}, D. Tortora³, M. S. Vari^{2,4}, P. Striano^{2,4}, L. Nobili^{1,2}, E. Amadori^{1,2}

¹ IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuropsichiatria Infantile, Network ERN EpiCare, Genova

² Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università degli Studi di Genova, Genova

³ IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neuroradiologia, Genova

⁴ IRCCS Istituto Giannina Gaslini, U.O.C. Neurologia Pediatrica e Malattie Muscolari, Network ERN EpiCare, Genova

La Panencefalite Sclerosante Subacuta (PESS) è una rara condizione neurodegenerativa, complicanza dell'infezione naturale da morbillo, caratterizzata da deterioramento cognitivo, convulsioni ed impairment motorio, presente ancora oggi, soprattutto nelle aree a minore copertura vaccinale. (1,2)

Bimbo di 4 anni di origine albanese giunto alla nostra attenzione per epilessia focale farmaco-resistente esordita a 7 mesi e comparsa di regressione psicomotoria rapidamente ingravescente dai 3 anni.

In anamnesi vaccinazioni secondo calendario ma infezione da morbillo contratta nel primo anno di vita. In trattamento con acido valproico, levetiracetam, clobazam.

All'esame obiettivo presenza di ipotonia assiale con ipertono emilato sinistro, segni piramidali e mioclono pressoché continuo all'arto superiore sinistro, episodi focali subcontinui caratterizzati da ammiccamento palpebrale, stiramento della rima labiale a sinistra e contrazione con flessione e adduzione dell'arto superiore sinistro. Alla Video EEG poligrafia evidenza di complessi periodici multifasici associati a corrispettivo clinico. Alla RM encefalo quadro complesso, di non univoca interpretazione, caratterizzato da globale riduzione del trofismo cerebrale con lesioni encefaliche bilaterali multifocali con caratteristiche differenti.

Avviati esami di ordine metabolico ed infettivologico su siero e liquor con riscontro di positività delle bande oligoclonali e sintesi intratecale di IgG. Successiva evidenza di IgG Virus Morbillo su entrambi i campioni biologici. Confermata la diagnosi di PESS, si adeguava la terapia sintomatica e di supporto.

Riportiamo il caso di questo paziente affinché tale condizione non passi inosservata, complicanza seppur molto rara ma ritornata in auge a causa del calo delle vaccinazioni, portando in discussione il fenotipo e revisionando i principali approcci terapeutici.

Bibliografia

1. "Subacute sclerosing panencephalitis: clinical phenotype, epidemiology, and preventive interventions" M. Mekki et al. 2019
2. "Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives" P. Lebon et al. 2021

Stato mioclonico psicogeno: l'importanza della video-EEG

A. Battiato, V. Todaro, R. Sgroi, S. Dominici, M. Zuccarello, M. Proietto, L. Giuliano

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

Le Crisi Psicogene Non Epilettiche (PNES) possono presentarsi in maniera isolata o associarsi a crisi epilettiche, rendendone la distinzione complessa quanto necessaria per evitare l'overtreatment e la pseudofarmacoresistenza. Il gold standard per la diagnosi di PNES è la registrazione video-EEG (VEEG) di un episodio clinico. Presentiamo il caso di una paziente con Epilessia Mioclonica Giovanile che si presentava alla nostra osservazione per riferito stato epilettico mioclonico.

La paziente di 17 anni lamentava da circa un anno al risveglio scosse agli arti superiori con caduta degli oggetti dalle mani, specie dopo deprivazione di sonno, a frequenza plurisettimanale. Riferite, inoltre, 3 crisi generalizzate tonico cloniche. Da alcune settimane la paziente riferiva scosse ritmiche al mattino all'arto superiore destro di durata variabile, fino ad oltre 30 minuti.

L'EEG di base mostrava risposta fotoparossistica alla SLI a 10 Hz, in assenza di correlato clinico. Il monitoraggio VEEG di lunga durata con poligrafia mostrava frequenti anomalie epilettiformi generalizzate (tipo PO e PPO) durante veglia e sonno, associate, in due occasioni, a mioclonie all'arto superiore destro. Si registrava, inoltre, un episodio, di circa 8 minuti caratterizzato da movimenti scattanti pseudoritmici all'arto superiore destro in assenza di correlato elettroencefalografico.

Impostata terapia con Levetiracetam ed iniziato percorso psicoterapeutico con beneficio. La paziente non ha più presentato crisi epilettiche né PNES.

Il caso descritto evidenzia l'utilità della VEEG per la diagnosi di PNES in pazienti con epilessia. La diagnosi precoce evita l'overtreatment e permette talora la risoluzione della sintomatologia.

Bibliografia

1. *Bodde NM, Brooks JL, Baker GA, Boon PA, Hendriksen JG, Mulder OG, Aldenkamp AP. Psychogenic non-epileptic seizures--definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. Seizure. 2009 Oct;18(8):543-53. doi: 10.1016/j.seizure.2009.06.006. Epub 2009 Aug 13. PMID: 19682927.*
2. *Larch J, Unterberger I, Bauer G, Reichsoellner J, Kuchukhidze G, Trinka E. Myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. Epileptic Disord. 2009 Dec;11(4):309-14. doi: 10.1684/epd.2009.0284. Epub 2010 Jan 4. PMID: 20045780.*

Quando i conti non tornano: un caso di encefalite con crisi distoniche facio-brachiali

G. Maira, S. Cavalli, A. Giordano

Unità Operativa Complessa di Neurologia e Stroke Unit-Ospedale R. Guzzardi, Vittoria

Le crisi distoniche facio-brachiali sono spesso considerate suggestive dell'encefalite limbica con anticorpi anti LGI1(1)(2). Paziente donna, 46 anni, affetta da talassemia major. Sei mesi prima, sindrome influenzale e otalgia; quindi comparsa di deambulazione instabile con andamento progressivamente ingravescente, disturbi cognitivi e apatia. Da un paio di mesi, comparsa di episodi di arresto psicomotorio di breve durata, disfagia ed ileo paralitico.

EON: paziente mutacica, mioclono ai quattro arti spontaneo e startle, tetraparesi flaccida, ROT vivaci. Discinesie oro-buccali. Video-EEG: frequenti sequenze di onde lente theta-delta, sharp-waves e punte-onda lenta sulle regioni fronto-centro-temporali bilateralmente. Frequenti crisi distoniche facio-brachiali. Impostata terapia con Levetiracetam e clonazepam con parziale miglioramento dell'EEG.

RMN encefalo e midollo cervicale: ndr. Esami ematici con screening infettivologico, funzionalità tiroidea, autoimmunità: HCV +. Esame chimico fisico del liquor: lieve iperproteino-rachia, sintesi intratecale di IgG. Anticorpi anti-antigeni di superficie e onconeuronali su liquor e siero: negativi.

TC torace e addome: ndr. Alcun miglioramento dopo terapia steroidea. A seguito di bradicardia, ipotensione e insufficienza respiratoria trasferimento in Ria. Eseguiti tre cicli di Immunoglobuline con notevole miglioramento. Il quadro clinico ed elettroencefalografico pone il forte sospetto diagnostico di encefalite autoimmune associata ad anticorpi anti LGI1, tuttavia non confermata dalla ricerca anticorpale su liquor e siero. Presentiamo il caso per discutere di eventuali diagnosi alternative o della possibilità che si tratti di un falso negativo.

Bibliografia

1. *Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettingill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. Ann Neurol. maggio 2011;69(5):892-900.*
2. *Sonderen A van, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, Bruijn MAAM de, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. Neurology. 4 ottobre 2016;87(14):1449-56.*

NEUROCHIRURGIA

Epilessia farmacoresistente da amartoma ipotalamico plurioperato: quale ulteriore approccio diagnostico e terapeutico?

E. Cavallini¹, F. Giordano^{2,3}, C. Accolla², A. Noris³, R. Guerrini^{1,2}, C. Barba^{1,2}

¹ *Centro Eccellenza Neuroscienze, AOU A. Meyer IRCCS*

² *Università degli studi di Firenze*

³ *Neurochirurgia Funzionale e dell'Epilessia, AOU A. Meyer IRCCS*

Epilessia focale farmacoresistente sintomatica di amartoma ipotalamico (HH), plurioperato e trattato con Gamma-Knife.

Ecografia transfontanellare: dilatazione ventricoli laterali; eseguita RM: HH tipo III. Otto anni: esordio crisi gelastiche a frequenza ingravescente fino a pluriquotidiana. Inserita carbamazepina, successiva aggiunta di clonazepam poi sostituito con clobazam, inefficaci. Eseguita deconnessione endoscopica (07/2019) dell'HH (genetica su tessuto: mutazione gene GLI3). Per persistenza crisi focali con possibile perdita di contatto, deviazione rima buccale a destra, automatismi oroalimentari/gestuali ed evidenza di residuo lesionale, ripetuta deconnessione (05/2020), non risolutiva. In data 03/2021 asportazione e deconnessione per via translamina terminalis. Persistenza di minimo residuo lesionale e crisi pluriquotidiane, eseguito trattamento Gamma-Knife (07/2022); indicazione ad attendere 18 mesi per valutare esiti. Ultimo follow-up (07/2023): dopo introduzione cenobamato, brevi crisi pluriquotidiane con sensazione di confusione/malessere, sorriso incongruo, automatismi oroalimentari. Normale.

VEEG (07/2023): anomalie intercritiche fronto-temporali sinistre, 7 crisi ad apparente esordio fronto-temporale sinistro.

RM con MdC (07/2023): dimensioni invariate del residuo di HH rispetto al controllo pre Gamma-Knife, asimmetria di perfusione, ridotta in temporale sinistro.

La chirurgia dell'epilessia da HH è efficace circa nel 78% dei casi; questa percentuale si riduce nelle forme III-IV (circa 60%)¹. Recentemente sono stati proposti approcci chirurgici micro-invasivi (LITT)². Secondo alcuni autori la persistenza dell'epilessia da HH favorirebbe la formazione di più ampi network epilettogeni con necessità di approcci chirurgici extralesione³. Si discute quindi, in questo caso, l'indicazione ad altri approcci diagnostici (SEEG) e/o chirurgici e l'eventuale ruolo della mutazione genetica².

Bibliografia

1. *Ferrand-Sorbets S, Fohlen M, Delalande O, Zuber K, Bulteau C, Levy M, Chamard P, Taussig D, Dorison N, Bekaert O, Tisdall M, Chipaux M, Dorfmueller G. Seizure outcome and prognostic factors for surgical management of hypothalamic hamartomas in children. Seizure. 2020 Feb; 75:28-33*
2. *Green TE, Fujita A, Ghaderi N, Heinzen EL, Matsumoto N, Klein KM, Berkovic SF, Hildebrand MS. Brain mosaicism of hedgehog signalling and other cilia genes in hypothalamic hamartoma. Neurobiol Dis. 2023 Sep; 185:106261*
3. *Scholly J, Bartolomei F. Gelastic seizures and the hypothalamic hamartoma syndrome: Epileptogenesis beyond the lesion? Handb Clin Neurol 2021; 182:143-154.*

Epilessia con coinvolgimento dell'area posteriore del linguaggio: difficoltà del percorso chirurgico e possibili soluzioni

V. Pelliccia¹, P. d'Orio¹, C. Peretto¹, G. Giovannelli², P. Scarpa³, M. Felisi⁴, S. Squarza⁵, L. Tassi¹

¹ Centro Chirurgia Epilessia "Claudio Munari" – ASST Niguarda Milano

² U.O. Neurologia 2 – Careggi Firenze

³ Centro di Neuropsicologia Cognitiva – ASST Niguarda Milano

⁴ Fisica Sanitaria – ASST Niguarda Milano

⁵ U.O. Neuroradiologia – ASST Niguarda Milano

L'epilessia con coinvolgimento delle aree del linguaggio è particolarmente complessa, perché il rapporto tra zona epilettogena e area funzionale può essere difficile da stabilire, soprattutto in pazienti con RM encefalo negativa. Ragazzo di 15 anni, senza antecedenti, destrimane. Esordio epilessia a 13 anni in veglia ed in sonno: allucinazione uditiva in entrambe le orecchie, non parla né comprende, sguardo assente. Al termine disturbo del linguaggio per alcuni secondi. Frequenza plurisettimanale. Normale.

RM encefalo: normale. PET cerebrale: ipometabolismo temporale neocorticale sinistro. RM encefalo funzionale per linguaggio: non dirimente per la localizzazione dell'area di Wernicke, area di Broca a sinistra.

Monitoraggio video-EEG: buona organizzazione del tracciato in veglia ed in sonno. In intercritico anomalie lente e puntute temporali sinistre. Registrazione delle crisi abituali caratterizzate elettricamente da attività rapida di basso voltaggio seguita da punte e punte-onda ritmiche sulle regioni temporali medio-posteriori di sinistra. Stereo-EEG: dati intercritici e critici compatibili con una verosimile displasia focale corticale di tipo II su T1 medio-posteriore di sinistra. Con le stimolazioni elettriche intracerebrali non siamo riusciti a localizzare l'area di Wernicke. Sottoposto a termocoagulazioni con successivo benessere (follow-up 9 mesi).

A distanza di 3 e 9 mesi dalle termocoagulazioni è stata ripetuta RM encefalo funzionale per il linguaggio che continua a non essere dirimente per la localizzazione dell'area di Wernicke.

Questo caso evidenzia l'influenza dell'epilessia sui network fisiologici che necessariamente si devono riorganizzare, rappresentando una difficoltà nella selezione e nella gestione del paziente candidato alla chirurgia.

Epilessia familiare: causa infiammatoria o genetica?

C. Pepi¹, L. De Palma¹, C. Luisi¹, A. De Benedictis², C. Rossi-Espagnet³, S. Rossi⁴, C.E. Marras², F. Vigevano⁵, N. Specchio¹

¹ *Unità di Neurologia dell'epilessia e dei disturbi del movimento, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

² *Unità di Neurochirurgia, Dipartimento di Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

³ *Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Immagini, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

⁴ *Unità di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

⁵ *Unità di Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma*

Mutazioni a carico del gene SCN1A possono determinare quadri clinici diversi dalla sindrome di Dravet e dall'epilessia genetica con convulsioni febbrili plus (GEFS+). Recentemente quadri familiari con crisi afebrili sono stati descritti, anche in assenza di ritardo di sviluppo.

Presentiamo il caso di una paziente gemella, con familiarità per crisi febbrili e afebrili, affetta da Diabete tipo I. Esordio dell'epilessia a 3 anni, con crisi caratterizzate da alterazione della consapevolezza, cianosi periorale, deviazione degli occhi e del capo a destra. Registrazione di crisi ad esordio temporale sinistro. Anticorpi anti-GAD positivi su sangue (250).

RM: incompleta inversione ippocampale a sinistra, qualche segno di minore differenziazione dell'ippocampo

PET: ipometabolismo temporale anteriore sinistro. Non ha mai presentato aspetti di regressione cognitiva.

Sottoposta a resezione temporale anteriore, con libertà dalle crisi per un anno.

Istologia con infiltrato linfocitario perivascolare e interstiziale, suggestivo di possibile encefalite.

Recidiva dopo un anno, con crisi temporali controlaterali. Esame liquorale negativo. Sottoposta a terapia steroidea. Successivo riscontro di mutazione SCN1A. Esordio di epilessia focale temporale, con riscontro di lesione cistica temporale sinistra nella sorella gemella (esame genetico in corso).

Discutiamo il caso di una paziente con sospetta epilessia familiare da mutazione SCN1A, sottoposta a chirurgia dell'epilessia, con sospetto istologico di encefalite. Recentemente, sono emerse nuove varianti di SCN1A a presentazione familiare in assenza di febbre.

Epilessia con crisi Ipermotorie Sonno-Relate in paziente con variante patogena in KCNT1: esistono possibilità chirurgiche?

L. Ferri^{1,2}, R. Esposito², L. Di Vito², L. Licchetta², R. Minardi², M. Martinoni², B. Mostacci², P. Tinuper¹, F. Bisulli^{1,2}

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

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member of the European Reference Network EpiCARE), Bologna

Mutazioni di KCNT1 sono state descritte in pazienti con severe forme di Epilessia con crisi Ipermotorie sonno-relate e disabilità intellettiva; in rari casi è stata descritta una malformazione corticale lieve associata alla mutazione¹.

Maschio di 28 anni; familiarità positiva per epilessia nella sorella minore. Nato a termine, sviluppo psico-fisico nella norma. Dai 7 anni comparsa di episodi pluriquotidiani inizialmente solo durante il sonno ed a distanza di un mese dall'esordio, anche in veglia. Libero da crisi dagli 8 ai 14 anni. A 14 anni ricomparsa di crisi pluriquotidiane in sonno, sia pomeridiano che notturno, caratterizzati da: sguardo fisso, agitazione, irrigidimento degli arti, movimenti ipercinetici, trisma e vocalizzazioni. Non risponde se interrogato, al termine dell'episodio subito lucido. Durata 20-40 secondi. Al termine appare spesso lucido.

Destrimane, tremore posturale arti superiori, disabilità intellettiva ingravescente (QI=44)

EEG intercritico: In veglia onde delta diffuse a prevalenza anteriore. In sonno onde lente puntute frontali con alternante prevalenza di lato. EEG critico: registrazione di due tipi di episodi clinicamente riconducibili a crisi ipercinetiche e crisi tonico/distonico asimmetriche (sn>dx) associati ad una incostante scarica critica con esordio frontale bilaterale. RM: Sfumata alterazione di segnale frontale anteriore e mesiale destra associata a blurring. PET: Moderata severa ipofissazione diffusa prevalente a livello bifrontale e a destra

Esoma: Variante patogena in KCNT1 de novo.

Zonisamide, Valproato, Carbamazepina, Cenobamato (recentemente introdotto), VNS.

Presentiamo il caso per discuterne le possibili prospettive chirurgiche o di eventuale esplorazione con elettrodi intracranici.

Bibliografia

1. G. Rubboli, G. Plazzi, F. Picard, L. Nobili, E. Hirsch, J. Chelly, R. A. Prayson, J. Boutonnat, M. Bramerio, P. Kahane, L. M. Dibbens, E. Gardella, S. Baulac, R. S. Møller. Mild malformations of cortical development in sleep-related hypermotor epilepsy due to KCNT1 mutations. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Feb; 6(2): 386–391. Published online 2018 Dec 25. doi: 10.1002/acn3.708

Ptosi palpebrale unilaterale critica: ipotesi localizzatorie

E. Cognolato^{1,3}, G. Nobile¹, L. Bosisio^{1,2}, A. Santagostino Barbone^{1,2}, D. Tortora⁵, A. Consales⁴, L. Nobili^{1,2}, S. Francione¹

¹ *IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Neuropsichiatria Infantile, Genova – Membro Network ERN Epi Care*

² *Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili Università degli studi di Genova, DINOEMI, Genova*

³ *U.O. Neuropsichiatria Infantile, Ospedale Martini, Asl Torino Centro, Torino*

⁴ *IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC di Neurochirurgia, Genova*

⁵ *IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC di Neuroradiologia, Genova*

Presentiamo il caso di una paziente di 17 anni che, dopo aver presentato episodi critici con semeiologia ipermotoria in sonno e in veglia, in seguito a modifica della terapia anticrisi presenta una radicale modifica sintomatologica con comparsa di ptosi palpebrale unilaterale isolata.

Paziente femmina, mancina, con anamnesi fisiologica nella norma e una sorella minore affetta da epilessia autolimitante dell'età evolutiva a punte centro-temporali. Esame obiettivo neurologico negativo, profilo cognitivo ai limiti inferiori. Esordio critico all'età di 4 anni con mioclonie periorali e palpebrali a carico dell'emivolto sinistro, seguite da movimenti caotici ai quattro arti, in veglia e sonno. Scarsa efficacia di almeno tre farmaci anticrisi. EEG di scalpo con registrazione crisi di difficile lateralizzazione a possibile esordio fronto-centrale sinistro. In seguito all'inserimento di Lacosamide presenta modifica semeiologica con manifestazione soggettiva di disgeusia, sensazione epigastrica sgradevole non ascendente, oggettivamente ptosi palpebrale sinistra, talora tachipnea e iperemia. EEG di scalpo scarsamente informativo. RM encefalo 3T negativa con due possibili solchi asimmetrici in sede fronto-centrale sinistra. PET non informativa. Gli episodi persistono nonostante massimizzazione della terapia con Lacosamide.

Si discutono le correlazioni anatomo-elettrocliniche, in particolare la manifestazione clinica inusuale e le possibili ipotesi localizzatorie, nonché i possibili step diagnostico-terapeutici.

Trattamento MRgFUS di epilessia secondaria ad amartoma ipotalamico

C. Zivelonghi¹, G.K. Ricciardi², S. Tamburin³, F. Sala⁴, T. Zanoni¹

¹ UOC Neurologia A, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e scienze del movimento, AOUI Verona

² UOC Neuroradiologia, Dipartimento di Patologia e Diagnostica, AOUI Verona

³ UOC Neurologia B, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e scienze del movimento, AOUI Verona

⁴ UOC Neurochirurgia B, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e scienze del movimento, AOUI Verona

MRgFUS (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound) è una tecnologia approvata dalla FDA nel 2016 per il trattamento del tremore essenziale refrattario. Considerati i suoi molteplici vantaggi, è in fase di valutazione per il trattamento di diverse patologie neurologiche.

Presentiamo il caso di un giovane adulto con epilessia sintomatica (crisi gelastiche e focali), in amartoma ipotalamico trattato con MRgFUS.

Dall'età di 2 anni, il paziente ha manifestato episodi di riso incontrollato, seguiti da episodi di "estraniamiento" con perdita di memoria e talora dispnea. L'EEG ha rivelato anomalie lente sulle derivazioni temporali destre. Iniziata terapia con Lacosamide fino a 400 mg/die, con persistenza di crisi gelastiche plurisettimanali. Alla RM encefalo veniva rilevato amartoma ipotalamico destro (6 mm). Il paziente aveva rifiutato terapie neurochirurgiche, radiofrequenza e gamma-knife.

È stato proposto trattamento off-label con MRgFUS, come riportato in caso analogo in letteratura¹. La procedura è stata condotta in anestesia generale con dispositivo Insightec Exablate4000 in sistema RM-3Tesla. È stata effettuata termocoagulazione sull'amartoma alla giunzione ipotalamica mediante 5 sonicazioni (temperatura media/massima di 50°/53°C), a scopo di disconnessione chirurgica, in assenza di complicanze. Le risonanze successive hanno confermato la lesione iatrogena. Alla visita di controllo a 6 mesi, il paziente ha riportato un netto miglioramento delle crisi riferendo la persistenza di rari episodi (1/mese) costituiti esclusivamente da senso di euforia, in assenza di altri sintomi o manifestazioni evidenti. Riferito inoltre miglioramento nella capacità di concentrazione e nel sonno, senza segni di deficit ipotalamico.

Presentiamo questo caso per discutere l'eventuale applicazione di MRgFUS come tecnica di disconnessione chirurgica.

Bibliografia

1. Yamaguchi T, Hori T, Hori H, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound ablation of hypothalamic hamartoma as a disconnection surgery: a case report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(10):2513-2517. doi:10.1007/s00701-020-04468-6

La complessità dell'ipotesi localizzatoria nella Sclerosi Tuberosa

A. Scarabello¹, L. Licchetta², L. Ferri^{1,2}, L. Di Vito², B. Mostacci², F. Bisulli^{1,2}

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

²IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Epilepsy Center (full member of the European Reference Network EpiCARE), Bologna

Presentiamo un caso di epilessia farmaco-resistente con dati elettro-clinici non dirimenti e lesioni corticali e sottocorticali multiple.

Donna di 28 anni con Sclerosi Tuberosa (TSC2 c.5126C>G-P1709R, de novo) che ha presentato dai 7 mesi spasmi infantili asimmetrici; dai 12 mesi ai 12 anni crisi con arresto psicomotorio e accenno al sorriso; dai 4 anni crisi toniche asimmetriche ed emicloniche (destra/sinistra).

Dai 20 anni persistono crisi minori a tipo spasmo e crisi maggiori con versione del capo-tronco verso destra, postura distonica con primario coinvolgimento degli arti di destra ed ipertono prevalente agli arti di sinistra, a consapevolezza spesso preservata, cui seguono emiparesi sinistra e arresto dell'eloquio.

Frequenza plurisettimanale, con cadute plurimensili.

Obiettività neurologica: destrimane, deficit intellettivo lieve-moderato, disriflessia agli arti inferiori (sinistra>destra). EEG intercritico: asimmetria dell'attività di fondo a scapito dell'emisfero destro, sequenze prolungate di anomalie lente ed epilettiformi fronto-centrali destre, anomalie epilettiformi temporali indipendenti (sinistra>destra).

EEG critico: scarica di attività rapida di basso voltaggio sulle derivazioni centrali bilaterali, meglio rappresentata a sinistra. RM: numerosi tubercoli corticali (uno calcifico frontale sinistro) e noduli subependimali (il maggiore prossimo al forame di Monro sinistro, captante mdc, calcifico); PET-FDG: ipofissazione frontale destra. Terapia attuale: Lamotrigina, Cannabidiolo, Clobazam, Perampanel, Everolimus.

I dati anatomo-elettro-clinici suggeriscono un'organizzazione complessa della scarica critica. Tuttavia, data la presenza di 2 tipi di crisi stereotipe, ci domandiamo se esistano elementi per ipotizzare una precisa focalità. Ne discutiamo per valutare eventuali indagini non invasive o invasive utili ad una migliore caratterizzazione della zona epilettogena e le possibili opzioni terapeutiche, farmacologiche e non.

Bibliografia

1. Henske EP, Józwiak S, Kingswood JC, Sampson JR, Thiele EA. Tuberous sclerosis complex. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 26; 2:16035. doi: 10.1038/nrdp.2016.35. PMID: 27226234.
2. Mouthaan BE, Jansen FE, Colon AJ, Huiskamp GM, van Eijnsden P, Leijten FSS, Braun KPJ. High-resolution electric source imaging for presurgical evaluation of tuberous sclerosis complex patients. *Clin Neurophysiol*. 2022 Jan; 133:126-134. doi: 10.1016/j.clinph.2021.09.020. Epub 2021 Oct 29. PMID: 34844043.
3. Neal A, Ostrowsky-Coste K, Jung J, Lagarde S, Maillard L, Kahane P, Touraine R, Catenoix H, Montavont A, Isnard J, Arzimanoglou A, Bartolomei F, Guenot M, Rheims S. Epileptogenicity in tuberous sclerosis complex: A stereoelectroencephalographic study. *Epilepsia*. 2020 Jan; 61(1):81-95. doi: 10.1111/epi.16410. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860139.

Un caso inusuale di epilessia del lobo temporale con manifestazioni neocorticali: quale il ruolo della sclerosi ippocampale e quale l'approccio terapeutico?

P. Mattioli^{1,2}, E. Micalizzi², A. Ferrari², I. Pappalardo², F. Famà^{1,2}, D. Arnaldi^{1,2}, F. Villani²

¹ *Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOEMI), University of Genoa*

² *Division of Clinical Neurophysiology and Epilepsy Centre, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa*

La sclerosi temporale mesiale è causa frequente di epilessia del lobo temporale. Una sintomatologia atipica non ne esclude necessariamente la diagnosi, ma può sottintendere un network aberrante.¹

di 38 anni, con familiarità per epilessia (figlia). Storia personale non significativa. Esordio crisi a 34 anni con episodi convulsivi sonno-relati. Seguivano episodi «minori», in sonno o in veglia rilassata, con e senza alterazione del contatto. Semeiologia degli episodi: iniziale sensazione di “brividi” alla schiena o “allerta”, successivo arresto psico-motorio e sguardo “sbarrato”, irrigidimento degli arti bilateralmente, successiva afasia espressiva. Durata: 1-2 minuti, frequenza: plurimensile, in grappolo, generalmente catameniali. ASM tentati: LEV, CBZ. Terapia attuale: CBZ 1000 mg al giorno.

negativo per deficit focali. EEG standard, V-EEG con monitoraggio prolungato, HD-EEG con registrazione di 3 episodi critici con le caratteristiche usuali (sopra brevemente riportate) a partenza temporale sinistra, rapido coinvolgimento delle strutture temporali posteriori e frontali omologhe e controlaterali. Anomalie epileptiformi intercritiche a tipo “sharp waves” o “punta-onda” amplificati da sonnolenza e sonno NREM, fronto-temporali sinistri. Sclerosi temporale mesiale sinistra alla MRI e ipometabolismo temporale anteriore sinistro alla FDG-PET. Aumento dosaggio CBZ (1200mg). Valutazione prechirurgica

Il caso presentato si presenta inusuale per semeiologia con sintomi e caratteristiche EEG che rapidamente coinvolgono le regioni temporali e extratemporali neocorticali, al netto della presenza di sclerosi temporale mesiale. Riteniamo meritevole di discussione il ruolo della presenza della sclerosi temporale mesiale in questo caso e di conseguenza il possibile approccio terapeutico.

Bibliografia

1. *Borelli P, Shorvon SD, Stevens JM, Smith SJ, Scott CA, Walker MC. Epilepsia. 2008 Aug;49(8):1333-9.*

EPILETTOLOGIA DELL'ETÀ ADULTA

Epilessia mioclonica: un caso aperto

R. Coa¹, T. Pisano², S.R. Giglio³, M. Puligheddu¹

¹ SC Neurologia, Policlinico Universitario Duilio Casula, AOU Cagliari

² SC Neurologia Pediatrica, AOU Meyer IRCCS, Firenze

³ Genetica Medica, Dipartimento di Scienze mediche e sanità pubblica, Università degli Studi di Cagliari

A 5 anni comparsa di mioclonie subcontinue arto superiore ed emiviso sinistro, successiva comparsa di episodi startle, crisi focali con clonie braccio ed emiviso sinistro, flessione e postura distonica mano sinistra e busto talvolta con carattere subentrante. Seguito da numerosi Centri nel territorio nazionale. Mai libero da crisi. Trial con Stiripentolo (scomparsa startle con ripresa deambulazione), Clobazam, Cenobamato, Clonazepam, Midazolam, Valproato (pancreatite), Vigabatrin, Lamotrigina, Etosuccimide, Gabapentin, Primidone, Levetiracetam, Fenitoina, Topiramato (peggioramento crisi), Desametasona. Nel 2023 ricovero per stato epilettico e revisione iter diagnostico-terapeutico.

Atassia, ipoestesia a calza, mioclonie continue all'arto superiore sinistro.

Video EEG: mioclonie massive, potenziale pre-mioclonico centrale destro, anomalie epilettiformi in fronto-centro-temporale anteriore destra. RM: lieve atrofia cerebellare. PET FDG: ipometabolismo frontale mediale e giro anteriore del cingolo destro. EMG: polineuropatia sensorimotoria assonale (in passato normale).

SEP: risposte assenti (in passato SEP giganti). MEP: normale TCC.

Deficit cognitivo lieve, rallentamento ideomotorio con deficit attentivo-esecutivo, aprassia costruttiva, deficit mnesico lieve. DNA mitocondriale per MELAS e MERRF negativa, geni CLN3, DPRLA, POL G, epilessie miocloniche progressive negativi, esoma in corso.

Sostituzione VNS, sospensione Carbamazepina con miglioramento atassia; in corso Stiripentolo, Clobazam, Cenobamato, Clonazepam, Midazolam al bisogno.

Le epilessie miocloniche progressive sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da mioclono progressivo, startle, crisi focali o generalizzate associate ad atassia e decadimento cognitivo ingravescenti. Nonostante i numerosi geni individuati, esistono casi ad eziologia indefinita.

Bibliografia

1. Franceschetti, S., Michelucci, R., Canafoglia, L., Striano, P., Gambardella, A., Magaudda, A., et al. (2014). Progressive myoclonic epilepsies: Definitive and still undetermined causes. *Neurology*. doi: 10.1212/WNL.000000000000077.
2. Malek, N., Stewart, W., and Greene, J. (2015). The progressive myoclonic epilepsies. *Pract. Neurol.* 15, 164–171. doi: 10.1136/practneurol-2014-000994.

Epilessia focale farmacoresistente associata ad atrofia corticale parietale bilaterale: quali possibili cause di una lesione così atipica?

V. Viola¹, L. Ferri^{1,2}, E. Matteo², C. Tonon^{1,2}, G. Vornetti^{1,2}, L. Alvisi^{1,2}, P. Tinuper¹, F. Bisulli^{1,2}

¹ DIBINEM - Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università degli studi di Bologna

² IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna

Riportiamo il caso di una donna di 46 anni nata a termine con successivo sviluppo psicomotorio regolare. A 8-9 anni episodio compatibile con tonico-clonica in sonno. Successivamente, brevi e occasionali episodi di improvviso arresto motorio e sensazione di tremore al braccio sinistro. Dai 17 anni crisi in veglia, caratterizzate da sensazione di debolezza all'emisoma sinistro, e crisi in sonno, caratterizzate da improvviso risveglio per senso di peso al braccio e alla spalla sinistra, occasionalmente accompagnate da tremore e sensazione di sprofondamento. Nella norma.

Video-EEG: abbondanti burst di punta-onda di basso voltaggio frammista a ritmi rapidi in banda gamma, sulle derivazioni parieto-occipitali bilaterali, prevalenti a destra. Col decalage della terapia i burst diventano subcontinui. In occasione dell'intensificarsi delle anomalie, riferiti episodi soggettivi abituali.

High-density EEG: episodi soggettivi abituali subentranti associati temporalmente all'intensificarsi delle anomalie ritmiche centro-parietali prevalenti a destra.

WES: nessuna variante patologica; CGH-array Ring-20: negativo; cariotipo: normale.

RMN encefalo (3T): riduzione del volume corticale dei lobuli parietali superiori (-26% sn e -18% dx, FreeSurfer). EEG-fMRI: attivazione BOLD a livello biparietale paramediano, prevalente a destra.

18-FDG-PET/CT: ipometabolismo bilaterale e simmetrico nella corteccia parietale superiore paramediana.

Carbamazepina, levetiracetam, zonisamide (sospesi), lamotrigina, valproato e cenobamato (in corso).

Presentiamo il caso per discutere la natura dell'atrofia corticale biparietale ed eventuali approfondimenti genetici e strumentali volti ad una migliore caratterizzazione della stessa. Infine, data la relativa concordanza delle correlazioni antomo-elettro-cliniche, è possibile ipotizzare una zona epilettogena più ristretta all'interno della lesione?

Bibliografia

1. *Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988, Slanova V. et al., Brain 1995 Jun;118 (Pt 3):607-27*

Amartoma ipotalamico ed epilessia: evoluzione della fenomenologia clinica

D.Lomonaco¹, A.M. Alicino², E. Rognone³, C.A. Galimberti², E. Tartara²

¹ Scuola di Specializzazione in Neurologia, Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università degli Studi di Pavia

² Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

³ Unità operativa struttura complessa Radiologia/Diagnostica per Immagini, IRCCS Fondazione Istituto Neurologico Nazionale C. Mondino, Pavia

Gli amartomi ipotalamici (HH) sono rare malformazioni derivanti dall'ipotalamo ventrale e dal tuber cinereum. La sindrome clinico-radiologica dell'amartoma ipotalamico si manifesta con epilessia farmaco-resistente, pubertà precoce, disturbi comportamentali e deterioramento cognitivo.

Le crisi gelastiche sono un marker precoce di epilessia con HH, presenti nella quasi totalità dei casi. Circa il 75% dei pazienti svilupperà altri tipi di crisi, più comunemente crisi focali con insorgenza nel lobo frontale o temporale. Nella possibile evoluzione verso un'encefalopatia epilettica di tipo Lennox-Gastaut, si osservano crisi di assenza atipica, crisi atoniche, toniche e tonico-cloniche.

Presentiamo il caso di una donna di 42 anni, con amartoma del tuber cinereum, pubertà precoce ed epilessia farmaco-resistente, obiettività neurologica normale. Nel corso degli anni ha presentato dapprima crisi gelastiche all'età di 2 anni e successivamente crisi focali suggestive di area sintomatogenetica temporale, frontale, occipitale e quindi evoluzione in quadro Lennox-Gastaut-like con crisi di assenza atipica e crisi toniche. Dopo un periodo di benessere con cenobamato associato a valproato e lamotrigina, ha presentato un peggioramento marcato con frequenti crisi con caduta. Dopo introduzione di Topiramato e Clobazam la paziente non ha più presentato crisi con caduta, pur persistendo crisi toniche, focali con fenomeni motori o disautonomici, a frequenza plurisettimanale (disponibile documentazione video-EEG-poligrafica).

Il quadro epilettologico risulta emblematico del coinvolgimento di network complessi, ad espressione variabile nel tempo: da discutersi, riguardo al decorso, l'influenza di un'evoluzione "naturale" e/o gli effetti dei farmaci anticrisi sullo sviluppo del quadro clinico descritto.

Bibliografia

1. Scholly J, Bartolomei F. Gelastic seizures and the hypothalamic hamartoma syndrome: Epileptogenesis beyond the lesion? *Handb Clin Neurol.* 2021; 182:143-154. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00010-1. PMID: 34266589
2. Cohen NT, Cross JH, Arzımanoglou A, Berkovic SF, Kerrigan JF, Miller IP, Webster E, Soeby L, Cukiert A, Hesdorffer DK, Kroner BL, Saper CB, Schulze-Bonhage A, Gaillard WD; Hypothalamic Hamartoma Writing Group. Hypothalamic Hamartomas: Evolving Understanding and Management. *Neurology.* 2021 Nov 2;97(18):864-873. doi: 10.1212/WNL.00000000000012773. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34607926
3. National Guideline Alliance (UK). Effectiveness of antiseizure therapies in the treatment of tonic or atonic seizures/drop attacks: Epilepsies in children, young people and adults: Evidence review I. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Apr. PMID: 35700292

Iperintensità di segnale e rigonfiamento corticale dopo stato epilettico: causa o effetto

R. Cutellè^{1,2}, S. Gasparini^{1,2}, O. Marsico^{1,2}, L. Manzo^{1,2}, A. Pascarella^{1,2}, E. Ferlazzo^{1,2}, V. Cianci², A. Armentano³, U. Aguglia^{1,2}

¹ Istituto di Neurologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Magna Græcia di Catanzaro

² Centro Regionale Epilessia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

³ Unità di Neuroradiologia, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria

Il ruolo delle anomalie perictali alla risonanza magnetica è ancora dibattuto. Presentiamo il caso di un paziente di 47 anni con ritardo dello sviluppo e cognitivo moderato. Esordio di crisi focali all'età di 32 anni, caratterizzate da perdita del contatto, deviazione del capo verso sinistra e scosse ai quattro arti, della durata di pochi secondi. Una risonanza encefalo, eseguita all'epoca, risultava nella norma. Le crisi persistevano nonostante diversi tentativi terapeutici. A 46 anni, in terapia con acido valproico 2,2 gr/die e clobazam 10 mg/die, veniva ricoverato presso la nostra U.O. per crisi subentranti in corso di urosepsi. All'EON si presentava soporoso. EEG: stato epilettico focale non convulsivo con verosimile origine al vertice. La risonanza mostrava ispessimento della corteccia fronto-temporo-insulare di sinistra con diffusa iperintensità in FLAIR nelle stesse sedi, che regrediva parzialmente ad una risonanza di controllo. Veniva aggiunto levetiracetam 2 gr/die. Seguiva sostanziale benessere per un anno, quando ricomparivano crisi seguite da sopore, in corso di febbre da polmonite. L'EEG evidenziava marcate anomalie lente a sede fronto-temporale sinistra e crisi elettriche a verosimile origine temporale destra. La risonanza evidenziava rigonfiamento corticale, iperintensità in sede fronto-mesiale, fronto-temporo-insulare di sinistra, con sfumato interessamento controlaterale. All'imaging di controllo, i reperti apparivano lievemente ridotti. Lo stato epilettico regrediva dopo 48 ore in seguito a introduzione di fenobarbitale 100 mg/die. Vista l'entità e la persistenza dei reperti di neuroimaging resta da chiarire: sono esclusivamente risultato dello stato epilettico, o sono in parte indicativi di una causa sottostante l'epilessia?

Bibliografia

1. Meletti S, Monti G, Mirandola L, Vaudano AE, Giovannini G. Neuroimaging of status epilepticus. *Epilepsia*. 2018 Oct;59 Suppl 2:113-119. doi: 10.1111/epi.14499. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30160066

Persistenza di stato epilettico elettrico in sonno (ESES) in età adulta, ruolo della terapia anticrisi

S. Dominici, G. Spampinato, V. Todaro, A. Battiato, M. Zuccarello, R. Sgroi, M. Proietto, L. Giuliano

AOU Policlinico "G. Rodolico- San Marco", Università degli Studi di Catania

Lo stato epilettico elettrico in sonno (ESES) è una encefalopatia epilettica dell'età evolutiva, caratterizzata da attività epilettiforme subcontinua prevalente durante sonno NREM. Spesso si associa a deterioramento delle funzioni cognitive, soprattutto nel dominio del linguaggio. Il trattamento precoce è importante per la prognosi finale. Descriviamo un caso di persistenza in età adulta dell'ESES.

Donna di 20 anni, familiarità per epilessia. Riscontro, all'età di 7 anni, per la presenza di cefalea, di anomalie elettroencefalografiche continue durante sonno in assenza di episodi critici. A 8 anni diagnosi di disabilità intellettiva e disturbo dell'apprendimento. Ha praticato terapia con Etosuccimide e Clobazam, poi sostituito con Topiramato. All'età di 19 anni ha sospeso Etosuccimide e continuato terapia con Topiramato al dosaggio di 100 mg BID, senza modificazioni elettroencefalografiche. Alla WAIS-R: quoziente intellettivo totale di 54, corrispondente a disabilità intellettiva lieve-moderata. RM encefalo negativa. EEG durante veglia: frequenti anomalie epilettiformi prevalenti sulle regioni fronto-centro-temporali. Video EEG di lunga durata: non riconoscibili le figure fisiologiche di sonno; presenza, durante sonno NREM, di subcontinue sequenze di anomalie epilettiformi diffuse. Inizia trattamento con Levetiracetam 500 mg BID e Clobazam 10 mg BID con progressiva completa scomparsa dell'attività epilettiforme durante sonno e ricomparsa delle figure fisiologiche di sonno.

Descriviamo il caso di persistenza di ESES in età adulta, con ottima risposta al trattamento con benzodiazepine e levetiracetam. Esistono pochi casi in letteratura di persistenza di ESES oltre l'età infantile. In questo caso si ipotizza il ruolo di una terapia non adeguata nella mancata risoluzione del quadro EEG.

Bibliografia

1. *Rubboli G, Gardella E, Cantalupo G, Alberto Tassinari C. Encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep (ESES). Pathophysiological insights and nosological considerations. Epilepsy Behav. 2023 Mar; 140:109105. doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109105. Epub 2023 Feb 7. PMID: 36758358.*
2. *Jansen FE, Nikanorova M, Peltola M. Current treatment options for Encephalopathy related to Status Epilepticus during slow Sleep. Epileptic Disord. 2019 Jun 1;21(S1):76-81. doi: 10.1684/epd.2019.1061. PMID: 31172954.*
3. *Bölsterli BK, Gardella E, Pavlidis E, Wehrle FM, Tassinari CA, Huber R, Rubboli G. Remission of encephalopathy with status epilepticus (ESES) during sleep renormalizes regulation of slow wave sleep. Epilepsia. 2017 Nov;58(11):1892-1901. doi: 10.1111/epi.13910. Epub 2017 Sep 27. PMID: 28960278*

Stati epilettici non convulsivi frequenti in epilessia a eziologia sconosciuta

R. Sgroi, A. Scarabello, B. Mostacci, L. Ferri, L. Licchetta, P. Tinuper, F. Bisulli

DIBINEM, IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria, Bologna

Presentiamo un caso di epilessia a origine sconosciuta farmacoresistente con stati epilettici non convulsivi frequenti. Uomo di 40 anni, destrimane, con sviluppo psico-fisico regolare. A 3 anni comparsa di brevi episodi caratterizzati da antero-flessione del tronco e caduta del capo sul petto. Successivamente gli episodi si presentavano con arresto del contatto, sguardo fisso e mioclonie periorali. Le crisi hanno sempre avuto frequenza pluriquotidiana, nonostante i vari tentativi terapeutici, divenendo più prolungate nel tempo. Con perampanel e valproato, transitorio completo controllo delle crisi. Alla sospensione del valproato, netto peggioramento di disturbi psichiatrici che hanno reso necessaria la sospensione del perampanel, con recrudescenza delle crisi. Attualmente il paziente presenta crisi brevi pluriquotidiane e stati prolungati plurisettimanali/pluriquotidiani, che possono protrarsi per 10-40 minuti, caratterizzati da consapevolezza fluttuante, presenza variabile di mioclonie alla regione buccale-mentale ed alla parte prossimale degli arti, antero-flessione del tronco e movimenti di afferramento, anartria, sudorazione cospicua, rossore generalizzato, agitazione. Lieve rallentamento dell'eloquio, note disartriche.

EEG critico: attività di polipunta-onda in sede fronto-polare bilaterale, con prevalenza destra e successiva diffusione posteriore su entrambi gli emisferi.

RM encefalo: nella norma. PET-FDG cerebrale: lieve ipofissazione frontale bilaterale.

Cariotipo e ricerca cromosoma 20 ad anello: negativa. CGH Array: negativo. In corso: sequenziamento esoma. Fenobarbitale, Clobazam, Lacosamide, Cannabidiolo, Perampanel, Fenitoina, Carbamazepina, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Valproato, Topiramato, Etosuccimide, Vigabatrin, Felbamato, Primidone, Rufinamide, Zonisamide, Gabapentin, Pregabalin, Clonazepam, Levetiracetam, ACTH, Cenobamato.

Presentiamo il caso per discutere: ipotesi diagnostiche eziologiche, consigli terapeutici (reintroduzione di perampanel in associazione a bassissime dosi di valproato? Stimolazione vagale? Dieta chetogenica?)

Bibliografia

1. Peron A, Ring Chromosome 20 Syndrome: Genetics, Clinical Characteristics, and Overlapping Phenotypes. *Front Neurol.* 2020 Dec 8; 11:613035
2. Wang X, 2019, Electroclinical features of insulo-opercular epilepsy: an SEEG and PET study. *Ann Clin Transl Neurol*, 6: 1165-1177.

Episodi prolungati ricorrenti di “confusione” con pattern EEG paradossoso

C. Pastori*, G. Didato*, A. Parente*, A. Stabile*, F. M. Doniselli°, E. Visani*, A. Dominese*, M. Tomassini*, L. Canafoglia*, R. Di Giacomo*, G. Battaglia*, M. de Curtis*, F. Deleo*

* *Epilettologia Clinica e Sperimentale, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta*
° *Neuroradiologia, Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta*

Uomo, 53aa, con pregressa diagnosi di epilessia, giunge a ricovero per re-inquadramento di episodi accessuali prolungati di “confusione” associati ad un pattern EEG peculiare.

Uomo 53anni. APR: K. prostata in trattamento ormonale. Da 5-6 anni, ma chiara recrudescenza ad aprile '21 in coincidenza con infezione SARS Cov2, episodi prolungati (ore) di "confusione", associata a rallentamento ideo-motorio. Frequenza: 1 ogni 4 giorni. Si verificavano inoltre rari possibili episodi critici (rottura di contatto e caduta al suolo). Posta altrove diagnosi di “sospette crisi parziali”, inizia terapia antiepilettica senza chiaro beneficio. Ricovero: esami emato-chimici durante episodio: hanno escluso causa metabolica; rachicentesi: solo aumento delle proteine totali; test neuropsicologici inter-episodio: deficit di prassia costruttiva e working memory, durante episodio: marcato calo nelle prove di attenzione selettiva e alternata, fluenza fonemica e calcolo. Ai limiti di norma. Video-EEG: Buona organizzazione generale, rare anomalie epilettiche in sede frontale sinistra. Registrati 2 episodi tipici prolungati, caratterizzati da ampia attività in banda alpha diffusa, che persiste ad occhi aperti, scompare in sonno NREM, ricompare al risveglio e durante sonno REM.

RM encefalo nella norma. Studio di perfusione ASL (basale e durante l'episodio) nella norma. PET encefalo con FDG fuori episodio: nella norma. Clonazepam 0.5mg/die, carbamazepina 600mg/die, cenobamato 250mg/die, levetiracetam 1000mg/die, Salmeterolo Xinafoato, Fluticasone propionato 2puff/die, sertralina 50mg/die etiologia del disturbo accessuale attualmente non chiara, effettuati inoltre accertamenti genetici e per neurodegenerazione ancora in corso. In programma anche uno studio di connettività e di fMRI-RS per meglio definire il fenomeno elettro-clinico. Si discuteranno le diagnosi differenziali e possibili terapie.

Bibliografia

1. *Alpha Power and Functional Connectivity in Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-Analysis Lejko N, Larabi DI, Herrmann CS, Aleman A, Ćurčić-Blake B Alzheimers Dis. 2020;78(3):1047-1088.*

NORSE a prognosi infausta: dilemma eziologico

E. Pronello¹, F. Lozza¹, C. Varrasi¹, R. Vaschetto², R. Boldorini³, R. Cantello¹, G. Strigaro¹

¹ *Centro Epilessie, Clinica Neurologica, AOU “Maggiore della Carità” e Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara*

² *Rianimazione, AOU “Maggiore della Carità” e Università del Piemonte Orientale, Novara*

³ *Anatomia Patologica, AOU “Maggiore della Carità” e Università del Piemonte Orientale, Novara*

Lo stato epilettico refrattario di nuova insorgenza (NORSE) è una sfida diagnostico-terapeutica, caratterizzato da significativa mortalità.

Donna di 47 anni. In anamnesi linfoma B della zona marginale da 10 anni, trattato con chemioterapia e anticorpi monoclonali. Comparsa improvvisa di crisi focali motorie agli arti di sinistra, subentranti, con evoluzione in tonico-cloniche bilaterali, inizialmente responsive a midazolam, poi refrattarie a terapie anticrisi di prima e seconda linea. Per insufficienza respiratoria, sottoposta ad intubazione e sedazione farmacologica con propofol, midazolam e ketamina. Due rachicentesi con 56 mononucleati e iperproteinorrachia. Virus neurotropi e anticorpi onco-neurali negativi. Sottoposta a terapia empirica antivirale e antibiotica ev. Nell'ipotesi di encefalite autoimmune, ciclo di immunoglobuline e cortisone ad alte dosi, senza beneficio. Per aumento di pressione intracranica sottoposta a craniotomia decompressiva, andava incontro a exitus pochi giorni dopo. Vigile, orientata. Clonie agli arti di sinistra.

EEG in ingresso con attività delta ritmica continua sulle derivazioni di destra (clinicamente vigile, cosciente, con clonie arti di sinistra). Ai successivi EEG persistenza dello stato epilettico nonostante sedazione e multiple terapie anticrisi. TC e RM encefalo in urgenza negative. Dopo dieci giorni, RM encefalo con estesa iperintensità T2-FLAIR con associata restrizione in DWI corticale, prevalente a destra.

Terapie anticrisi di prima e seconda linea (benzodiazepine, fenitoina, valproato, topiramato, lacosamide). Sedazione con propofol, midazolam e ketamina.

Terapia antivirale e antibiotica. Ciclo di cortisone ad alte dosi e immunoglobuline. Nonostante indagini approfondite, nel 50% dei pazienti con NORSE non si identificano cause. Le indagini autoptiche sono in corso.

Bibliografia

1. *Sheikh Z, Hirsch LJ. A practical approach to in-hospital management of new-onset refractory status epilepticus/febrile infection related epilepsy syndrome. Front Neurol. 2023;14. doi:10.3389/fneur.2023.1150496*

Quando l'EEG non rispecchia la clinica: un caso di sospetta encefalite ad andamento infausto di difficile interpretazione e gestione

M. Biggi¹, G. Tumminelli¹, V. Chiesa¹, C. Manfredi², A. Priori², M.P. Canevini^{1,3}

¹ Centro Regionale Epilessia e Medicina del Sonno “R. Canger”, ASST Santi Paolo Carlo, Ospedale San Paolo, Milano

² Clinica Neurologica, Polo Universitario San Paolo, ASST Santi Paolo e Carlo, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

³ Dipartimento Salute Mentale, Università degli Studi di Milano

Caso di difficile interpretazione in cui l'unico esame strumentale informativo sin dall'esordio è stato l'EEG che, tuttavia, ha presentato un andamento discorde alla clinica e alla prognosi della paziente.

Donna di 39 anni, affetta da talassemia maior e con familiarità per schizofrenia. Da agosto 2023 esordio subacuto di sintomi psicotici e rallentamento ideomotorio fino a stato simil-catatonico. Ricoverata nell'ipotesi di encefalite: dopo rachicentesi (chimico fisico nella norma, screening infettivologico e anticorpale negativi) avviati corticosteroidi ev con transitorio miglioramento del quadro. Successivo peggioramento neurologico con scarsa contattabilità, comparsa di episodi di mioclonie palpebrali e fenomeni disautonomici privi di chiaro correlato EEG e crisi elettriche prolungate per cui avviata terapia anticrisi con lacosamide e valproato e reintrodotta steroide. Per progressivo peggioramento dello stato di coscienza trasferita in Rianimazione. Exitus pochi giorni dopo per shock settico.

EEG seriatim testimoni di una progressiva destrutturazione del ciclo sonno-veglia e presenza di episodi clinici suggestivi per crisi epilettiche in assenza di chiaro correlato elettrico e viceversa crisi elettriche in assenza di chiara clinica. Nelle ultime fasi EEG privi di crisi/anomalie intercriche dotati di discreta organizzazione.

Prima RM encefalo negativa, seconda RM encefalo compatibile con quadro di PRES. TC e PET total body per screening neoplastico negative.

Cicli di steroide ev, lacosamide fino a 400 mg/die e valproato fino a 1600 mg/die.

Sospetta encefalite (autoimmune sieronegativa 1,2?) non supportata da dato neuroimaging/liquorale ad evoluzione infausta in assenza di alterazioni strumentali chiare, con EEG di difficile interpretazione, se ne discutono le difficoltà diagnostiche e terapeutiche.

Bibliografia

1. Gurrera, R. (2019). Frequency and temporal sequence of clinical features in adults with anti-NMDA receptor encephalitis presenting with psychiatric symptoms. *Psychological Medicine*, 49(16), 2709-2716. doi:10.1017/S0033291718003665
2. Woo-Jin Lee, Han-Sang Lee, Do-Yong Kim, Hye-Sung Lee, Jangsup Moon, Kyung-Il Park, Sang Kun Lee, Kon Chu, Soon-Tae Lee, Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes, *Brain*, Volume 145, Issue 10, October 2022, Pages 3509–3521, <https://doi.org/10.1093/brain/awac166>

Encefalite autoimmune da anticorpi anti-Kelch-like protein-11, Stati epilettici refrattari e...alla ricerca del seminoma testicolare nascosto

G. d'Orsi¹, C. Reale^{1,2}, P. Alboini¹, M.T. Di Claudio¹, M.R. Bianchi¹, A. Dinoto³, V. Chiodega³, S. Mariotto³

¹ Centro per lo Studio e la Cura dell'Epilessia, UOC Neurologia, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, S. Giovanni Rotondo

² UOC Neuropsichiatria Infantile, AOUI Verona

³ UOC Neurologia, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Scienze del Movimento, Università di Verona

Caratterizzazione semeiologica e diagnostica di stato epilettico in sindrome paraneoplastica.

Paziente di 43 anni, con ipoacusia e azoospermia, sottoposto ad orchietomia sinistra per sospetto seminoma testicolare, escluso dopo esame istologico. Dall'età di 40 anni, comparsa lentamente progressiva di difficoltà nella deambulazione, disturbo dell'oculomozione, episodi di flushing al volto con "tremore" in arto superiore destro. L'esame obiettivo neurologico mostrava una aprassia oculo-motoria, impaccio motorio in arto superiore di destra, atassia statica e dinamica. Un monitoraggio video-EEG/poligrafico prolungato documentava ripetitivi episodi focali (60 eventi/16,5 ore) di eye-wondering, movimenti rapidi della palpebra di sinistra, irrigidimento con scosse dell'arto superiore di destra con un corrispettivo EEG/poligrafico caratterizzato da attività parossistica sulle derivazioni fronto-temporali e zigomatiche di sinistra, ipopnea seguita da polipnea, lieve incremento frequenza cardiaca, potenziali muscolari rapidi a tipo mioclono sul muscolo orbicolare di sinistra seguito da rinforzo muscolare tonico e, quindi, di tipo clonico sui muscoli deltoide ed estensore del carpo di destra. La RM encefalo e la FDG-PET cerebrale rilevavano rispettivamente iperintensità e ipermetabolismo temporo-mesiale sinistra, con un riscontro sierologico e liquorale di anticorpi anti-Kelch-like protein-11. Uno screening strumentale/laboratoristico oncologico è risultato negativo. Mancata risposta a farmaci anti-crisi, scarsa e transitoria risposta a metilprednisolone 1 gr/die per cinque giorni (50 eventi/19 ore), IgG vena 0,4 g/Kg/die per 5 giorni (10 eventi/20 ore), e ciclo plasmaferesi per tre giorni (10 eventi/20 ore). In corso terapia con Rituximab.

1- inquadramento elettro-clinico dello stato epilettico; 2- ricerca tumore primitivo (seminoma testicolare occulto/ "burned-out"?) e approccio terapeutico farmacologico/chirurgico (orchietomia?).

Bibliografia

1. Dubey D, et al. Expanded Clinical Phenotype, Oncological Associations, and Immunopathologic Insights of Paraneoplastic Kelch-like Protein-11 Encephalitis. *JAMA Neurol.* 2020 Nov 1;77(11):1420-1429. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2231.
2. Benedek Gyongyosi et al. Paraneoplastic Kelch-like protein 11 antibody-associated cerebellar and limbic encephalitis caused by metastatic "burned-out" seminoma – A scar(r) y phenomenon. *Journal of Neuroimmunology* 378 (2023) 578073

Encefalite limbica autoimmune da anticorpi anti LGI1: un caso di difficile gestione internistico-neurologica

G.B. Rossi, A. Di Liberto, G. Chiamale, R. Cavallo, L. Mirandola

Centro Epilessia, S.C. Neurologia 2, Ospedale San Giovanni Bosco, Torino

Le encefaliti autoimmuni limbiche sono patologie caratterizzate da deficit cognitivi, crisi epilettiche e sintomi psichiatrici ad esordio subacuto. La comparsa di un'epilessia refrattaria nel paziente anziano può sottendere tale condizione clinica.

Si riporta il caso clinico di un paziente di 78 anni venuto alla nostra attenzione in prima istanza per esordio di crisi epilettiche morfeiche con RM encefalo indicativa di vasculopatia cerebrale cronica. Veniva impostata terapia anti-crisi con VPA e successivo switch a CBZ per inefficacia. Concomitavano frequenti cadute senza apparente pdc (due accessi in DEA per trauma cranico). Il paziente veniva ricoverato per comparsa di sindrome di Steven Jonson da CBZ, complicata da shock settico; inoltre veniva riscontrata frattura vertebrale post-traumatica a livello di L2. Dopo risoluzione del quadro internistico si assisteva a netto peggioramento sul piano cognitivo e persistenza delle crisi epilettiche, per cui il paziente veniva ricoverato in Neurologia e sottoposto a numerosi accertamenti, con diagnosi di encefalite autoimmune da Ab antiVGKC (LGI1). Venivano registrati gli episodi di caduta che si associavano a ipotensione ortostatica nel contesto di una disautonomia associata all'encefalite. Il paziente veniva sottoposto a terapia immunomodulante con bolo steroideo, seguito da prednisone per os e cicli di ivig ripetuti. Si assisteva ad ottima risposta sul versante critico e cognitivo, mentre persisteva la disautonomia migliorata solo dopo alcuni mesi. È stato necessario sospendere lo steroide per comparsa di spondilodiscite.

Inizialmente di norma, poi compromissione cognitiva con rallentamento ideomotorio, disorientamento sui 3 assi e alterazioni mnesiche. EEG con poligrafia, EMG, deep breathing e risposta simpatico cutanea.

RM encefalo e FDG PET. Farmaci anti crisi e terapia immunomodulante.

Si discute sulla comparsa di reazioni idiosincrasiche da farmaci anticrisi in pazienti con encefaliti disimmuni, su come proseguire la terapia immunosoppressiva in presenza di complicanze infettive e sulla gestione della disautonomia, in termini di accertamenti e terapie.

Bibliografia

1. Hatano K, Matsumoto H, Mitsutake A, Yoshimura J, Nomura A, Imakado S, Takahashi Y, Hashida H. Toxic Epidermal Necrolysis in a Patient with Autoimmune Limbic Encephalitis with Anti-Glutamate Receptor Antibodies. *Case Rep Neurol.* 2018 Aug 3;10(2):207-212. doi: 10.1159/000491690. PMID: 30186144; PMCID: PMC6120415.
2. Shin YW, Lee ST, Park KI, Jung KH, Jung KY, Lee SK, Chu K. Treatment strategies for autoimmune encephalitis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2017 Aug 16; 11:1756285617722347. doi: 10.1177/1756285617722347. PMID: 29399043; PMCID: PMC5784571.
3. Lancaster E. The Diagnosis and Treatment of Autoimmune Encephalitis. *J Clin Neurol.* 2016 Jan;12(1):1-13. doi: 10.3988/jcn.2016.12.1.1. PMID: 26754777; PMCID: PMC4712273.

Considerazioni diagnostico-terapeutiche in un caso di encefalopatia epilettica con Stati Epilettici ricorrenti e mutazione in eterozigosi del gene CHRNA4: nesso causale o riscontro incidentale?

N. Orlandi^{1,2}, G. Giovannini², A.E. Vaudano^{1,2}, M.C. Cioclu¹, N. Biagioli², L. Madrassi^{1,2}, S. Scolastico^{1,2}, M. Pugnaghi¹, 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

La ricorrenza dello Stato Epilettico (SE) può condurre all'accumulo di farmaci anticrisi e al progressivo decadimento del grado di autonomia dei pazienti [1]. Molteplici condizioni, tra cui disordini genetici [2-3], sono riportate tra le cause di SE.

Paziente di 33 anni, con storia di epilessia criptogenetica farmacoresistente e ritardo mentale di grado moderato. Familiarità negativa per epilessia. Esordio clinico all'età di 9 anni con crisi generalizzate tonico-cloniche morfeiche, episodi di arresto motorio, mioclonie palpebrali e "stato confusionale" in veglia. Dall'età di 16 anni comparsa di SE Non Convulsivi (NCSE) associati a possibili triggers (infezioni sistemiche, farmaci sodio-bloccanti, cefalosporine). Pregressa encefalopatia iperammoniemica da Acido Valproico. Progressiva evoluzione encefalopatica con incremento in frequenza/severità degli episodi di NCSE, fino ad una condizione di Super Refrattarietà. Recente riscontro di mutazione in eterozigosi CHRNA4 c.1453C>T, p. (Arg485Trp) di significato incerto. Declino di tutti i domini cognitivi (tranne spam di memoria verbale a breve termine).

Pattern EEG critico caratterizzato da attività delta ritmica con evoluzione spazio-temporale e anomalie epilettiformi generalizzate a tipo PP/PO con frequenza >2.5 Hz.

RM (3T, protocollo HARNESSE) negativa per anomalie di sviluppo corticale.

Levetiracetam 3000 mg/die, Topiramato 300 mg/die, Gardenale 100 mg/die, Clobazam 20 mg/die, Perampanel 8 mg/die.

Presentiamo questo caso per discutere il significato dello stato mutazionale di CHRNA4 nel contesto clinico della paziente [2], l'esecuzione di ulteriori accertamenti genetici e la gestione della terapia anticrisi in considerazione dell'intollerabilità per specifiche classi farmacologiche.

Bibliografia

1. Bauer K, Rosenow F, Knake S et al "Clinical characteristics and outcomes of patients with recurrent status epilepticus episodes." *Neurol Res Pract.* 2023 Jul 13;5(1):34. doi: 10.1186/s42466-023-00261-9. PMID: 37438822; PMCID: PMC10339656;
2. Bhatnagar M, Shorvon S. Genetic mutations associated with status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2015 Aug; 49:104-10. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.04.013. Epub 2015 May 15. PMID: 25982265;
3. Bergonzini L, Pruccoli J, Pettenuzzo I, Pugliano R, Soliani L, Fetta A, Cordelli DM. Status Epilepticus in Chromosomal Disorders Associated with Epilepsy: A Systematic Review. *Genes (Basel).* 2023 Jan 23;14(2):299. doi: 10.3390/genes14020299. PMID: 36833226; PMCID: PMC9956098.

EPILETTOLOGIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

Epilessia a foci multipli associata a encefalite: quale quadro sindromico?

C. Paris^{1,2}, M. Lodi¹, S.M. Bova¹, S. Olivetto¹, P. Veggiotti^{1,2}

¹ Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", S.C. Neurologia Pediatrica, Milano

² Università degli studi di Milano, Scuola di specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Milano

Le crisi epilettiche, quando multifocali e refrattarie agli ASM1, sono una nota manifestazione di sindromi encefalitiche autoimmuni², che spesso presentano anticorpi sierologici negativi³.

Y.A., 6 anni, storia perinatale muta. Sviluppo psicomotorio in epoca. Familiarità per ADHD ed epilessia. Benessere fino a giugno 2023, quando ha presentato una prima crisi focale in veglia a semiologia opercolare destra, seguita da febbre, sopore e irritabilità, compatibile con encefalite per cui impostata terapia con IgEV e metilprednisolone EV con parziale beneficio sulla sintomatologia. Eseguite indagini infettive, autoimmuni, metaboliche su liquor e sangue negative.

Durante il decorso osservati nuovi episodi di crisi opercolari destre per cui impostata terapia con valproato, temporaneamente sostituito da oxcarbamazepina per sospetta idiosincrasia metabolica, quindi ripristinato con parziale beneficio. Nei mesi seguenti il pattern EEG si manteneva compatibile con encefalite e persistevano crisi a semeiologia opercolare a foci variabili. Venivano ripetute le indagini dell'esordio, negative.

In concomitanza il paziente ha sviluppato un disturbo del comportamento ingravescente di tipo provocatorio, aggressivo ed iperattivo necessitante di terapia con risperidone. Avviato esoma clinico urgente, negativo. Esame neurologico negativo. In fase acuta l'EEG mostrava pattern con focalità lenta nelle regioni temporali sin. A distanza di due mesi attività ancora diffusamente lenta e scarsamente organizzata associata a pattern multifocale. Ha eseguito all'esordio e a distanza di due mesi RM encefalo, negative.

Il quadro clinico di A.Y. è di difficile inquadramento diagnostico in quanto caratterizzato da un episodio acuto similencefalitico seguito da un possibile quadro di epilessia a foci multipli associata a disturbo del comportamento.

Bibliografia

1. Chen B, Lopez Chiriboga AS, Sirven JI, Feyissa AM. Autoimmune Encephalitis-Related Seizures and Epilepsy: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Mayo Clin Proc.* 2021 Aug;96(8):2029-2039. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.02.019. PMID: 34353466.
2. Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia.* 2020 Jul;61(7):1341-1351. doi: 10.1111/epi.16571. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32544279.
3. Tong, Li-Li, Xiao-Fan Yang, Shu-Qian Zhang, Dong-Qing Zhang, Xiao-Rong Yang, Bao-Min Li e Gui-Mei Sheng. "Analisi delle caratteristiche cliniche ed EEG dell'encefalite autoimmune in bambini con anticorpi anti-recettore anti-N-metil-D-aspartato positivi e negativi." *Annali di medicina palliativa* 9, n. 5 (2020): 2575585-2572585.

Encefalopatia epilettica e di sviluppo di grado severo ad eziologia non nota: un caso ancora aperto e di difficile gestione

E. Laghi¹, P. Veggiotti², E. Alfei³

¹ *Università degli studi di Padova, Dipartimento Salute Donna e Bambino*

² *Università degli studi di Milano, Unità Operativa Neurologia Pediatrica, Ospedale dei bambini V. Buzzi*

³ *Ospedale dei bambini V. Buzzi, Unità Operativa Neurologia Pediatrica*

Le encefalopatie epilettiche rappresentano forme severe di epilessia con un importante impatto sulla qualità di vita di paziente e familiari. Nonostante i progressi nel campo della genetica, oltre il 50% delle encefalopatie epilettiche e di sviluppo non riconoscono una eziologia definita, complicando la gestione dei possibili interventi terapeutici e riabilitativi.

Femmina, 11 anni. Nata a termine, gravidanza normodecorsa, genitori non consanguinei, siriani. A 2 mesi di vita comparsa di spasmi epilettici, seguiti da crisi focali motorie e generalizzate farmaco-resistenti.

In seguito all'esordio di epilessia ritardo nell'acquisizione delle tappe dello sviluppo psicomotorio fino a strutturazione di un quadro di grave compromissione globale sia motoria che linguistica che cognitiva. Evidenti inoltre microcefalia, stereotipie motorie manuali.

Gli EEG hanno da sempre mostrato una severa disorganizzazione dell'attività con numerosissime anomalie epilettiformi multifocali e diffuse, e sequenze di attività ritmica inabituale.

A completamento eseguiti accertamenti genetici (CGHarray, pannello epilessia, esoma) e metabolici negativi.

Alla Risonanza Magnetica cerebrale evidenti segni dismorfici (corpo calloso nastriforme, ampliamento dei ventricoli laterali e degli spazi subaracnoidei), in assenza di aspetti malformativi.

Sono state eseguite numerose terapie farmacologiche, incluso un ciclo di trattamento con Metilprednisolone endovena in modalità pulse, con efficacia parziale o nulla sia dal punto di vista clinico che elettrico.

Il caso clinico soprariportato presenta numerosi elementi suggestivi per una condizione genetica sottostante, tuttavia finora mai stata identificata. Discutiamo le caratteristiche cliniche e EEGrafiche per valutare ulteriori possibilità diagnostiche e terapeutiche di questo caso di difficile gestione ed inquadramento.

Bibliografia

1. *“Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know”- N. Specchio, P. Curatolo 2021*
2. *“Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing” - M. Hebbar et al. -2020*

Spasmi a esordio tardivo e disturbo del neurosviluppo. Quale inquadramento sindromico?

C. Zanus*, P. Costa*, L. Musante°, M. Bin*, M. Carrozzi*

* S.C. Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

° S.C. Genetica Medica, IRCCS Burlo Garofolo

Inquadramento sindromico di spasmi epilettici ad esordio tardivo associati a disturbo del neurosviluppo.

Bambino con storia pre/perinatale negativa e ritardo del linguaggio. A 4 anni e 10 mesi compaiono iperattività, aggressività, oppositività. Si associano comportamenti inusuali ad andamento accessuale. Il profilo neuropsicologico evidenzia una disabilità intellettiva lieve. Compaiono spasmi epilettici con caduta del capo e breve adduzione degli arti superiori, pluriquotidiani. La terapia controlla le crisi e gli aspetti comportamentali. A 7 anni la valutazione neuropsicologica mostra una disabilità intellettiva media.

Immaturità nella coordinazione motoria.

L'EEG evidenzia una regolare organizzazione del tracciato in veglia, attività parossistica intercritica (brevi bouffées di punta-onda irregolare), punte centro-temporali attivate dal sonno. Viene videoregistrata una crisi con caratteristiche elettrocliniche iniziali dello spasmo, cui segue una brevissima fase verosimilmente tonica e quindi una breve alterazione del contatto. In terapia non vengono più registrate crisi e il tracciato, normale in veglia, riprende l'organizzazione in sonno. RMN encefalo e analisi genetiche negative. Acido valproico e ciclo di cortisone ad alte dosi. Si porta alla discussione l'inquadramento sindromico del caso, per l'esordio tardivo di spasmi associato a compromissione neuropsicologica e per la pronta risposta elettroclinica alla terapia a fronte di un'evoluzione cognitiva sfavorevole. Si discute l'indicazione a ulteriori approfondimenti diagnostici con riferimento ai concetti di encefalopatia epilettica e dello sviluppo e alla letteratura che propone un'interpretazione di questo quadro elettroclinico in relazione ad aspetti maturativi età-specifici.

Bibliografia

1. *International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions.* Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE et al. *Epilepsia.* 2022; 00:1–45
2. *Late-Onset Epileptic Spasms: Clinical Evidence and Outcome in 34 Patients.* Ronzano N, Valvo G, Ferrari AR et al. *Journal of Child Neurology* 2015, Vol. 30(2) 153-159
3. *Cryptogenic Late-onset Epileptic Spasms: An Overlooked Syndrome of Early Childhood?* Eisermann MM, VilleD, Soufflet C et al. *Epilepsia* 2006, 47(6):1035–1042

Epilessia farmacoresistente in paziente con malattia mitocondriale associata a mutazione del gene ADCK3 con deficit del Coenzima Q

M. Conti¹, L. M. Piscitello¹, L. de Palma¹, F. Vigevano², N. Specchio¹, L. Fusco¹

¹Neurologia dell'Epilessia e Disturbi del Movimento, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

²Area di ricerca scienze neurologiche e medicina riabilitativa, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

ADCK3 è uno dei geni associati a deficit del coenzima Q10, una condizione clinicamente eterogenea, generalmente caratterizzata da atassia cerebellare progressiva, epilessia farmacoresistente ed alterazioni cerebrali Stroke-like. La complessità del quadro neuroradiologico e la somiglianza dei segni clinici con altre patologie mitocondriali rende difficile la diagnosi.

Femmina. Anamnesi familiare e fisiologica mute. Ad 8 anni, crisi epilettiche con disturbo della consapevolezza, pallore, staring; successive crisi cloniche dell'emisoma destro. Progressivo peggioramento fino ad epilessia parziale continua. Proposto intervento chirurgico presso altro centro per diagnosi di epilessia focale strutturale. A 17 anni, ricovero presso la nostra rianimazione per clonie diffuse e desaturazione. Autoanticorpi, screening metabolico normali. Biopsia muscolare con deficit del Coenzima Q10. Test genetici con varianti non patogene di POLG1 e variante patogena di ADCK3. Comparsa di cardiomiopatia dilatativa; decesso per scompenso cardiaco a 17 anni. All'esordio, nella norma; successivamente, distonie arti superiori ed atassia. Dopo l'estubazione, minima responsività, tetraparesi. In rianimazione, EEG con anomalie lente ed epilettiformi subcontinue frontali e centro-temporali bilaterali e al vertice. EMG-ENG: negativa. All'esordio, RM encefalo nella norma. Successivamente, progressiva comparsa di alterazioni cortico-sottocorticali, all'ultimo esame, frontali ed occipitali bilaterali. Spettroscopia negativa.

Politerapia antiepilettica, sedativa, immunomodulante, Coenzima Q10, dieta chetogena inefficaci. VNS parzialmente efficace. Nei pazienti con epilessia farmacoresistente ed alterazioni cerebrali, la corretta interpretazione dei reperti neuroradiologici può essere difficoltosa. Utile integrare gli esami diagnostici con lo studio del Coenzima Q e dei geni associati per la definizione sindromica e prognostica.

Bibliografia

1. Hikmat O, Tzoulis C, Knappskog PM, Johansson S, Boman H, Sztromwasser P, et al. ADCK3 mutations with epilepsy, stroke-like episodes and ataxia: a POLG mimic? *Eur J Neurol.* 2016;23(7):1188-94.
2. Desbats MA, Lunardi G, Doimo M, Trevisson E, Salviati L. Genetic bases and clinical manifestations of coenzyme Q10 (CoQ10) deficiency. *J Inher Metab Dis.* 2015;38(1):145-56.

Sindrome HHH, un'epilessia metabolica

C.A. Quaranta^{1,2}, C. Varesio^{1,2}, F. Ferraro^{1,2}, M. Celario^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, M.P. Zanaboni^{1,2}, G. Papalia^{1,2}, V. De Giorgis^{1,2}

¹ Dipartimento di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'adolescenza, IRCCS Fondazione C. Mondino, Pavia

² Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia

La sindrome HHH (iperornitinemia, iperammoniemia e omocitrullinemia) è un difetto del ciclo dell'urea e si associa a un quadro clinico eterogeneo e complesso. La gestione clinica di questi pazienti richiede un approccio multidisciplinare, che tenga conto non solo degli aspetti neuropsichiatrici, ma anche metabolico-internistici.

Bambina di 5 anni, sviluppo psicomotorio regolare fino ai 20 mesi di età e successiva marcata regressione dello sviluppo (QS da 88 a 20), insorgenza di segni piramidali e cerebellari, disturbo della relazione, disturbo del sonno ed epilessia con crisi focali, generalizzate tonico-cloniche e mioclonie.

Agli esami ematici iperammoniemia per cui ha eseguito dosaggio di amminoacidi plasmatici risultati alterati e successivamente NGS con riscontro di mutazione del gene SLC25A15.

Microcefalia progressiva, severo ritardo dello sviluppo psicomotorio, tratti autistici, segni piramidali e cerebellari. EEG poco organizzato, anomalie parossistiche fronto-centro-temporali bilaterali inscritte su una attività più lenta subcontinua, scariche di polipunte onde generalizzate e importante attivazione delle anomalie in sonno. Atrofia corticale progressiva, dismorfismi della fossa cranica posteriore.

Supplementazioni con citrullina, arginina, sodio benzoato, vitB, dietoterapia aproteica, levetiracetam, clobazam. Il quadro di severa e improvvisa regressione dello sviluppo psicomotorio concomitante all'insorgenza di epilessia scarsamente controllata farmacologicamente ha indotto a sospettare una dual-pathology in quanto spesso questi pazienti presentano un'intelligenza normale o con un lieve deficit (60%) e non ci sono casi in letteratura che descrivono crisi focali. Inoltre la gestione farmacologica della paziente è stata complessa a causa del suo quadro metabolico instabile.

Bibliografia

1. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, Fiermonte G, Dionisi-Vici C. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Mar 11; 10:29. doi: 10.1186/s13023-015-0242-9. PMID: 25874378; PMCID: PMC4358699. *Riferimenti*
2. Dweikat I, Khalaf-Nazzal R. Clinical heterogeneity of hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome in thirteen palestinian patients and report of a novel variant in the SLC25A15 gene. *Front Genet.* 2022 Nov 24; 13:1004598. doi: 10.3389/fgene.2022.1004598. PMID: 36506307; PMCID: PMC9730883.
3. Papetti L, Parisi P, Leuzzi V, Nardecchia F, Nicita F, Ursitti F, Marra F, Paolino MC, Spalice A. Metabolic epilepsy: an update. *Brain Dev.* 2013 Oct;35(9):827-41. doi: 10.1016/j.braindev.2012.11.010. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23273990.

Encefalopatia epilettica ad esordio infantile “stormy onset” da variante patogenetica del gene PIGA

F. Banditelli¹, M.S. Dettori², S. Cossu², M. Asunis², M. Boscarino³, D. Pruna²

¹ Università degli Studi di Cagliari, Scuola di Specializzazione in Neuropsichiatria Infantile, Cagliari

² Neurologia ed Epilettologia pediatrica, ARNAS G. Brotzu, Cagliari

³ Servizio di Psicologia Clinica, ARNAS G. Brotzu, Cagliari

APR muta. Maggio 2022, 5 anni, comparsa di episodi in addormentamento con apertura degli occhi, posizione seduta, movimenti ipercinetici degli arti superiori, urla e brevi vocalizzi con risoluzione spontanea e ripresa del sonno.

Giugno 2022: EEG intercritico: POL frontali bilaterali, punte rapide frontomesiali di sinistra. Crisi con corrispettivo EEG di polipunte rapide di basso voltaggio nelle regioni fronto temporali bilaterali. Inizia terapia con CBZ. Luglio 2022: peggioramento clinico/EEG, sospende CBZ. Valutazione cognitiva Agosto 2022 (WPPSI): QT 113. Peggioramento quadro clinico con crisi subentranti anche in veglia nonostante reintroduzione delle CBZ. Terapia: metilprednisolone in bolo senza beneficio; boli e poi infusione continua di BDZ; VPA sospeso per effetti avversi. Comparsa di problematiche comportamentali. Introdotti CLB, PB e PHT con minimo miglioramento del quadro elettroclinico. Esito del pannello NGS-750 geni: mutazione in emizigosi per il gene PIGA c.290T>C p. (Met97Thr), probabilmente patogenetica secondo i criteri ACMG. Introdotta LTG con miglioramento globale, sospesa la PHT. Valutazione cognitiva WPPSI-IV Ottobre 2023: QT 94. Funzioni esecutive deficitarie. RMN 3T negativa.

La mutazione del gene PIGA è responsabile nel nostro paziente dell'encefalopatia epilettica. Le manifestazioni cliniche mutano in base alla variante patogenetica: forme dove il gene è meno attivo sono più severe con esordio nel primo anno di vita, forme meno gravi si presentano con disabilità intellettiva e crisi epilettiche non farmacoresistenti. Il nostro paziente ha avuto un esordio “stormy onset” durato quattro mesi a cui è seguito un controllo delle sue crisi epilettiche, ciò lo rende inusuale rispetto ai pazienti descritti finora in letteratura.

Bibliografia

1. Bayat A. et al. Lesson learned from 40 novel PIGA patients and review of the literature, 2014
2. Kato M. PIGA mutations cause early-onset epileptic encephalopathies and distinctive features, 2014
3. Kim YO, A novel PIGA mutation in a family with X-linked, early-onset epileptic encephalopathy, 2016

Quale spiegazione a sostegno di un legame tra due epilessie sostanzialmente distinte?

A. Santagostino Barbone^{1,2}, M.M. Mancardi^{1,2}, G. Nobile¹, L. Bosisio^{1,2}, L. Tassi³, L. Nobili^{1,2}

¹ IRCCS Istituto Giannina Gaslini, UOC Neuropsichiatria Infantile, Genova

² Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e scienze materno-infantili Università degli studi di Genova, DINOEMI, Genova

³ Centro Chirurgia dell'Epilessia "Claudio Munari", Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Niguarda, Milano

Bambina di 8 anni con crisi focali farmacoresistenti esordite nel primo anno di vita e trattate chirurgicamente, cui ha fatto seguito a distanza di anni un'epilessia generalizzata farmacoresistente con caratteristiche di encefalopatia epilettica.

Crisi esordite a 7 mesi caratterizzate da ipertono dell'arto superiore sinistro, deviazione dello sguardo a sinistra, cianosi ed emissione di suoni gutturali. Le correlazioni anatomo-elettrocliniche hanno portato a diagnosi di crisi frontali dx associate a possibili displasia corticale frontale dx. È stata effettuata lesionectomia e diagnosi istologica di displasia corticale focale tipo IIB.

Dopo circa tre anni di completa remissione delle crisi, ricomparsa di episodi pluriquotidiani caratterizzati da riduzione della responsività e fissità dello sguardo, talora seguiti da clonie peribuccali e vocalizzi. In seguito, crisi plurisettimanali di brusca caduta in avanti del capo e caduta a terra. Nel contempo, peggioramento partecipativo e comportamentale. Sequenziamento dell'esoma negativo.

L'obiettività neurologica si è sempre mantenuta nella norma eccetto che per disabilità cognitiva, con un disturbo generalizzato dello sviluppo con compromissione omogenea nelle diverse aree indagate.

Vengono presentati i tracciati EEG pre-chirurgici che mostravano anomalie focali e quelli post-chirurgici, caratterizzati dalla presenza di anomalie multifocali e generalizzate.

Le RM encefalo dopo l'intervento non hanno evidenziato apparenti residui lesionali.

Viene mostrata l'evoluzione dell'encefalopatia epilettica in relazione alle modificazioni della terapia farmacologica. Si discute l'atipicità dell'evoluzione della storia epilettologica della bimba e la difficoltà nel trovare un nesso tra due fenotipi epilettici dissimili presentati a distanza di tempo.

Bibliografia

1. Chassoux F, Landré E, Mellerio C, et al. Type II focal cortical dysplasia: electroclinical phenotype and surgical outcome related to imaging. *Epilepsia*. 2012;53(2):349-358. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03363.x
2. Lee DA, Lee HJ, Kim HC, Park KM. Alterations of structural connectivity and structural co-variance network in focal cortical dysplasia. *BMC Neurol*. 2021;21(1):330. Published 2021 Aug 27. doi:10.1186/s12883-021-02358-7
3. Caraballo R, Reyes G, Demirdjian G, Huaman M, Gutierrez R. Long-term use of cannabidiol-enriched medical cannabis in a prospective cohort of children with drug-resistant developmental and epileptic encephalopathy. *Seizure*. 2022; 95:56-63. doi: 10.1016/j.seizure.2022.01.001

Fotosensibilità e crisi a esordio tardivo in CDKL5 – Developmental and Epileptic Encephalography (CDKL5-DEE)

D. Caputo¹, R. Bucci¹, E. Pagliano¹, M. Iacone², L. Canafoglia³, E. Freri¹, R. Solazzi¹, F. Ragona¹, D. Rossi Sebastiano⁴, S. Franceschetti⁴, T. Granata¹

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

² Laboratorio di Genetica Molecolare, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII

³ Epilettologia clinica e sperimentale, Struttura Semplice di Diagnostica Epilettologica Integrata, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta Milano

⁴ Neurofisiopatologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

CDKL5-DEE è una rara forma di encefalopatia epilettica ad esordio nel primo anno di vita, più spesso nei primi mesi. Caratteristiche comuni comprendono epilessia farmaco-resistente ad esordio precoce, disturbi del movimento, ipotonia, ritardo dello sviluppo e deficit visivo centrale (1).

Bambina di 18 mesi, senza familiarità per epilessia. Giunge alla nostra attenzione a 7 mesi per ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotonia dell'asse e scarso inseguimento visivo. A 10 mesi presenta una prima crisi generalizzata in sonno e rapidamente compaiono crisi caratterizzate da mioclonie ai 4 arti. La terapia con clonazepam è efficace ma dopo circa 2 mesi compaiono spasmi in serie trattati con modesta risposta con vigabatrin. Il whole exome sequencing identifica la variante p.Arg559ter in eterozigosi, de novo, patogenetica in CDKL5(2). Circonferenza cranica nella norma, ipotonia moderata dell'asse, stereotipie motorie, fissazione e inseguimento visivo incostanti e fugaci. Non segni piramidali/extrapiramidali.

Video-EEG seriati con registrazione di crisi miocloniche e spasmi in serie. Presenti anche crisi miocloniche riflesse alla fotostimolazione a 1 Hz, PEV giganti, PESS normali.

RMN encefalo nella norma. Vigabatrin, nitrazepam, clonazepam.

La fotosensibilità è un fenomeno raro nei bambini sotto i 12 mesi e, soprattutto quando riscontrata a basse frequenze di stimolazione, suggestivo di determinate patologie genetiche e/o metaboliche (3), finora non segnalata in CDKL5-DEE. Possiamo ipotizzare che la fotosensibilità osservata nella nostra paziente possa essere considerata un segno neurofisiologico precoce di alterazione delle vie visive centrali e dei circuiti visuo-motori in CDKL5.

Bibliografia

1. Olson HE, Demarest ST, Pestana-Knight EM, Swanson LC, Iqbal S, Lal D, et al. Cyclin-Dependent Kinase-Like 5 Deficiency Disorder: Clinical Review. *Pediatric Neurology*. agosto 2019; 97:18–25.
2. Leonard H, Downs J, Benke TA, Swanson L, Olson H, Demarest S. CDKL5 deficiency disorder: clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. giugno 2022;21(6):563–76.
3. Binelli S, Ragona F, Canafoglia L, Freri E, Saletti V, Casazza M, et al. Electroencephalographic (EEG) Photoparoxysmal Responses Under 5 Years of Age: Diagnostic Implications and Peculiarities. *J Child Neurol*. novembre 2015;30(13):1824–30.

Crisi di paura: dalla diagnosi inaspettata alla terapia di precisione

R. Monni, E. Santangelo*, T. Lo Barco*, E. Spinelli§, F. Beccaria**

** Neuropsichiatria Infantile ASST Mantova
§ Fondazione Poliambulanza Brescia*

La paziente, di origini indiane, all'età di quattro anni e mezzo ha iniziato a presentare crisi focali a partenza frontale sx, caratterizzate da arresto motorio, sospensione del contatto, sensazione di paura, talora accompagnate da automatismi, seguite da pianto, con frequenza pari a circa 40 episodi al giorno. Anamnesi familiare, fisiologica e patologia remota muta. EON e RM encefalo sono risultati nella norma. La paziente ha avviato terapia con carbamazepina senza beneficio; successivamente sono stati introdotti in add on topiramato, clobazam e valproato senza alcun beneficio. È stata avviato esoma. A distanza di un mese, per una regressione comportamentale (mutacismo, comparsa di comportamenti bizzarri, riduzione della interazione sociale, pica) è stata ipotizzata una encefalite autoimmune; sono stati effettuati esame del liquor, RM encefalo di controllo, avviato ciclo di Metilprednisolone ev per 5 gg e a seguire prednisolone a scalare. Dopo la prima somministrazione di Metilprednisolone, e per i tre mesi seguenti, la bimba non ha più presentato crisi. La valutazione cognitiva è risultata nella norma. L' esito dell'esoma, a tre mesi dalla data dell'avvio dell'indagine, ha rivelato la diagnosi di tuberoseclerosi. Tutti gli accertamenti previsti dal PDTA della TSC1 sono risultati nella norma. È stata avviata terapia con everolimus in add on.

Il caso evidenzia come l'epilessia possa essere talvolta l'unico sintomo di presentazione delle TSC1 e come una diagnosi precoce possa indirizzare verso una terapia farmacologica di precisione.

Bibliografia

1. "Epileptogenesis in tuberous sclerosis complex-related developmental and epileptic encephalopathy" E. Aronica, N. Specchio, M. J. Luinenburg, P. Curatolo, *BRAIN* 2023; 146; 2694–2710.
2. "Paradigm shift in the treatment of tuberous sclerosis: Effectiveness of everolimus" R. Previtali, G. Prontera, E. Alfei et al 2023, *Pharmacol Res.* 2023 Sep;195:106884.

L'Epilessia Partialis Continua (EPC) è una rara condizione caratterizzata da crisi epilettiche focali ricorrenti e talvolta intrattabili, eventualmente con coscienza preservata, che possono protrarsi per ore, giorni o persino anni

A. Santangelo, A. Bonuccelli, A. Orsini

Neurologia Pediatrica, UO Pediatria, AOUP Ospedale Santa Chiara, Pisa

Presentiamo il caso di Luca, un bambino di 7 anni con un quadro neurodegenerativo complesso, iposomatismo, cataratta, epatopatia, colangiopatia infiammatoria e fibrogena, deficit immunità T-mediata e insufficienza pancreatica associate. Presenta inoltre epilessia e disabilità intellettiva severa, in terapia con Levetiracetam e Clobazam. Le indagini genetiche hanno rilevato una duplicazione a livello del braccio lungo del cromosoma 7 presente anche nella madre, e un'indagine NGS ha riscontrato una mutazione eterozigote del gene VWA3B, di significato probabilmente patogenico, nonché alcune varianti associate ad atassia spinocerebellare. Giungeva in osservazione a seguito dell'insorgenza di iporeattività e ipostenia dell'arto superiore sinistro.

All'arrivo, si presentava soporoso, iporeattivo ed iperpiretico. Ricoverato per accertamenti, ha cominciato a presentare mioclonie buccali e oculari associate a scialorrea.

L'EEG inizialmente mostrava anomalie focali continue nella regione frontotemporale destra con un ritmo di base rallentato. Successivamente, comparsa di polipunte-onde nelle medesime sedi.

La TC encefalo ha mostrato anomalie nella regione frontale medio-superiore e fronto-cingolare, indicative di danno parenchimale.

A causa della persistenza delle mioclonie, nonostante la terapia con clonazepam e successivo midazolam ev, Luca è stato trattato con fenobarbitale e successivamente con fenitoina, con beneficio clinico.

Il caso di Luca mostra l'importanza della diagnosi tempestiva e trattamento mirato in pazienti con complessi quadri neurologici. Tuttavia, sorgono domande cruciali sul futuro di questo paziente. Potrebbe essere opportuno considerare una malattia mitocondriale, data la complessità del quadro clinico e le manifestazioni neurologiche? Quali ulteriori approcci terapeutici o terapie di supporto potrebbero essere considerati per migliorare la qualità della vita e l'outcome clinico?

Bibliografia

1. Khan Z, Arya K, Bolu PC. *Epilepsia Partialis Continua*. [Updated 2022 Sep 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532275/>
2. Surana, S., Rossor, T., Hassell, J., Boyd, S., D'Arco, F., Aylett, S., Bhate, S., Carr, L., Das, K., DeVile, C., Eltze, C., Hemingway, C., Kaliakatsos, M., O'Callaghan, F., Prabhakar, P., Robinson, R., Varadkar, S., Helen Cross, J., & Hacoheh, Y. (2020). Diagnostic algorithm for children presenting with epilepsy partialis continua. *Epilepsia*, 61(10), 2224–2233. <https://doi.org/10.1111/epi.16650>

Delezione cromosomica nella regione 2q24 associata a encefalopatia dello sviluppo ed epilettica del cluster SCN

M. Celario^{1,2}, C. Varesio^{1,2}, F. Ferraro^{1,2}, C.A. Quaranta^{1,2}, L. Pasca^{1,2}, M. Zanaboni¹, G. Papalia^{1,2}, V. De Giorgis^{1,2}

¹ Dipartimento di Neuropsichiatria Infantile, IRCCS Fondazione Mondino, Pavia

² Dipartimento di Scienze del Sistema Nervoso e del Comportamento, Università di Pavia

La delezione del cromosoma 2q24 comprende cinque geni del canale del sodio (SCN3A, SCN2A, SCN1A, SCN9A e SCN7A) insieme a GRB14 e GALNT3. L'aploinsufficienza che colpisce tutti o alcuni geni del cluster SCN è una condizione ultra-rara responsabile di un quadro clinico caratterizzato da encefalopatia dello sviluppo ed epilettica, microcefalia e alterazioni morfostrutturali alla RMN encefalo. I pazienti presentano spesso un fenotipo Dravet o Dravet-like.

Bambino di 6 anni con epilessia generalizzata farmacoresistente e disabilità intellettiva su base genetica (del2q24.2 -24.3), ipotiroidismo. Esordio a 4 mesi (post vaccinazione anti-meningococcica) con crisi generalizzate subentranti in corso di febbre. In seguito comparsa di crisi miocloniche, spasmi e fotosensibilità e un disordine del movimento complesso. Effettuati diversi tentativi terapeutici con ASMs e KDT con scarsa efficacia. Il quadro clinico è inoltre caratterizzato da estrema suscettibilità a infezioni respiratorie e gastrointestinali, scarso accrescimento e disturbo del sonno.

Microcefalia, severo ritardo dello sviluppo con controllo del capo e del tronco incompleto, linguaggio assente, deficit visivo, ipotonia muscolare generalizzata, iperlordosi e scoliosi. Disordine del movimento con discinesie continue e parossistiche.

EEG scarsamente organizzata, con anomalie parossistiche multifocali e generalizzate in addormentamento e sonno. Fotosensibilità alla SLI alle alte frequenze. Numerose crisi registrate. Alla RMN encefalo lieve ritardo del processo di mielinizzazione. Clobazam, acido valproico, cannabidiolo, diazepam

Il quadro clinico generale appare estremamente complesso con un fenotipo epilettico Dravet-like e un disordine del movimento simile a quanto riscontrato nei pazienti affetti da encefalopatia da mutazione SCN2A.

Il quadro clinico internistico molto compromesso ha reso difficile la gestione farmacologica del paziente.

Bibliografia

1. Nimmakayalu M, Noble N, Horton VK, Willing M, Copeland S, Sheffield V, Nagy PL, Wassink T, Patil S, Shechelochkov OA. 2q24 deletions: further characterization of clinical findings and their relation to the SCN cluster. *Am J Med Genet A.* 2012 Nov;158A(11):2767-74. doi: 10.1002/ajmg.a.35362. Epub 2012 Sep 28. PMID: 23023937
2. Davidsson J, Collin A, Olsson ME, Lundgren J, Soller M. Deletion of the SCN gene cluster on 2q24.4 is associated with severe epilepsy: an array-based genotype-phenotype correlation and a comprehensive review of previously published cases. *Epilepsy Res.* 2008 Sep;81(1):69-79. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2008.04.018. Epub 2008 Jun 9. PMID: 18539002

USP9X-female syndrome: una causa poco riconosciuta di crisi neonatali?

L. Parmeggiani¹, E. Pavlidis¹, E. Chiodin², E. Boni¹, A. Staffler², A. Ponta¹, A. Currò³, A. Wischmeijer³, M.C. Zanotti⁴, F. Verdi⁵

¹ Servizio di Neurologia e Riabilitazione dell'Età Evolutiva, Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Bolzano

² Terapia Intensiva Neonatale - Divisione di Neonatologia, Ospedale di Bolzano

³ Servizio di Genetica Clinica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Bolzano

⁴ Dipartimento di Radiologia, Ospedale di Bolzano

⁵ Ostetricia e Ginecologia, Ospedale di Bolzano

Varianti del gene USP9X sono associate alla “female-restricted X-linked mental retardation (MRXS99F)”, caratterizzata da disabilità intellettiva e anomalie congenite (1,2). Le varianti in questo gene predispongono a crisi epilettiche e l'epilessia è riportata nel 24% dei casi (3,1). Non esiste una chiara descrizione dell'epilessia e delle crisi. Riportiamo la prima descrizione del fenotipo elettroclinico in una neonata con USP9X female-syndrome. Cariotipo ed array-CGH eseguiti in gravidanza: normali. Primogenita nata a termine da parto eutocico da genitori consanguinei. Non sofferenza perinatale. L'ecocardiogramma ha evidenziato un forame ovale pervio e l'ecografia addome ha mostrato una cisti dell'uraco. Rilevato inoltre coloboma all'occhio sinistro. Tratti dismorfici, ipotonia, motricità spontanea povera e scarsa suzione, crisi di desaturazione.

EEG (quinta giornata di vita): due brevi crisi focali elettriche una occipitale destra (30 sec) e una temporale destra (88 sec). Attività di fondo con cicli sonno-veglia e chiara differenziazione sonno attivo e sonno quieto, ma intervalli interbursts prolungati e depressi per età. EEG successivi: singola crisi elettrica in decima giornata di vita. 2 RM fetali: ventricolomegalia, ippocampi verticalizzati e mal rotazione del verme cerebellare. RM postnatale: ipoplasia di ponte e verme cerebellare, mal rotazione di verme e ippocampi e ventricolomegalia.

Bolo di fenitoina seguito da mantenimento e successivo shift a carbamazepina.

Neonati con varianti USP9X possono presentare crisi neonatali subcliniche. Sono importanti quindi registrazioni EEG precoci nei bambini con fattori di rischio per crisi neonatali, quali malformazioni cerebrali e/o tratti dismorfici.

Bibliografia

1. Reijnders MR, Zachariadis V, Latour B, et al. De Novo Loss-of-Function Mutations in USP9X Cause a Female-Specific Recognizable Syndrome with Developmental Delay and Congenital Malformations. *Am J Hum Genet.* 2016 Feb 4;98(2):373-81.
2. Jolly LA, Parnell E, Gardner AE, et al. Missense variant contribution to USP9X-female syndrome. *NPJ GenomMed.* 2020 Dec 9;5(1):53.
3. Paemka L, Mahajan VB, Ehaideb SN, et al. Seizures are regulated by ubiquitin-specific peptidase 9 X-linked (USP9X), a de-ubiquitinase. *PLoS Genet.* 2015 Mar 12;11(3): e1005022.

GENETICA

Fenotipo lieve di sindrome MERRF (Myoclonic epilepsy with ragged red fibers) ad esordio tardivo

P. Zoleo¹, I. Sammarra¹, E. Fratto¹, L. Marino¹, M. Trimboli¹, M. Sturniolo¹, I. Manna², A. Labate³, A. Gambardella¹

¹ Istituto di Neurologia, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche, Università Magna Graecia, Catanzaro

² Istituto di bioimaging molecolare e fisiologia (IBFM), national research counseling CNR, sezione di Germaneto, Catanzaro

³ Clinica di neurofisiopatologia e disordini del movimento, università di Messina

La sindrome MERRF (Myoclonic epilepsy with ragged-red fibers) è una malattia mitocondriale eterogenea caratterizzata da epilessia mioclonica durante l'adolescenza, in associazione a sordità neurosensoriale, atrofia ottica, bassa statura e/o neuropatia periferica. Occasionalmente, sono state osservate lipomatosi, cardiomiopatia, retinite pigmentosa, oftalmoparesi e/o segni piramidali. La malattia è progressiva con comparsa di atassia, debolezza muscolare e demenza (1-3).

Donna, 72 anni: familiarità negativa per malattie neurologiche, positiva per lipomatosi. Dall'età di 60 anni circa, riferisce tremore e "scosse" alle mani. No terapie in atto. Da 3 mesi comparsa di instabilità posturale e difficoltà nella deambulazione. Dall'età giovanile lipomatosi del tronco. Altri membri della famiglia presentano lipomi multipli sul tronco.

Ipoacusia bilaterale, lieve atassia della marcia, tremore/mioclono a riposo e posturale agli arti superiori.

La registrazione video-EEG-poligrafica mostra un'attività elettrica cerebrale normale, senza modifiche in concomitanza con le mioclonie. Potenziali evocati motori, somato-sensoriali e c-reflex nella norma. Biopsia muscolare negativa. La RM encefalo evidenzia una diffusa atrofia cortico-sottocorticale.

Lo studio genetico ha evidenziato la variazione NC_012920.1: m.8344A>G nel gene del transfer-RNA della lisina (MTTK). Clonazepam 2 mg/die con beneficio sul tremore/mioclono.

L'età di esordio tardiva, l'assenza di storia familiare per malattie neurologiche, la lenta progressione del quadro sintomatologico e il fenotipo clinico estramamente lieve, in assenza di manifestazioni cardine, come l'epilessia mioclonica, sono aspetti peculiari del caso di MERRF presentato. Nei fenotipi più lievi, la lipomatosi familiare del tronco può divenire una caratteristica chiave nella diagnosi (3).

Bibliografia

1. Noer AS, Sudoyo H, Lertrit P, et al. A tRNA (Lys) mutation in the mtDNA is the causal genetic lesion underlying myoclonic epilepsy and ragged-red fiber (MERRF) syndrome. *Am J Hum Genet* 1991; 49:715-722.
2. Berkovic SF, Carpenter S, Evans A, Karpati G, Shoubridge EA, Andermann F, Meyer E, Tyler JL, Diksic M, Arnold D, et al. Myoclonus epilepsy and ragged-red fibres (MERRF). 1. A clinical, pathological, biochemical, magnetic resonance spectrographic and positron emission tomographic study. *Brain*. 1989 Oct;112 (Pt 5):1231-60.
3. Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, et al. Phenotypic heterogeneity of the 8344A>G mtDNA "MERRF" mutation. *Neurology*. 2013 May 28;80(22):2049-54.

Crisi ipomotorie correlate all'alimentazione in neonata con sindrome di Mednik

A. Cavalli¹, D. Frattini¹, C. Spagnoli¹, C.A. Cesaroni¹, S. Rizzi¹, F. Peluso², A. Peruzzi², A. Novelli³, R. Zuntini², G. Gargano⁴, L. Garavelli², C. Fusco¹

¹ SOC di Neuropsichiatria Infantile, Dipartimento Materno-Infantile, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

² SOC di Genetica Medica, Dipartimento Materno-Infantile, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

³ UOC Laboratorio di Genetica Medica, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

⁴ SOC di Neonatologia, Dipartimento Materno-Infantile, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

La Sindrome di Mednik è una malattia neurocutanea ultrarara associata a varianti bialleliche del gene AP1S1, implicato nel metabolismo del rame. Ad oggi sono riportate 6 varianti (14 pazienti). L'interessamento è multisistemico e include enteropatia grave con frequente exitus in epoca neonatale.

Neonata con diarrea congenita ingravescente su base non infettiva, a 15 giorni di vita sospeso allattamento e introdotta nutrizione parenterale totale (NPT).

A 23 giorni di vita tentativo di rialimentazione, fallito per recrudescenza dell'enteropatia e contestuale insorgenza di crisi epilettiche focali, elettriche ed elettrocliniche a semeiologia ipomotoria, che si risolvevano con il ripristino della NPT. Nei mesi successivi, ulteriori tentativi di rialimentazione con medesimo esito, nonostante la terapia antiepilettica. A 40 giorni di vita, WES (con focus su zone di omozigotità individuate ad un precedente SNP-Array): nuova variante biallelica del gene AP1S1 (c.256C>T).

Sulla base dei pochi dati in letteratura, iniziata terapia empirica con zinco acetato. Svezzata dalla NPT ai 3 mesi di vita. Dai 4 mesi libera da crisi, con terapia antiepilettica. Presenta inoltre ittiosi, ipoacusia lieve e anemia iporigenerativa. Ritardo psicomotorio moderato, ipotonia diffusa, iperlassità legamentosa.

EEG all'esordio: normale organizzazione dei ritmi di base, registrate crisi focali. Successivamente, progressiva destrutturazione dell'elettrogenesi, assenza di crisi.

RM encefalo (1 mese di vita): normale. Effettuata terapia con fenobarbitale, carbamazepina, levetiracetam, zinco acetato. In considerazione della rarità e della peculiarità della condizione, dell'elevata mortalità neonatale e della (seppur limitata) possibilità terapeutica, riteniamo utile condividere questo caso, sottolineando l'importanza di una diagnosi tempestiva.

Bibliografia

1. Martinelli D et al. MEDNIK syndrome: a novel defect of copper metabolism treatable by zinc acetate therapy. *Brain*. 2013
2. Klee KMC et al. AP1S1 missense mutations cause a congenital enteropathy via an epithelial barrier defect. *Hum Genet*. 2020
3. Lu JG et al. Clinicopathologic Features of IDEDNİK (MEDNIK) Syndrome in a Term Infant: Histopathologic Features of the Gastrointestinal Tract and Report of a Novel AP1S1 Variant. *Pediatr Dev Pathol*. 2023

Descrizione di due casi clinici con fenotipo sovrapponibile: qual è il genotipo, la risposta dieci anni dopo

E. Lovardi¹, E. Poratti¹, ML Dentici², D. Lettori¹

¹ *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Dipartimento di Neuroriabilitazione pediatrica, Roma*

² *Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, genetica Medica, Roma*

Nel 2013 presentavamo due casi clinici con fenotipo sovrapponibile la cui diagnosi genetica era solo ipotizzabile. Kevin e Martina, fratelli, familiarità per epilessia e consanguineità genitoriale. Kevin presenta palatoschisi, ernia ombelicale e inguinale, dismorfismi facciali multipli (ponte nasale ampio, narici antverse, epicanto, dita delle mani affusolate); ritardo psicomotorio, atassia, assenza di linguaggio, stereotipie. Riscontro neuroradiologico di malformazione Dandy Walker variant. Epilessia a tipo assenza atipica, mioclonie a frequenza plurisettimanale. Terapia con acido valproico, lamotrigina e nitrazepam, EEG con scariche di punta-onda e polipunta-onda irregolari, attivate dal sonno. Martina presenta palatoschisi ed ipoplasia mandibolare (sd. di Pierre Robin), dismorfismi analoghi con con micrognazia; ritardo psicomotorio stereotipie. RM encefalo negativa; epilessia a tipo assenze atipiche, terapia con acido valproico, EEG con scariche di punta e polipunta onda irregolari e diffuse, attivate dal sonno. Cariotipo, analisi reg.22q11, CGH-array (3 sedi): negativi, in attesa risultati esoma.

Nel 2023 ottenuti i risultati del sequenziamento genomico: a livello della regione genomica chr17:39,676,611 la variante intronica profonda c.433-1932G>A a carico del gene PGAP3 in omozigosi in entrambi, segregante da entrambi i genitori eterozigoti. La variante è diagnostica per Sindrome da iperfosfatasia con disabilità cognitiva (HPMRS) o Sindrome di Mabry, autosomica recessiva caratterizzata da disabilità intellettiva, epilessia, ipotonia, livelli sierici elevati di fosfatasi alcalina, falangi terminali ipoplasiche e dismorfismi facciali. Importante pertanto, in casi di epilessia evocativi sindrome genetica, effettuare sempre l'analisi genomica al fine di indentificare precocemente sindromi rare, effettuare una migliore caratterizzazione clinica del paziente, e se disponibile una terapia mirata in base al difetto genetico.

Bibliografia

1. *Barkovich A.J. et al., "A developmental and genetic classification for malformations of cortical development:update 2012, Brain 2012; 135: 1348-1369.*
2. *Da'as SI et al., "PGAP3 Associated with Hyperphosphatasia with Mental Retardation Plays a Novel Role in Brain Morphogenesis and Neuronal Wiring at Early Development". Cells. 2020 Jul 27;9(8):1782.*
3. *Abdel-Hamid MS et al., "PGAP3-related hyperphosphatasia with mental retardation syndrome: Report of 10 new patients and a homozygous founder mutation". Clin Genet. 2018 Jan;93(1):84-91.*

Encefalopatia epilettica ed alterazioni multifocali della sostanza bianca: possibile ruolo patogenetico del gene KIAA0319L

E.M. Presotto^{1,2}, A. Vetro¹, E. Parrini¹, R. Guerrini^{1,2}, S. Balestrini^{1,2}

¹ *Neurologia Pediatrica, Centro di Eccellenza Neuroscienze, AOU “A. Meyer” - IRCCS, Firenze*

² *Università degli studi di Firenze*

Paziente di 10 anni con quadro di encefalopatia epilettica associata ad alterazioni multifocali della sostanza bianca a prevalenza emisferica destra, spina bifida occulta e deficit cognitivo di grado moderato.

Non familiarità per epilessia. Parto indotto a 34 settimane per ritardo di crescita e placenta previa. Ritardo psicomotorio: deambulazione ai 2 anni e linguaggio strutturato a 5 anni.

Dai 6 anni comparsa di crisi focali toniche con componente tonico-aversiva a destra, automatismi gestuali ed arresto psicomotorio, frammiste a crisi miocloniche e a tipo 'assenza', di breve durata a frequenza plurigiornaliera, con concomitante regressione delle acquisizioni. Iniziata terapia con valproato e lamotrigina, non efficace. All'esoma variante X-linked in emizigosi materna sul gene GYG21,2 e variante de novo in eterozigosi sul gene KIAA0319L3, codificante per una proteina espressa nei neuroni corticali, coinvolta nel direzionamento assonale, non associato finora a patologia umana.

Disfunzione esecutiva generalizzata e disregolazione emotivo-comportamentale.

EEG mostra attività di fondo lenta a destra, anomalie frontotemporali destre e scariche punte-onda diffuse; in sonno quadro Lennox-like con scariche di polipunte rapide, seguite da onde lente diffuse.

RM encefalo (stabile): iperintensità multifocali nella sostanza bianca (a maggior espressione in sede temporale superiore e parietoccipitale destra). Attualmente etosuccimide, clonazepam e carbamazepina.

Peculiare presentazione clinica con severa encefalopatia epilettica ad esordio tardivo, alterazioni multifocali al neuroimaging e regressione delle competenze. L'eziologia rimane indeterminata, da discutere il possibile ruolo eziopatogenetico della variante KIAA0319L o la valutazione di altre possibili eziologie.

Bibliografia

1. Bertoli-Avella AM et al. Combining exome/genome sequencing with data repository analysis reveals novel gene-disease associations for a wide range of genetic disorders. *Genet Med.* 2021 Aug;23(8):1551-1568. doi: 10.1038/s41436-021-01159-0
2. Imagawa E, et al. A hemizygous GYG2 mutation and Leigh syndrome: a possible link? *Hum Genet.* 2014 Feb;133(2):225-34. doi: 10.1007/s00439-013-1372-6.
3. Poon MW et al. Dyslexia-associated kiaa0319-like protein interacts with axon guidance receptor nogo receptor 1. *Cell Mol Neurobiol.* 2011 Jan;31(1):27-35. doi: 10.1007/s10571-010-9549-1.

Sindrome multiorgano con epilessia farmacoresistente, malformazione cerebrale complessa, anomalie retiniche, deficit della coagulazione ed obesità: possibile ruolo del gene TET3

S. Gasparini^{1,2}, A. Dainelli¹, L. Marini¹, D. Mei¹, E. Parrini¹, S. Balestrini^{1,3}, R. Guerrini¹

¹ Ospedale Pediatrico Meyer IRCCS, Firenze

² Istituto di Scienze della Vita, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

³ UCL Queen Square Institute of Neurology, London

Descriviamo una paziente di 30 anni con epilessia farmaco-resistente insorta in età pediatrica associata a quadro cerebrale malformativo, disabilità intellettiva e obesità di grado III, ad eziologia non definita.

La paziente manifestava ritardo dello sviluppo dal sesto mese di vita. A un anno, primo episodio convulsivo con coinvolgimento dell'emilato sinistro in iperpiressia. Ulteriori episodi febbrili fino ai 4 anni. Successivo benessere clinico con terapia antiepilettica per circa 13 anni. Gli esami diagnostici successivi mostravano un quadro malformativo cerebrale complesso e anomalie epilettiformi focali destre all'EEG. Dai 17 anni crisi focali plurisettimanali nonostante utilizzo di molteplici farmaci antiepilettici in monoterapia o associazione.

Presenti anomalie retiniche bilaterali, stabili, e deficit di alcuni fattori della coagulazione.

ArrayCGH e Cariotipo risultati nella norma, all'esoma riscontro di VUS in eterozigosi di TET3 ad eredità paterna (padre asintomatico).

Esotropia occhio sinistro, lieve atassia cerebellare. BMI 45.81.

EEG con anomalie epilettiformi prevalenti a destra e quadro Lennox-like in sonno. PEV, ERG, BAEPS, PESS ai quattro arti nella norma. Nell'emisfero destro quadro di atrofia emisferica, sclerosi ippocampale, polimicrogiria e schizencefalia in sede occipitale. Fenitoina, fenobarbitale, cenobamato

Il ruolo della variante TET3 risulta dubbio data l'editarietà e l'asintomaticità del padre. Varianti eterozigoti o bialleliche di TET3 sono tuttavia caratterizzate da espressività variabile¹ dovuta alla metilazione² del gene e clinicamente parzialmente sovrapponibili al nostro caso^{1,3}. Discuteremo l'analisi del profilo di metilazione per approfondire il ruolo eziologico della variante in questa paziente.

Bibliografia

1. Fahrner JA. TET3-Related Beck-Fahrner Syndrome. 2023 May 18. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK591837/>
2. Levy MA, McConkey H, Kerkhof J, Barat-Houari M, Bargiacchi S, Biamino E, Bralo MP, Cappuccio G, Ciolfi A, Clarke A, DuPont BR, Elting MW, Faivre L, Fee T, Fletcher RS, Chirik F, Foroutan A, Friez MJ, Gervasini C, Haghshenas S, Hilton BA, Jenkins Z, Kaur S, Lewis S, Louie RJ, Maitz S, Milani D, Morgan AT, Oegema R, Østergaard E, Pallares NR, Piccione M, Pizzi S, Plomp AS, Poulton C, Reilly J, Relator R, Rius R, Robertson S, Rooney K, Rousseau J, Santen GWE, Santos-Simarro F, Schijns J, Squeo GM, St John M, Thauvin-Robinet C, Traficante G, van der Shuijs PJ, Vergano SA, Vos N, Walden KK, Azmanov D, Balci T, Banka S, Gecz J, Henneman P, Lee JA, Mannens MMAM, Roscioli T, Siu V, Amor DJ, Baynam G, Bend EG, Boycott K, Brunetti-Pierrri N, Campeau PM, Christodoulou J, Dymant D, Esber N, Fahrner JA, Fleming MD, Genevieve D, Kerrnohan KD, McNeill A, Menke LA, Merla G, Prontera P, Rockman-Greenberg C, Schwartz C, Skinner SA, Stevenson RE, Vitobello A, Tartaglia M, Alders M, Tedder ML, Sadikovic B. Novel diagnostic DNA methylation epigenatures expand and refine the epigenetic landscapes of mendelian disorders. *HGG Adv.* 2021b; 3:100075.
3. Beck, D. B., Petracovici, A., He, C., Moore, H. W., Louie, R. J., Ansar, M., Douzgou, S., Sithambaram, S., Cottrell, T., Santos-Cortez, R. L. P., Prijoles, E. J., Bend, R., and 20 others. Delineation of a human mendelian disorder of the DNA demethylation machinery: TET3 deficiency. *Am. J. Hum. Genet.* 106: 234-245, 2020.

Una genetica fumosa in soggetto con stato epilettico super-refrattario

I. Onida¹, G. Magli¹, M. L'Erario², A. Madrau¹, A. Nieddu¹, F. Ferro¹, L. Falcioni¹, F. De Martino¹, G. Luzzu¹, M. Fadda¹, S. Sotgiu¹, A. Rosati², S. Casellato¹

¹ Centro per la Diagnosi e la Cura dell'Epilessia in Età Evolutiva, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Unità Operativa Complessa di Neuropsichiatria Infantile, AOU di Sassari

² Struttura Operativa complessa Neurologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze

Quadro di Encefalopatia Epilettica e dello Sviluppo con crisi farmacoresistenti, a probabile eziologia genetica, complicatasi con stato di male epilettico a prevalente componente tonica.

Paziente di 12 anni, maschio. Fratello con crisi febbrili. Gravidanza e parto regolari. Sviluppo psicomotorio normale; ritardo di linguaggio. A 1 anno, crisi febbrile (EEG normale). A 4 anni insorgenza di clonie degli arti superiori. EEG: attività theta sulla regione centro-parietale bilateralmente; in sonno raffiche di polipunta-onda lenta associate a mioclonie; registrazione di crisi di assenza atipica. Ipotesi: Epilessia mioclono-astatica, trattata con valproato e clobazam. Per persistenza di assenze atipiche, introduzione di etosuccimide. Esegue pannello encefalopatie epilettiche (variante VOUS gene QARS). Sostituito clobazam con clonazepam, con controllo delle assenze, ma persistenza di rare mioclonie in sonno. Successiva comparsa di ritmi rapidi in sonno, associati a crisi toniche. Valutazioni neuropsicologiche: disabilità intellettiva lieve e ADHD. Quadro elettroclinico Lennox-like. A 10 anni, stato epilettico con crisi toniche. Rilevato raddoppiamento dei livelli plasmatici di etosuccimide. Inviato esoma (varianti VOUS dei geni FRMPD4 e SHROOM4). Per stato epilettico refrattario, trasferito in rianimazione (propofol, levetiracetam, ketamina, midazolam), poi in Centro di III livello, con remissione dello SE dopo 30 giorni. Ripete esoma (variante VOUS gene ELFN1).

Disprassia ideomotora.

Con l'attuale politerapia, libertà da crisi e normalizzazione degli EEG. RM encefalo negativa.

Valproato, clobazam, etosuccimide, clonazepam. Attualmente politerapia con valproato, gardenale, fenitoina.

Come interpretare i risultati delle indagini genetiche? Utilità dello studio di funzione dei geni mutati?

Bibliografia

1. Dursun A, Yalnizoglu D, Yilmaz DY, Oguz KK, Gülbakan B, Koşukcu C, Akar HT, Kahraman AB, Acar NV, Günbey C, Yildiz Y, Ozgul RK. Biallelic mutations in *ELFN1* gene associated with developmental and epileptic encephalopathy and joint laxity. *Eur J Med Genet.* 2021 Nov;64(11):104340. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104340. Epub 2021 Sep 9. PMID: 34509675. Riferimenti
2. Bian WJ, Li ZJ, Wang J, Luo S, Li BM, Gao LD, He N, Yi YH. *SHROOM4* Variants Are Associated With X-Linked Epilepsy with Features of Generalized Seizures or Generalized Discharges. *Front Mol Neurosci.* 2022 May 17; 15:862480. doi: 10.3389/fnmol.2022.862480. PMID: 35663265; PMCID: PMC9157246.
3. Li RK, Li H, Tian MQ, Li Y, Luo S, Liang XY, Liu WH, Li BM, Shi XQ, Li J, Li B, Shu XM; China Epilepsy Gene 1.0 Project. Investigation of *FRMPD4* variants associated with X-linked epilepsy. *Seizure.* 2023 Jun 10; S1059-1311(23)00143-7. doi: 10.1016/j.seizure.2023.05.014. Epub ahead of print. PMID: 37330374.

Caso di epilessia focale sintomatica di DNET e disturbo complesso del neurosviluppo associato ad eterozigosi composta del gene PTPN23

M.L. Ricci, E. Parrini, A. Vetro, S. Balestrini, R. Guerrini

Neurologia pediatrica, Centro di Eccellenza Neuroscienze, AOU “A. Meyer” – IRCCS, Firenze

Il gene PTPN23 (locus 3p21.31) codifica per una tirosin-fosfatasi non recettoriale, altamente espressa a livello cerebrale, coinvolta nella ciliogenesi, nello splicing dell'RNA e nel trasporto delle vescicole endosomiali.¹ Mutazioni bialleliche sono state associate ad un disordine del neurosviluppo con disabilità intellettiva, ritardo o assenza del linguaggio e, in alcuni pazienti, epilessia, anomalie oculari e cerebrali.²

Alterazioni loss-of-function sembrano inoltre implicate nell'attivazione di vie di segnale pro-oncogeniche, tramite la regolazione della proliferazione cellulare mediata da fattori di crescita.³

Descriviamo un paziente, portatore di un'eterozigosi composta a carico del gene PTPN23 (due varianti missenso), di 7 anni, con epilessia focale esordita a 2 anni, associata a DNET in sede frontale destra, ed un disturbo complesso del neurosviluppo caratterizzato da difficoltà cognitive, disturbo misto del linguaggio con disprassia orale e prevalente compromissione espressiva, deficit di attenzione ed iperattività. A seguito dell'intervento di lesionectomia, in trattamento con carbamazepina, abbiamo ottenuto un completo controllo delle crisi. Per gli aspetti comportamentali ha assunto risperidone, poi sostituito con metilfenidato.

All'EEG normale attività di fondo, anomalie parossistiche in sede frontale destra, con attivazione e diffusione in sonno. Esiti dell'intervento neurochirurgico, stabili nel tempo. Carbamazepina, metilfenidato

Il caso pone difficoltà nello stabilire un'esatta correlazione eziologica tra il dato genetico ed il complesso fenotipo del paziente, e nell'effettuare counselling genetico per la famiglia, anche in considerazione della sua storia di neoplasia e del ruolo del gene nella proliferazione cellulare.

Bibliografia

1. Sowada N, Hashem MO, Yilmaz R, Hamad M, Kakar N, Thiele H, Arold ST, Bode H, Alkuraya FS, Borck G. Mutations of PTPN23 in developmental and epileptic encephalopathy. *Hum Genet.* 2017 Nov;
2. Bend R, Cohen L, Carter MT, Lyons MJ, Niyazov D, Mikati MA, Rojas SK, Person RE, Si Y, Wentzensen IM; Regeneron Genetics Center; Torti E, Lee JA, Boycott KM, Basel-Salmon L, Ferreira CR, Gonzaga-Jauregui C. Phenotype and mutation expansion of the PTPN23 associated disorder characterized by neurodevelopmental delay and structural brain abnormalities. *Eur J Hum Genet.* 2020 Jan;
3. Van der Lely L, Häfliger J, Montalban-Arques A, Bäbler K, Schwarzfischer M, Sabev M, Gottier C, Lang S, Scharl M, Spalinger MR. Loss of PTPN23 Promotes Proliferation and Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Human Intestinal Cancer Cells. *Inflamm Intest Dis.* 2019 Oct.

Riconsiderare la diagnosi genetica nelle encefalopatie epilettiche in età adulta: un caso di sclerosi tuberosa

M. Russo¹, J. Rossi^{1,2}, G. Salomone¹, M. Napoli³, F. Valzania¹, R. Rizzi¹

¹ SOC di Neurologia, Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia

² Dottorato di ricerca in Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Modena e Reggio Emilia

³ SSD di Neuroradiologia, Dipartimento Diagnostica per Immagini e Medicina di Laboratorio, Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia

Le encefalopatie epilettiche e dello sviluppo (EES) esordiscono generalmente in età pediatrica¹. Tuttavia, i pazienti raggiungono spesso l'età adulta senza una diagnosi genetica². Inoltre, il fenotipo clinico dell'adulto può essere diverso da quello descritto nel bambino³. Presentiamo il caso di una ragazza di 27 anni con EES, grave disturbo comportamentale ed obesità. Non familiarità per epilessia e altre malattie neurologiche. Nata a termine da parto eutocico. SPM nella norma fino ai 6 mesi, poi ricoverata per sindrome di West (spasmi in flessione/ipsaritmia), trattata con idrocortisone e valproato. Silenzio clinico fino all'età di 2 anni, quando comparivano crisi con staring e mioclonie negative del capo. Introdotto vigabatrin, poi sostituito con carbamazepina. A 3 anni, sospesi valproato e vigabatrin. Per successiva ripresa delle crisi con pdc, introdotto topiramato, poi solo carbamazepina. A 5 anni eseguiti RM encefalo e test molecolare per sclerosi tuberosa (negativo). A 14 anni, introdotto fenobarbital, sospeso per peggioramento comportamentale. A 17 anni, sospesa carbamazepina e reintrodotto valproato, in associazione a levetiracetam, lamotrigina e clobazam. Per agitazione, sospesi poi levetiracetam e lamotrigina e introdotti zonisamide e lacosamide. Nonostante la politerapia, persistono crisi epilettiche pluriquotidiane, spesso con caduta. A ottobre 2023 ricoverata nel nostro reparto, ha ripetuto RM encefalo (multipli tuber corticali) ed EEG (anomalie epilettiformi multifocali talora organizzate in scariche diffuse). Effettuato inoltre pannello NGS pathway PI3K/AKT/mTOR studio TRIO e introdotto cannabidiolo. Presentiamo questo caso per discutere l'evoluzione in età adulta delle EES e per sottolineare l'importanza di riconsiderare la diagnosi genetica al fine di migliorare il trattamento.

Bibliografia

1. Specchio N, Curatolo P. *Developmental and epileptic encephalopathies: what we do and do not know. Brain* 2021; 144(1):32-43.
2. Beltrán-Corbellini Á, Aledo-Serrano Á, Møller RS, et al. *Epilepsy Genetics and Precision Medicine in Adults: A New Landscape for Developmental and Epileptic Encephalopathies. Front Neurol* 2022; 13:777115.
3. Gorodetsky C, Fasano A. *Developmental and Epileptic Encephalopathies in Adults: An Evolving Field. Neurology* 2022; 99(3):89-91

Encefalopatia mioclonica CLN6-correlata: una lunga strada per raggiungere la diagnosi genetica

L. Canafoglia¹, B. Castellotti¹, T. Granata², R. Solazzi², F. Ragona², L. Giordano³, J. Galli³, G. Didato¹, G. Marucci¹, V. Cuccarini¹, C. Gellera¹, B. Garavaglia¹, F. Invernizzi¹

¹ Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

² Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

³ Neuropsichiatria Infantile, CRE Spedali Civili, Brescia

L'applicazione di numerosi test genetici è talora necessaria per raggiungere la diagnosi.

Femmina, 21 anni, con diagnosi di lieve disabilità intellettiva in età infantile; esordio di sintomatologia ipercinetica a 9 anni e di epilessia a 14 anni, con crisi focali ad evoluzione bilaterale, a sintomatologia visiva. Dall'età di 16 anni, peggioramento del cammino per mioclono d'azione e progressivo deterioramento cognitivo. Iniziata terapia antiepilettica con OXC (non efficace), aggiunti LEV e PER, con controllo delle crisi fino a 20 anni. Poi aggiunto PB (non efficace) e VPA con beneficio.

Grave mioclono d'azione, lievi segni piramidali, grave insufficienza mentale.

EEG: anomalie epilettiformi in sede occipitale, fotosensibilità a basse frequenze.

RM: marcata atrofia corticale e leucoencefalopatia sovratentoriale bilaterale.

Mutazioni MERRF e MELAS negative. Pannelli per ceroidolipofuscinosi (15) ed epilessia (17): rilievo di una variante missenso in eterozigosi in CLN6. Biopsia cute profonda (19) accumulo di corpi curvilinei e fingerprint. Esoma (20): identificazione di una variante eterozigote intronica in CLN6 e studio dell'impatto sulla maturazione del trascritto. L'analisi condotta su cDNA (retrotrascritto da RNA estratto da diversi tessuti) ha dimostrato che la variante è responsabile dell'alterazione della corretta maturazione del trascritto wild type (20%). La presenza di una piccola quota di trascritto normale potrebbe giustificare un decorso clinico atipico. In età adolescenziale/adulta il quadro clinico si presenta come una forma di malattia di Kufs₁, ma l'età all'esordio e il quadro di risonanza magnetica potrebbero suggerire una forma tardo-infantile variante₂.

Bibliografia

1. Berkovic SF, Oliver KL, Canafoglia L, Krieger P, Damiano JA, Hildebrand MS, Morbin M, Vears DF, Sofia V, Giuliano L, Garavaglia B, Simonati A, Santorelli FM, Gambardella A, Labate A, Belcastro V, Castellotti B, Ozkara C, Zeman A, Rankin J, Mole SE, Aguglia U, Farrell M, Rajagopalan S, McDougall A, Brammah S, Andermann F, Andermann E, Dahl HM, Franceschetti S, Carpenter S. Kufs disease due to mutation of CLN6: clinical, pathological and molecular genetic features. *Brain*. 2019 Jan 1;142(1):59-69. doi: 10.1093/brain/awy297. PMID: 30561534.
2. Canafoglia L, Gilioli I, Invernizzi F, Sofia V, Fugnanesi V, Morbin M, Chiapparini L, Granata T, Binelli S, Scaioli V, Garavaglia B, Nardocci N, Berkovic SF, Franceschetti S. Electroclinical spectrum of the neuronal ceroid lipofuscinoses associated with CLN6 mutations. *Neurology*. 2015 Jul 28;85(4):316-24. doi: 10.1212/WNL.0000000000001784. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26115733; PMCID: PMC4520821.

Epilessia Multifocale Farmacoresistente: Correlazione tra Alterazioni Neuroradiologiche e Genetiche di Incerto Significato

R. Esposito¹, L. Canafoglia², E. Freri³, G. Didato², L. Muccioli^{1,4}, L. Di Vito¹, B. Mostacci¹, L. Licchetta¹, F. Bisulli^{1,4}

¹ IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Centro Epilessia (Full Member of European Reference Network EpiCARE), Bologna

² Dipartimento di Diagnostica e Tecnologia, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

³ Dipartimento di Neuroscienze Pediatriche, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta, Milano

⁴ Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (Full Member of European Reference Network EpiCARE), Università di Bologna

Presentiamo un paziente con epilessia multifocale farmacoresistente associata a lesione di incerta natura nel pulvinar-talamo postero-mediale sinistro ed alterazioni genetiche di incerto significato e non chiara correlazione con il quadro neuroradiologico.

Maschio, 25 anni. Cugina materna I grado con DEE mioclonica. A 9 anni esordio epilessia con stato epilettico focale a semeiologia visiva ed evoluzione tonico-clonica bilaterale. Introdotta Carbamazepina con un anno di libertà da crisi. Dai 10 anni, crisi plurisettimanali/quotidiane caratterizzate da nausea, paura, offuscamento del visus cui seguono versione oculare in alto e a sinistra oppure automatismi gestuali bimanuali e confusione, con possibile evoluzione in crisi tonico-cloniche bilaterali.

Tentati molteplici farmaci anticrisi, VNS, dieta chetogenica: inefficaci o non tollerati.

Compromissione di alcune funzioni cognitive. VEEG: anomalie lente diffuse, prevalenti in regione temporale e parieto-occipitale sinistra e AEI bilaterali asincrone in sede temporale anteriore, parieto-occipitale sinistra e temporale destra con diffusione bilaterale. Video-registrazione di 17 crisi, con la semeiologia sovradescritta a verosimile esordio fronto-centrale con alterna prevalenza di lato. Cariotipo, pannello geni mitocondriali, test metabolici ed enzimatici: negativi. CGH array: microduplicazione de novo nella regione 14q31; microduplicazione nella regione 22q13.32-33 che coinvolge i geni FAM19A5 e C22orf34.

Analisi NGS pannello geni epilessia: VUS in SCN2A, FOXP1, NEDDAL, COL4A1. WES: in corso

RMN encefalo: sfumata iperintensità di segnale T2-FLAIR nel pulvinar-talamo postero-mediale sinistro.

Valproato 400, Cenobamato 200, Zonisamide 200, Clobazam 10.

Presentiamo il caso per discutere 1) il potenziale ruolo eziologico delle alterazioni genetiche e l'eventuale correlazione con il neuroimaging 2) discutere la natura della lesione 3) eventuali suggerimenti terapeutici.

Presentazione clinica atipica in variante de novo in CACNA1E: expanding the genotype-phenotype correlation?

E. Fortunato, E. Cavaliere, M.F. Pelizza, J. Favaro, J. N. Pin, M. Nosadini, I. Toldo, S. Sartori

UOC Clinica Pediatrica, Neurologia e Neurofisiologia Pediatrica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedale Università di Padova

Il gene CACNA1E codifica per la subunità $\alpha 1$ del canale Cav2.3, canale del calcio ad alto voltaggio. Mutazioni di CACNA1E possono associarsi ad encefalopatia epilettica e di sviluppo, ipotonia, contratture congenite, macrocefalia e disturbi del movimento ipercinetico. Maschio, 1 anno, unicogenito. Familiarità negativa per epilessia. Nato a termine da parto distocico, gravidanza decorsa con riscontro di plica nucale aumentata e piede torto bilaterale; dal primo giorno di vita apnee ostruttive. A 3 mesi esordio di encefalopatia epilettica con crisi epilettiche pleomorfe pluriquotidiane, anche in sequenza, a tipo spasmo/spasmo tonico, crisi cloniche, miocloniche e tonico-cloniche, farmacoresistente (ACTH, VGV, VPA, TPM, BDZ, KD, RUF, PB). Riscontro ad un anno di vita di neuroblastoma surrenalico sinistro. Esame Neurologico: dismorfismi somatici multipli, artrogriposi distale, compromissione neurologica globale, ipotonia centrale e periferica, disturbo del movimento ipercinetico. EEG polisonnogramma: scarsa organizzazione dell'attività elettrica in veglia e sonno, subcontinue anomalie epilettiformi multifocali, prevalenti a carico delle regioni centro-temporo-occipitali bilaterali e al vertice, con incremento in voltaggio, frequenza e diffusione in sonnolenza e sonno. Registrati cluster di spasmi, spasmi tonici, crisi cloniche, mioclonie epilettiche. RMc all'esordio: normale. Pannello NGS per artrogriposi: variante in eterozigosi del gene CACNA1E: c.2104G>A, p. (Ala702Thr). VGV, CNZ, RUF, PB. La presenza di apnee ostruttive e patologia tumorale in DEE con disturbo del movimento ed artrogriposi, associata a mutazione in CACNA1E, contribuisce all'espansione del fenotipo già noto e descritto in letteratura?

Bibliografia

1. Helbig K, Lauerer R, Bahr J, Souza I, Myers C, Uysal B, Schwarz N, Gandini M, Huang S, Keren B, Mignot C, Afenjar A, Billette de Villemeur T, Heron D, Nava C, Valence S, Buratti J, Fagerberg C, Soerensen K, Kibaek M, Kamsteeg E, Koolen D, Gunning B, Schelhaas H, Krueer M, Fox J, Bakhtiari S, Jarrar R, Padilla-Lopez S, Lindstrom K, Jin S, Zeng X, Bilguvar K, Papavasileiou A, Xing Q, Zhu C, Boysen K, Vairo F, Lanpher B, Klee E, Tillema J, Payne E, Cousin M, Kruiesselbrink T, Wick M, Baker J, Haan E, Smith N, Sadeghpour A, Davis E, Katsanis N, Corbett M, MacLennan A, Gecz J, Biskup S, Goldmann E, Rodan L, Kichula E, Segal E, Jackson K, Asamoah A, Dimmock D, McCarrrier J, Botto L, Filloux F, Turdik T, Cascino G, Klingerman S, Neumann C, Wang R, Jacobsen J, Nolan M, Snell R, Lehnert K, Sadleir L, Anderlid B, Kvarnung M, Guerrini R, Friez M, Lyons M, Leonhard J, Kringle G, Casas K, El Achkar C, Smith L, Rotenberg A, Poduri A, Sanchis-Juan A, Carss K, Rankin J, Zeman A, Raymond F, Blyth M, Kerr B, RuiVz K, Urquhart J, Hughes I, Banka S, Hedrich U, Scheffer I, Helbig I, Zamponi G, Lerche H, Mefford H. De novo pathogenic variants in CACNA1E cause developmental and epileptic encephalopathy with contractures, macrocephaly, and dyskinesias. *Am J Hum Genet* 2018; 103:666–78. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.09.006
2. Ortiz Cabrera N., Duat Rodríguez A., Fernández Garoz B, et al. Dystonia and Contractures are Potential Early Signs of CACNA1E-Related Epileptic Encephalopathy. *Mol Syndromol* 2021; 12:25–32. doi: 10.1159/000511926.
3. Royer-Bertrand B., Jequier Gyax2 M., Cisarova K., et al. De novo variants in CACNA1E found in patients with intellectual disability, developmental regression and social cognition deficit but no seizures. *Molecular Autism* (2021) 12:69. doi: 10.1186/s13229-021-00473-3.3